

TESIS DOCTORAL

Prematuros tardíos:

**Estudio epidemiológico y valoración del desarrollo
psicomotor a los dos años de vida**

MERCEDES GARCIA REYMUNDO

2015

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS

Facultad de Medicina

Doctorado en Avances en Pediatría y Cirugía Pediátrica

Conformidad del director de tesis:

Fdo. Dr. Enrique Galán Gómez

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer especialmente su colaboración a Sergio Barroso, por su generosidad, por que sin él, su tiempo y su esfuerzo, este trabajo no habría concluido.

Gracias a mi madre, que con su pasión, me ha enseñado a amar la pediatría.

Gracias a todos los compañeros pediatras de atención primaria que han colaborado en este trabajo. Gracias por disponer de tiempo y ganas para ayudarme a pesar de la carga de trabajo que sufren. Gracias a Patricia Asensio, Esther Benito, Alicia Gómez Cobián, Amparo Montero, Teresa Nieto, M^a Ángeles Osuna, José Luis Paz, Juana Solano y Concha Surribas.

Gracias a Isabel Sáez. Por ayudarme y enseñarme tanto, por estar siempre disponible.

Gracias a Esther Piñán e Isabel Sáez, por ayudarme cada día en este trabajo, por enseñarme todo lo que sé de neonatología, y por trasmitirme su pasión por aprender y mejorar.

Gracias a Enrique Galán, mi director de tesis, por confiar en mi.

Este trabajo está dedicado a Javier,
por estar a mi lado.

ÍNDICES

ÍNDICE DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	3
ÍNDICES	7
ÍNDICE DE CONTENIDO.....	9
ÍNDICE DE TABLAS DE RESULTADOS.....	11
ÍNDICE DE GRÁFICAS DE RESULTADOS.....	13
ABREVIATURAS	15
CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	19
1. INTRODUCCIÓN	21
2. EPIDEMIOLOGÍA	22
3. DEFINICIÓN	23
4. CAUSAS	24
5. MORBILIDAD	27
5.1. Influencia de la comorbilidad materna:	27
5.2. Factores de riesgo de morbilidad:.....	28
6. MORBILIDAD EN EL PERIODO NEONATAL	29
6.1. Sala de partos	29
6.2. Morbilidad neonatal	29
7. PERIODO POSTNEONATAL: MORBILIDAD A LARGO PLAZO	52
7.1 RETRASO PONDERAL/FALLO DE MEDRO.....	52
7.2 INFECCIONES TARDÍAS	53
7.3 PROBLEMAS RESPIRATORIOS A LARGO PLAZO	53
7.4 MUERTE SÚBITA EN EL PREMATURO TARDÍO.....	56
7.5 REHOSPITALIZACIÓN.....	57
8. SECUELAS EN EL NEURODESARROLLO	65
8.1. INMADUREZ DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	66
8.2. FACTORES ASOCIADOS.....	68
8.3. TRASTORNOS NEUROLÓGICOS EN EL PREMATURO TARDÍO:	70
8.4 DETECCIÓN PRECOZ.....	79
9. MORTALIDAD	81
10. COSTES	85
CAPÍTULO 2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	87
1. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO:	89

2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO:	89
OBJETIVO GENERAL	89
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	89
<u>CAPÍTULO 3. MATERIAL Y MÉTODOS</u>	91
1. TIPO DE ESTUDIO	93
2. POBLACIÓN DE ESTUDIO	93
3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN	94
4. FUENTES DE INFORMACIÓN	96
5. VARIABLES CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS	97
6. CRONOGRAMA Y METODOLOGÍA DE TRABAJO	99
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	100
<u>CAPÍTULO 4. RESULTADOS</u>	103
1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA Y DE LA VARIABLE EXPOSICIÓN	105
2. RESULTADOS EN LOS PRIMEROS 2 AÑOS DE VIDA	134
3. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE TRASTORNOS DEL DESARROLLO PSICOMOTOR	136
<u>CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN</u>	143
DEBILIDADES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO	154
<u>CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES</u>	155
<u>ANEXOS</u>	159
<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	175

ÍNDICE DE TABLAS DE RESULTADOS

TABLA 22. Muestra total estudiada.....	Pág. 105
TABLA 23. Enfermedad materna previa en los prematuros tardíos.....	Pág. 110
TABLA 24. Tendencia lineal decreciente en las gestaciones patológicas en relación a las semanas de edad gestacional.....	Pág. 113
TABLA 25. Diagnósticos de patología gestacional más frecuentes entre los PT...	Pág. 114
TABLA 26. Tabla de contingencia: Tipo de parto.....	Pág. 117
TABLA 27. Tabla de contingencia: Motivo de cesárea	Pág. 118
TABLA 28. Peso medio al nacimiento en relación a las semanas de edad gestacional.	Pág. 121
TABLA 29. Tabla de contingencia: Ingreso en UCIN en relación con exposición...	Pág. 128
TABLA 30. Porcentajes de diagnósticos más frecuentes al alta de la unidad de neonatología/ maternidad	Pág. 129
TABLA 31. Tabla de contingencia: Diagnóstico de hipoglucemia en relación con exposición	Pág. 130
TABLA 32. Tabla de contingencia: Diagnóstico de ictericia en relación con exposición	Pág. 130
TABLA 33. Tabla de contingencia: Diagnóstico de problemas en la alimentación en relación con exposición.....	Pág. 130
TABLA 34. Tabla de contingencia: Diagnóstico de trastornos respiratorios en relación con exposición	Pág. 131
TABLA 35. Tabla de contingencia: Diagnóstico de sepsis en relación con exposición.....	Pág. 131
TABLA 36. Porcentajes de procedimientos diagnósticos y terapéuticos más frecuentes.	Pág. 132
TABLA 37. Porcentajes en cada área de puntuación por debajo del punto de corte del test	Pág. 138
TABLA 38. Ajustada por sexo, preeclampsia y tipo de gestación (patológica/normal)	Pág. 139
TABLA 39. Análisis de asociación de la normalidad o no de las área del ASQ en relación con las semanas de EG.	Pág. 140

TABLA 40. Porcentajes de alteración en cada área de evaluación del test ASQ3 por
semanas de EG.Pág. 141

TABLA 41. Diferencia de medianas de puntuación de cada área de evaluación del test
ASQ3 por semanas de EG.Pág. 142

ÍNDICE DE GRÁFICAS DE RESULTADOS

GRÁFICA 28. Población de estudio	Pág. 094
GRÁFICA 29. Distribución por semanas de edad gestacional.....	Pág. 105
GRÁFICA 30. Porcentaje según el sexo en la muestra total, en función de la presencia o no de exposición.	Pág. 106
GRÁFICA 31. Porcentajes de gestaciones conseguidas mediante FIV.....	Pág. 107
GRÁFICA 32. Porcentajes de embarazos múltiples en relación con exposición.....	Pág. 108
GRÁFICA 33. Diagrama de cajas: Edad materna en relación con exposición.....	Pág. 109
GRÁFICA 34. Edad materna por segmentos de edad.....	Pág. 109
GRÁFICA 35. Enfermedades materna previas al parto en relación con exposición.....	Pág. 111
GRÁFICA 36. Madre fumadora durante la gestación en relación con exposición...Pág.	112
GRÁFICA 37. Tipo de gestación en relación con exposición.....	Pág. 113
GRÁFICA 38. Preeclampsia en relación con exposición.....	Pág. 115
GRÁFICA 39. Corticoides prenatales en la cohorte expuesta.....	Pág. 116
GRÁFICA 40. Tipo de parto en la cohorte expuesta.....	Pág. 116
GRÁFICA 41. Motivo de cesárea en cohorte expuesta.....	Pág. 118
GRÁFICA 42. Motivo de inducción del parto en la cohorte expuesta.....	Pág. 119
GRÁFICA 43. Distribución normal del peso al nacimiento en la población total...Pág.	120
GRÁFICA 44. Diagrama de cajas: Tendencia lineal positiva del PN en relación con edad gestacional.	Pág. 121
GRÁFICA 45. Diagrama de cajas: diferencia de peso medio al nacimiento en relación exposición.	Pág. 122
GRÁFICA 46. Diagrama de cajas: diferencia de medias de percentiles de PN en relación exposición.	Pág. 123
GRÁFICA 47. Causa de la prematuridad en la cohorte expuesta.....	Pág. 124
GRÁFICA 48. Causa de prematuridad en la cohorte expuesta en relación con semanas de EG.....	Pág. 124
GRÁFICA 49. Ingreso en neonatología en relación con exposición.....	Pág. 125
GRÁFICA 50. Ingreso en neonatología en relación con las semanas de edad	

gestacional.	Pág. 126
GRÁFICA 51. Diagrama de cajas. Estancia media en neonatología en relación con las semanas de edad gestacional.....	Pág. 127
GRÁFICA 52. Ingreso en UCIN en relación con semanas de edad gestacional.....	Pág. 128
GRAFICA 53. Tipo de alimentación al alta.....	Pág. 133
GRÁFICA 54. Alimentación al alta en relación con semanas de edad gestacional..	Pág.133
GRÁFICA 55. Frecuencia de hospitalización en los primeros dos años en la cohorte no expuesta.	Pág. 134
GRÁFICA 56. Frecuencia de hospitalización en los primeros dos años en la cohorte expuesta.	Pág. 135
GRÁFICA 57. Diagrama de cajas. Diferencia de medianas en la puntuación global ASQ3 en relación con exposición.	Pág. 137
GRÁFICA 58. Diagrama de cajas. Diferencia de medias en la puntuación global ASQ3 en relación con discapacidad.	Pág. 139
GRÁFICA 59: Evolución de la natalidad en nuestra área de salud en la última década.....	Pág. 145
GRÁFICA 60: Evolución de los porcentajes de prematuridad y prematuridad tardía en el área de salud de Mérida.....	Pág. 146
GRÁFICA 61: Tendencia del número de partos de menores de 32 y de menores de 28 semanas de edad gestacional.	Pág. 146

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

ALTE: episodio aparentemente letal
ASQ3: ages & stages questionnaires, tercera edición
CI: coeficiente intelectual
CIR: crecimiento intrauterino retardado
CPAP/CPAPn: presión positiva continua en la vía aérea
Col.: colaborador/es
Desv. Est./DS: desviación estándar
DPM: desarrollo psicomotor
ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea
Ed.: edad
EG: edad gestacional
FIV: fecundación in vitro
Gest.: gestacional
IC: intervalo de confianza
IPLV: intolerancia a las proteínas de la leche de vaca
IPPV: ventilación con presión positiva intermitente
OR: odds ratio
Ora: odds ratio ajustado
PEG: pequeño de edad gestacional
PN: peso al nacimiento
PPH: hipertensión pulmonar persistente
PT: prematuro tardío
RDS: síndrome de distress respiratorio
RNT: recién nacido a término
RPM: rotura prematura de membranas
RR: riesgo relativo
SCIAS: Installacions Assistencials Sanitàries Sociedad Cooperativa
SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
Seneo: Sociedad Española de Neonatología
SMSL: síndrome de la muertes súbita del lactante

SNC: sistema nervioso central

S. HELLP: síndrome de Hemolytic anemia, Elevated Liver enzyme, Low Platelet count

TTN: taquipnea transitoria neonatal

UCI: unidad de cuidados intensivos

UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales

VRS: virus respiratorio sincitial

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

El número de prematuros en los últimos años ha aumentado considerablemente, fundamentalmente a expensas de un incremento de los nacidos entre la 34⁰ y 36⁶ semanas de gestación. Estos prematuros, conocidos como prematuros tardíos (PT), son una población vulnerable a consecuencia de su inmadurez y presentan elevadas tasas de morbilidad y de mortalidad. Esta realidad es advertida a diario por los profesionales de las unidades de neonatología y maternidades en donde se atienden a estos niños. Esta percepción subjetiva se transforma en los últimos años en datos objetivos gracias a los estudios epidemiológicos realizados en diferentes países. En ellos se constata la tasa más elevada de mortalidad, así como de morbilidad, de los PT durante el periodo neonatal, cuando son comparados con los recién nacidos a término (RNT). Pero las consecuencias de la inmadurez en estos niños se hacen presentes más allá de periodo neonatal, aunque estos problemas que aparecen a largo plazo aún están poco documentados.

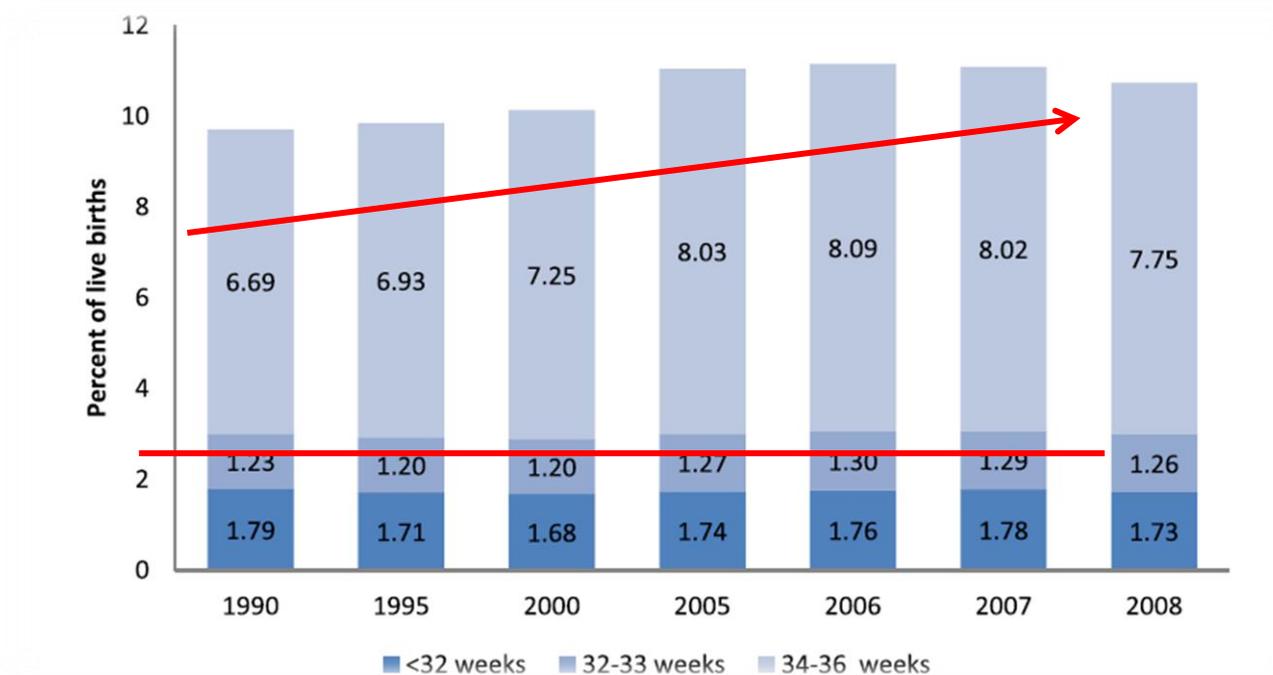
La evolución neurológica de los PT es aún poco conocida: al no considerarse hasta ahora una población de riesgo carecemos de protocolos de seguimiento para analizar la repercusión de la prematuridad tardía que tiene en etapas posteriores. Aunque cada vez existe más evidencia de que hay diferencias en el desarrollo de estos niños, aún no disponemos de datos claros de que tipo de trastornos desarrollan con más frecuencia al ser comparados con los RNT.

La identificación precoz de los trastornos del desarrollo durante la primera infancia es esencial para alcanzar el bienestar de los niños y sus familias, ya que se ha demostrado que una intervención precoz, con una estimulación adecuada, minimiza las secuelas. Por esto, se hace necesario el seguimiento neurológico para detectar las alteraciones y modificar favorablemente el futuro de estos niños, mejorando su adaptación social y familiar.

2. EPIDEMIOLOGÍA

La prematuridad es la primera causa de morbilidad neonatal e infantil, y constituye uno de los problemas de salud más importantes de la sociedad, especialmente en la más industrializada.¹ La tasa de prematuridad varía ampliamente según los países pero tanto en Estados Unidos (USA) como en Canadá y Europa, se ha observado un incremento substancial en las dos últimas décadas.^{2,3} Concretamente, en USA aumentó un 36%, de 9,4 a 12,3 por 100 nacidos vivos entre 1981 y 2008 (GRÁFICA 1). En Dinamarca se incrementó hasta un 22%, de 5,2 a 6,3 por 100 nacidos vivos entre 1995 y 2004.⁴ Pero lo más llamativo es que este incremento de la prematuridad está basado casi exclusivamente en los denominados PT, definidos como aquellos nacidos entre las 34⁺⁰ y las 36⁺⁶ semanas de gestación que representan el 70%-75% de todos los nacidos pretérmino, mientras que la tasa de prematuridad por debajo de las 34 semanas casi no ha experimentado variación.^{1,5-}

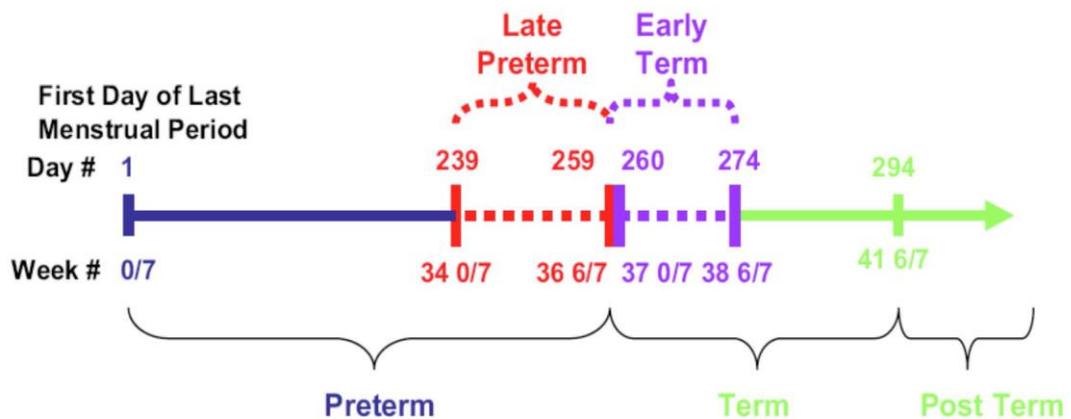
10



GRÁFICA 1: Tomado de Shapiro-Mendoza CK, Lackritz EM. Epidemiology of late and moderate preterm birth. Semin Fetal Neonatal Med. 2012;17:120-5.¹¹

Por tanto, los de PT no son una población para despreciar, puesto que en USA, entre 2000 y 2006, el 9% de los recién nacidos fueron PT¹², y en España en 2012, a partir de datos del grupo de trabajo SEN34-36 de la SENEo, de una muestra de 74.565 recién nacidos, 4.836 (6,8%) fueron PT, representando el 69% de todos los prematuros.

3. DEFINICIÓN



GRÁFICA 2. Definición de prematuro tardío¹³

The National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) decidió, en una sesión de trabajo de Julio de 2005, recomendar que los niños nacidos entre las 34⁺⁰ y 36⁺⁶ semanas de gestación se denominaran “late preterm”, prematuros tardíos.¹³ (GRÁFICA 2) Anteriormente se les denominaba como “near term”, casi a término, expresión engañosa que hacía suponer que compartían una similitud madurativa con los RNT. (TABLA 1)

Clasificación de los recién nacidos según edad gestacional.

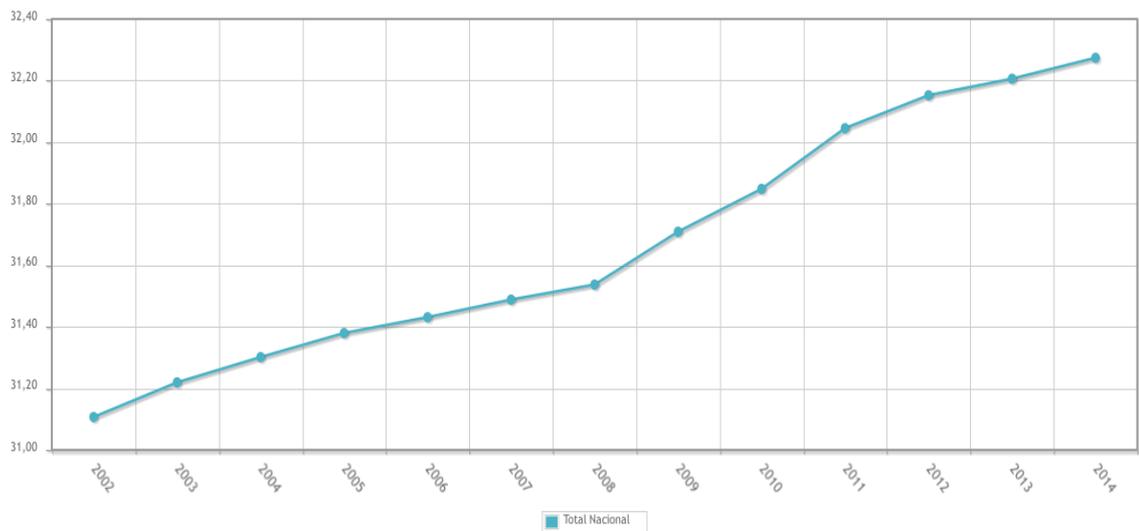
Prematuro: por debajo de las 37 semanas.
Prematuro moderado: de 32+0 a 33+6 semanas.
Prematuro tardío: de 34+0 a 36+6 semanas.
Gran prematuro: de la 28+0 a la 31+6 semanas.
Prematuro extremo: por debajo de las 28 semanas.
A término: de 37 a 41+6 semanas.
A término precoz: de 37 a 38+6 semanas.
A término completo: de 39 a 41+6 semanas.
Post término: a partir de 42+0 semanas.

TABLA 1: clasificación de los recién nacidos según la edad gestacional

4. CAUSAS

Aunque las razones del incremento de la tasa de PT no son conocidas en profundidad, se han postulado varias teorías que podrían estar implicadas. Se apuntan como las principales causas asociadas al incremento de la prematuridad:

- **El incremento de la edad materna** (>35 años) especialmente en primíparas:
 - La edad es un antecedente biodemográfico que permite identificar factores de riesgo a lo largo del ciclo vital de las personas, en el caso de la mujer adquiere especial importancia el periodo llamado edad fértil.
 - El embarazo antes de los 20 y después de los 35 años, se asocia a un mayor riesgo materno y perinatal. En menores de 20 años o adolescentes, además del mayor riesgo biológico que implica¹⁴, genera una situación de riesgo social para el recién nacido y la madre, siendo un importante problema de salud pública en la mayoría de los países, especialmente para aquellos en desarrollo¹⁵. El embarazo en mujeres de 35 o más años, definido como embarazo de edad avanzada¹⁶, con una incidencia del 23,66% de las gestaciones,¹⁷ se asocia a un aumento del riesgo de presentar patologías propias de la gestación que unido a una mayor frecuencia de patologías maternas crónicas, tienen como consecuencia una mayor probabilidad de muerte materna y perinatal.¹⁸⁻²⁰
 - La edad media de la madre en el parto en España, y en el resto del mundo industrializado, está aumentando progresivamente. (GRÁFICA 3)



GRÁFICA 3: Tendencia en el tiempo de la Edad Media a la Maternidad en España. Fuente: Instituto Nacional de Estadística²¹

- **El aumento de las gestaciones múltiples:** Asociado generalmente a técnicas de reproducción asistida y al aumento del número de madres mayores de 30 años.²² Los niños que son producto de embarazos múltiples generalmente nacen a una edad más temprana que los niños de una gestación única. Sobre el 60% de los niños de embarazos gemelares nacen prematuramente, con una media de edad gestacional de 35,2 semanas. La mayor parte de los embarazos de tres o más fetos nacen prematuros (94%) con una edad gestacional media de 32 semanas.²³
- **El progreso y proliferación de las técnicas de reproducción asistida:** fundamentalmente por su relación con el aumento de gestaciones múltiples, aunque también se ha observado un incremento de nacimientos prematuros cuando se implanta un solo embrión.^{8,24}
- **Situación de estrés en la gestante:** Ciertas condiciones laborales y situaciones de estrés en la mujer gestante también se han asociado a una mayor frecuencia de prematuridad.²⁵
- **Nivel socioeconómico bajo:** No solo la prematuridad de forma global es significativamente más frecuente en las mujeres pertenecientes a las clases sociales mas desfavorecidas,^{26,27} si no que el nivel socioeconómico bajo se ha demostrado como un factor de riesgo independiente para la morbilidad y mortalidad en el PT.²⁸
- **Mayor número de inducciones y cesáreas electivas para reducir efectos adversos sobre el feto:** La mayoría de los nacimientos PT no espontáneos se

asocian con condiciones de comorbilidad materna y/o fetal, como la hipertensión asociada al embarazo, trastornos placentarios, ruptura prematura de membranas o la restricción del crecimiento fetal. En la actualidad, existe una creciente preocupación por la progresiva aparición de un mayor número de intervenciones médicas sin una clara indicación o con escasa evidencia científica, dando lugar, en algunas ocasiones, a PT fruto de opiniones particulares, mala praxis o conveniencia familiar u obstétrica.^{9,11,31,32} Hasta un 25% de las indicaciones de los nacimientos entre las 34⁰ y las 36⁶ semanas de edad gestacional se consideran no basadas en la evidencia.³³ (TABLA 2)

Evidence-based	Non-evidence-based
Severe preeclampsia/eclampsia/HELLP syndrome	Mild preeclampsia/gestational hypertension
Nonreassuring fetal status	IUGR with normal testing and adequate interval growth
Acute abruption	Oligohydramnios
	Prior classical cesarean delivery
	Placenta previa
	Cholestasis of pregnancy
	No clear indication (elective)

Abbreviations: HELLP syndrome, hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count; IUGR, intrauterine growth restriction.

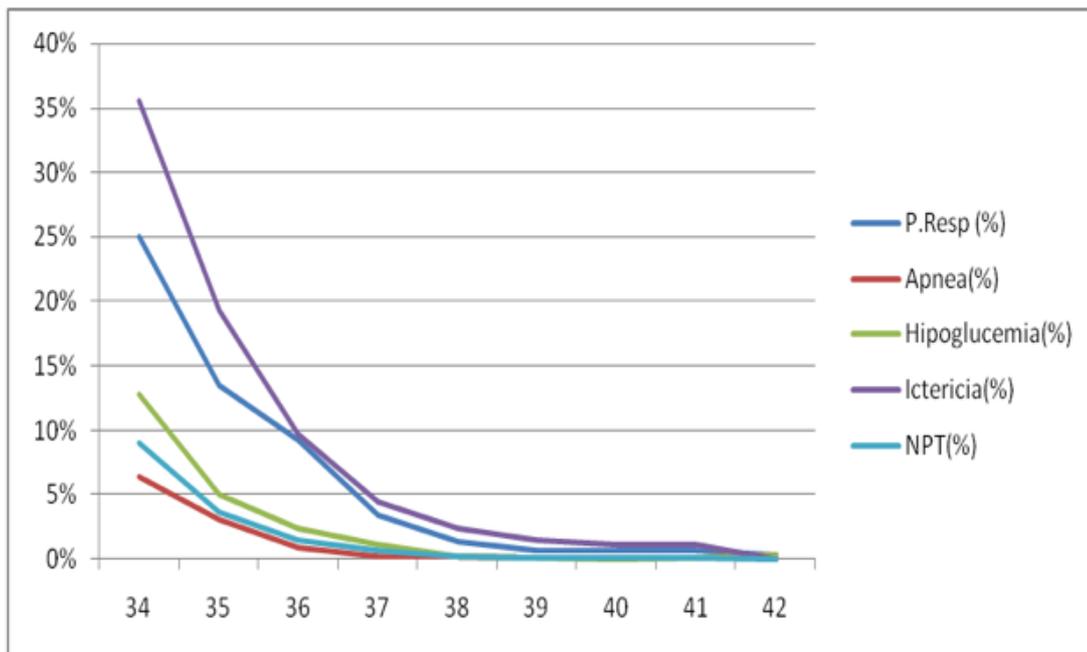
TABLA 2: Categorización de las indicaciones de parto inducido. Tomado de Shamshirsaz AA et al. Short-Term Neonatal Outcomes in Diamniotic Twin Pregnancies Delivered after 32 Weeks and Indications of Late Preterm Deliveries. *Am J Perinatol* 2014;31:365–372.³⁴

Laughon y col. reportaron que un 29.8% de los PT se debieron a partos espontáneos, 32.3% a partir de la ruptura prematura de membranas, el 31,8 % por interrupciones con indicación médica, y el 6,1% por causas no documentadas.³⁵ Gyamfi-Bannerman y col. encontraron que el 32,3% de los nacimientos PT fueron debidos a interrupción de origen médico. En este grupo, el 56,7% de las interrupciones eran decididas por razones que no se basaba en la evidencia científica.³⁶ Reddy y col. reportaron una tasa del 49% de nacimientos espontáneos y del 23,2% de interrupciones "sin indicaciones registradas".³⁷ Por último, Holland y col. encontraron que el 36% de los nacimientos PT fueron espontáneos y 17% por interrupciones se clasifican como "potencialmente evitables", incluyendo, en este último grupo, el 8,2% de "interrupciones electivas", es decir, interrupciones "sin indicación médica".³⁸

5. MORBILIDAD

Múltiples estudios apuntan a los PT como una población con una gran morbilidad neonatal cuando son comparados con los RNT. La patología perinatal presente en los PT es 7 veces más frecuente que la presentada en los RNT (22% vs 3%), con los costes secundarios en cuidados de salud que se traducen en billones de dólares en las series americanas.

En el estudio publicado en el año 2008 por Shapiro-Mendoza, que incluía una amplia muestra de 26.170 niños nacidos PT y 377.638 niños RNT, describieron una clara correlación entre las semanas de edad gestacional y la morbilidad neonatal. De modo que, por debajo de la 38 semana de edad gestacional, por cada semana menos que se tenga al nacimiento la morbilidad neonatal se multiplica por dos.^{39,5} (GRÁFICA 4)



GRÁFICA 4: Evolución de la tasa de morbilidad. 1992-2008 SCIAS. Hospital de Barcelona. Tomado de: Guasch et al. Late preterm infants: a population at underestimated risk. An Pediatr (Barc) 2009.⁵

5.1. Influencia de la comorbilidad materna:

La tasa de morbilidad aumentada en este grupo de niños se acentúa cuando se añaden factores de patología materna (hipertensión crónica por hipertensión inducida en el embarazo o preeclampsia, diabetes (gestacional y pregestacional), hemorragia preparto, enfermedad pulmonar crónica o aguda, infección materna, enfermedad cardíaca o renal, y herpes genital). Este riesgo parece estar particularmente

intensificado cuando el niño está expuesto prenatalmente a hipertensión crónica y/o hemorragia prenatal.³⁹ (TABLA 3)

Condición materna	Ratio de RR PT/RNT	Adjusted risk ratio (IC 95%)
Enfermedad hipertensiva	6.1	10.9 (10.4–11.5)
Diabetes	5.4	9.2 (8.6–9.9)
Hemorragia preparto	5.1	12.3 (11.5–13.1)
Enfermedad pulmonar aguda o crónica	6.1	9.3 (8.6–10.1)
Infección materna	4.4	
Enfermedad cardiaca	5.7	8.7 (7.5–10.0)
Enfermedad renal	4.6	8.7 (7.5–10.0)
Herpes genital	10.0	

TABLA 3: Riesgo de morbilidad término vs prematuro tardío. Shapiro-Mendoza et al. Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk. Pediatrics 2008.³⁹

5.2. Factores de riesgo de morbilidad:

La edad gestacional es el factor de riesgo dominante, pero hay otros que también tienen mucho peso y deben ser tenidos en cuenta para evaluar el riesgo de que aparezca patología durante el periodo neonatal: nacer pequeño para la edad gestacional (OR 4.18), gestación múltiple (OR 3.68), la falta de administración de corticoides prenatales (OR 4.03), nacer por cesárea urgente (OR 1.43), y presentar hemorragia preparto (OR 3.07).⁴⁰

En la (TABLA 4) se describen todos los factores que se han identificado como de riesgo en los PT para presentar morbilidad durante la hospitalización al nacimiento.

FACTORES DE RIESGO DE MORBILIDAD DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN AL NACIMIENTO EN LOS PT

- Menor edad gestacional
- Pequeño para la edad gestacional
- Gestación múltiple
- Falta de administración de corticoides prenatales
- Parto por cesárea
- Parto vaginal complicado
- Hemorragia preparto
- Trastornos hipertensivos del embarazo
- Diabetes materna
- Enfermedad materna pulmonar, cardíaca o renal.
- Apgar menor de 7 a los 5 minutos
- Sexo masculino
- Minoría racial o étnica
- Nivel educacional bajo en la madre
- Primíparas o grandes multíparas
- Tabaquismo materno
- Asistencia sanitaria pública

TABLA 4: Factores de riesgo de morbilidad durante la hospitalización al nacimiento en los prematuros tardíos. Extraído de: Dimitriou et al. Determinants of morbidity in late preterm infants. Early Hum Dev 2010.⁴⁰

6. MORBILIDAD EN EL PERIODO NEONATAL

6.1. Sala de partos

Ya desde el momento del nacimiento los PT requieren una mayor asistencia médica. La necesidad de realizar maniobras de reanimación en la sala de partos, especialmente la ventilación con presión positiva, es significativamente mayor al disminuir las semanas de edad gestacional desde las 41 semanas hasta las 34 semanas.⁴¹

6.2. Morbilidad neonatal

La hospitalización en la maternidad tras el parto tiene una duración promedio para los PT 10 días más prolongada que para los RNT (8,8 vs 2,2 días).

El 30% de los PT sufrieron morbilidad durante la hospitalización al nacimiento. De los casos con morbilidad, el 44% tenía más de una condición patológica^{40,42} (TABLA 5)

Complications	Authors						
	Hernández-Díaz et al. ^{38, a} OR (95% CI)	Santos et al. ^{11, b} RR (95% CI)	Melamed et al. ^{40, c} % (p)	Dani et al. ^{39, d} RR (95% CI)	Consortium on Safe Labor et al. ^{37, e} OR (95% CI)	Teune et al. ^{14, f} RR (95% CI)	Araújo et al. ^{13, d} OR (95% CI)
Hyaline membrane			4.2 x 0.1 (< 0.001)	7.5 (3.4–16.7)	40.1 (32.0–50.3)	17.3 (9.8–30.6)	4.0 (3.6–4.5)
Transient tachypnea			8.6 x 0.9 (< 0.001)		14.7 (11.7–18.8)		48.5 (19.3–122.5)
Pulmonary hypertension	3.7 (2.3–6.0)		0.2 x 0.03 (< 0.02)				
Pneumonia			0.7 x 0.1 (< 0.001)		7.6 (5.2–11.2)		4.3 (1.6–11.5)
Apnea			1.8 x 0.2 (< 0.001)			15.7 (11.8–20.9)	23.3 (5.3–102.6)
Pneumothorax			1.0 x 0.1 (< 0.001)			3.4 (1.8–6.4)	
Septicemia			0.4 x 0.04 (< 0.001)			5.6 (1.3–24.2)	
Intraventricular hemorrhage			0.2 x 0.02 (< 0.001)			4.9 (2.1–11.7)	
Necrotizing enterocolitis						7.5 (3.3–17.3)	
Jaundice with phototherapy			18 x 2.5 (< 0.001)	3.0 (2.2–4.0)		5.0 (1.7–14.6)	
Hypoglycemia			6.8 x 0.4 (< 0.001)	12.4 (10.1–15.4)		7.4 (3.0–18.1)	5.9 (3.6–9.5)
Hypocalcemia				13.2 (4.8–36.5)			
Hypothermia			0.7 x 0.1 (< 0.001)			10.8 (4.6–25.0)	
Feeding difficulties				2.7 (1.2–6.2)		6.5 (2.5–16.9)	
Need for neonatal resuscitation							2.3 (1.5–2.4)
Apgar < 7 at the 5th minute		2.6 (1.4–4.9)					2.7 (1.1–6.5)
Overall neonatal morbidity		2.8 (2.3–3.5)					
Neonatal ICU admission		1.6 (1.2–2.1)	19.7 x 2.8 (< 0.001)	19.8 (8.7–44.8)			25.2 (16.2–39.1)
Prolonged hospitalization			18.7 x 1.9 (< 0.001)	3.5 (2.8–4.4)			

TABLA 5: Complicaciones en el periodo neonatal en prematuros tardíos comparados con los nacidos a término: medidas de efecto o asociación e intervalo de confianza del 95%. Tomado de: Machado et al. Late prematurity: a systematic review. J Pediatr (RioJ). 2014⁴²

La lista de causas de morbilidad durante el periodo neonatal es amplia, siendo la hiperbilirrubinemia la que se presenta con más frecuencia. (TABLA 6).

MORBILIDAD PRECOZ

- Dificultad respiratoria (4.2% frente a 0.1%, P<.001)
- Sepsis (0.4% compared with 0.04%, P<.001)
- Inestabilidad térmica
- Hiperbilirrubinemia con necesidad de fototerapia (18% compared with 2.5%, P<.001)
- Hemorragia intraventricular (0.2% compared with 0.02%, P<.001)
- Hipoglucemia (6.8% compared with 0.4%, P<.001)
- Problemas de alimentación

TABLA 6: Morbilidad precoz en el prematuro tardío. Extraído de: Melamed et al. Short-term neonatal outcome in low-risk, spontaneous, singleton, late preterm deliveries. Obstet Gynecol. 2009⁴³

6.2.1. ICTERICIA

Los PT tienen el doble de riesgo de desarrollar ictericia que los RNT, presentando concentraciones de bilirrubina sérica más altas, la ictericia es más prolongada y el pico suele ser más tardío, entre el quinto y el séptimo día de vida.²³ Todo ello debido a la inmadurez y el retraso en el desarrollo de las vías de conjugación de la bilirrubina, que añadido a las dificultades en la alimentación que presentan, pueden conducir a un retraso en la resolución de la recirculación enterohepática de la bilirrubina. (TABLA 7)

Además, ante la misma cifra de bilirrubina, el riesgo de daño cerebral inducido, encefalopatía aguda por bilirrubina y kernicterus, es mayor en el PT que en el RNT, debido a la relativa inmadurez de la barrera hematoencefálica, las concentraciones más bajas de proteína transportadora de la bilirrubina y el riesgo aumentado de enfermedad concurrente.^{44,45} Es lo que se conoce como “kernicterus a bajos niveles de bilirrubina” (con niveles bilirrubina <20 mg/dl). Y a pesar de que en las últimas décadas ha habido una reducción en la prevalencia de “kernicterus a bajos niveles de bilirrubina”, el riesgo sigue siendo elevado en los PT.⁴⁶

FACTORES DE RIESGO PARA HIPERBILIRRUBINEMIA SEVERA

Bilirrubina sérica o transcutánea en zona de riesgo alto o intermedio
Baja edad gestacional
Lactancia materna exclusiva y pérdida de peso excesivo (>8-10%)
Ictericia que aparece en las primeras 24 horas de vida
Isoinmunización u otras enfermedades hemolíticas
Hermano anterior con ictericia
Cefalohematoma o hematomas significativos
Raza asiática

TABLA 7. Factores de riesgo para hiperbilirrubinemia severa

Por el contrario, las manifestaciones clínicas de la encefalopatía por bilirrubina en los PT son más sutiles que en los RNT.⁴⁷

Preocupa actualmente la ictericia patológica que pueden presentar estos prematuros de 35-36 semanas de edad gestacional, una vez se han dado de alta del hospital. En ocasiones este alta tiene lugar a las 48 horas de vida, incluso antes, sin una lactancia bien establecida y con las dificultades propias de la alimentación en estos niños. Este grupo de neonatos, incluidos los de 37 semanas, merecen especial atención, pues tienen más probabilidades de experimentar una pérdida excesiva de peso por una ingesta insuficiente, ictericia intensa y prolongada y daño neurológico asociado a bilirrubina.

Al margen de los conocidos efectos tóxicos de la bilirrubina a niveles altos, se han encontrado efectos beneficiosos como su capacidad antioxidante. La elevación fisiológica de los niveles de bilirrubina en los primeros días de vida podría tener un efecto protector ante situaciones de estrés oxidativo a las que está expuesto el PT en la etapa neonatal precoz, cuando los sistemas enzimáticos antioxidantes se encuentran naturalmente deprimidos.

Así mismo la hiperbilirrubinemia es causa frecuente de reingreso hospitalario en el PT durante la primera semana de vida.^{44,48}

6.2.2 HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia neonatal puede considerarse una de las múltiples patologías de la adaptación propias del recién nacido PT. El riesgo de hipoglucemia es tres veces mayor que en los RNT, y la incidencia aumenta con la menor edad gestacional.⁴⁹

Aunque la magnitud absoluta de este problema en los PT no está bien documentada, se cree que ocurre entre el 10% y el 15% de los casos de prematuridad tardía.

Las principales causas de hipoglucemia en los PT son (TABLA 8): escasas reservas de glucógeno, baja actividad de las enzimas reguladoras de la glucogenolisis y la gluconeogénesis, aporte enteral limitado (por pobre coordinación succión/deglución, o alimentación oral retrasada o inefectiva), y patologías asociadas que aumentan las demandas energéticas (estrés por frío, sepsis, hipoxia...)⁴⁵

CAUSAS DE HIPOGLUCEMIA EN EL PREMATURO TARDÍO		
Hipoglucemia transitoria en el PT	Condiciones maternas	Infusión de glucosa en la madre
		Preeclampsia
		Drogas: tocolítico, simpaticomiméticos
	Condiciones neonatales	Hijo de madre diabética
		Prematuridad
		Síndrome de dificultad respiratoria
		Gestación múltiple
		Sepsis neonatal
		Hipotermia
		Hipoxia-isquemia perinatal
		La policitemia
		Deficiencia específica transportador de glucosa
Trombocitopenia isoimmune, incompatibilidad Rh		
Hipoglucemia persistente en el PT	Hiperinsulinismo	Nesidioblastosis, hiperplasia de células beta, defecto receptor de sulfonilurea
		Síndrome de Beckwith-Wiedemann
		Hijo de madre diabética
	Trastornos endocrinos	Insuficiencia hipofisaria
		Déficit de cortisol
		Déficit congénito de glucagón
	Errores innatos del metabolismo	El metabolismo de hidratos de carbono: la enfermedad de almacenamiento de glucógeno, galactosemia, deficiencia de fructosa-1-6-difosfatasa
		Metabolismo de los amino-ácidos: enfermedad jarabe de arce, acidemia propiónica, acidemia metabólica, tirosinemia hereditaria
		Metabolismo de los ácidos grasos: defecto deshidrogenasa acil-coenzima, defectos metabolismo carnitina, defectos beta-oxidación
		Transporte defectuoso de glucosa

TABLA 8: Causas de hipoglucemia en el prematuro tardío. Adaptado de: Garg M, Devaskar SU. Glucose metabolism in the late preterm infant. Clin perinatol 33 (2006) 853–870. ⁵⁰

Tras el nacimiento se produce un cese brusco del suministro materno de glucosa. Durante la transición a la vida postnatal, la concentración de glucosa en el recién nacido desciende, y al mismo tiempo se produce un aumento de las hormonas reguladoras (epinefrina, norepinefrina y glucagón) y un descenso de las concentraciones de insulina, todo ello comporta la movilización del glucógeno y los ácidos grasos. La concentración de glucosa en plasma alcanza su punto más bajo a la

hora de vida y se recupera a las 2-4 horas de vida postnatal.

En el recién nacido humano, se cree que la glucosa suministra el 70% de la energía que necesita el cerebro, por lo tanto, las necesidades energéticas del cerebro están parcialmente cubiertas por sustratos alternativos. Durante la adaptación metabólica postnatal, se observan frecuentemente concentraciones de glucosa tan bajas como 30mg/dl. Cuando estos valores se encuentran en recién nacidos aparentemente sanos, son considerados fisiológicos, y probablemente indican la presencia de sustratos alternativos para satisfacer las demandas metabólicas. La hipoglucemia sintomática ocurre cuando hay un desequilibrio entre el suministro y la demanda de glucosa y sustratos alternativos. Por lo tanto, la concentración plasmática de glucosa en la que los recién nacidos desarrollan signos clínicos es muy variable.⁵¹

La hipoglucemia neonatal puede causar convulsiones, daño neuronal permanente, y la muerte. Se ha asociado a lesiones de la sustancia gris y blanca en el cerebro inmaduro y puede conducir a la excitotoxicidad con la acumulación de aspartato y glutamato en el cerebro.⁵² La corteza cerebral superficial, el giro dentado, el hipocampo y núcleo caudado son zonas especialmente vulnerables a la lesión hipoglucémica.⁵³ En los PT los mecanismos de compensación responsables de proteger al cerebro de episodios de hipoglucemia todavía no están totalmente desarrollados, lo que representa un mayor riesgo de resultados adversos en el neurodesarrollo.

Es importante recordar que el riesgo de hipoglucemia no está limitada a las primeras horas tras el nacimiento, sino que continúa durante el primer y segundo día de vida, sobre todo en aquellos con patología añadida.⁵⁴

Los autores de varias revisiones de la literatura han llegado a la conclusión de que no hay una concentración específica de glucosa en plasma o la duración de la hipoglucemia que puede predecir la lesión neurológica permanente en niños de alto riesgo.^{55,56}

Las intervenciones para tratar la hipoglucemia pueden variar desde la realimentación enteral hasta la administración de glucosa endovenosa, de acuerdo con la edad postnatal, los valores de glucosa, y la asociación de signos clínicos de hipoglucemia y patologías concomitantes.^{57,58}

6.2.3 PROBLEMAS EN LA ALIMENTACIÓN

Las dificultades en la alimentación ocurren en 30-40% de los lactantes PT y disminuyen con el aumento de la edad gestacional.

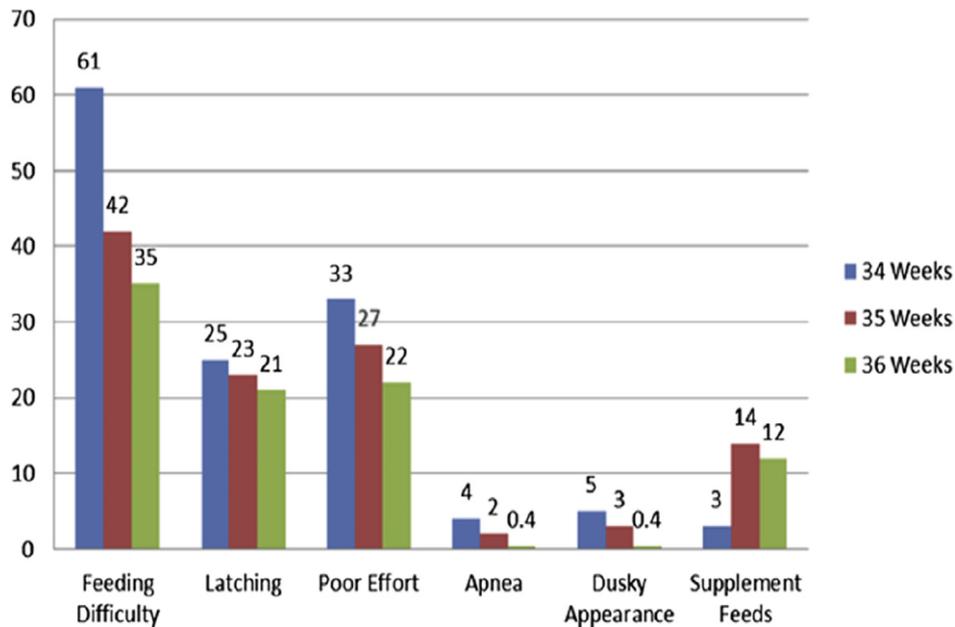
Aunque el tracto gastrointestinal continúa desarrollándose durante toda la gestación, los PT se adaptan rápidamente a la alimentación enteral, incluyendo la digestión y la absorción de la lactosa, proteínas, y lípidos.⁵⁹ Sin embargo, la coordinación orobucal, los mecanismos de deglución, la función peristáltica y los controles de esfínteres en el esófago, el estómago y los intestinos son inmaduros.⁶⁰ Esto puede resultar en la necesidad de un período de tiempo significativamente más largo para alcanzar los patrones de alimentación normales y una potencial estancia hospitalaria prolongada con retraso en el alta hospitalaria.

6.2.3.1. SUCCIÓN-DEGLUCIÓN:

Succión, deglución y respiración deben estar sincronizados y coordinados para permitir la adecuada alimentación oral. Los recién nacidos PT tienen una mala coordinación en la succión-deglución debido a una inmadurez neuronal y a una disminución del tono, especialmente el tono oromotor, en comparación con el RNT. Además, la fatiga rápida, el estrés por frío y falta general de fuerzas, se suman a la dificultad que los PT tienen para establecer y mantener una lactancia materna adecuada.⁵⁴ (GRÁFICA 5)

Esto conduce a una inadecuada fuerza de prensión para la lactancia materna y la ingesta inadecuada en el recién nacido alimentado con biberón, con el consiguiente riesgo de no conseguir establecer una lactancia exitosa, presentar una inadecuada ganancia ponderal y de favorecer la deshidratación durante la primera semana de vida.^{51,61}

La dificultad en el establecimiento de una adecuada alimentación parece ser el factor que más contribuye a un mayor riesgo de reingreso de esta población, debido a un mayor riesgo de requerir la intervención con líquidos intravenosos.^{62,63}



GRÁFICA 5: Dificultad para la alimentación por semanas de edad gestacional. Tomado de Cooper BM. et al. Newborn clinical outcomes of the AWHONN late preterm infant researchbased practice project. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2012;41:774–85.⁶⁴

6.2.3.2. MOTILIDAD GASTROINTESTINAL:

La intolerancia alimentaria es común en los bebés PT debido a:

- La motilidad y maduración del vaciado gástrico también son edad gestacional-dependientes.
- La función peristáltica y el tono del esfínter en el esófago, en el estómago y en los intestinos son menos maduros en comparación con el niño RNT.^{65,66}
- Los PT tienen una mayor incidencia de reflujo gastroesofágico, reduciendo aún más la ingesta y afectando a la ganancia de peso.

6.2.3.3. LACTANCIA MATERNA:

La lactancia materna sigue siendo la opción óptima para la alimentación de los PT debido a los beneficios para la madre y el bebé, sin embargo, en esta población, a diferencia de los RNT, se presenta como un importante reto.⁶⁷ Los PT presenta una peor tasa de lactancia materna independientemente de la normativa de trabajo de los centros hospitalarios, ya que en los centros donde

trabajan con especial atención y apoyo a la lactancia materna también consiguen peores tasas de lactancia materna al alta que en los RNT.⁶⁸

Menores períodos de vigilia, menor energía y una succión ineficaz conducen a un pobre trabajo de estímulo y vaciado del pecho materno, que se traduce en una pobre producción de leche y un mayor riesgo de nutrición inadecuada.⁶⁹

Durante los primeros días de vida de los PT el cese en la succión durante la toma puede ser malinterpretada por los padres o el personal sanitario como una señal de satisfacción, sin embargo se puede deber a que el esfuerzo haya superado su reserva energética estando aún muy por debajo de las calorías adecuadas que necesita consumir. Como resultado, las madres de lactantes PT con mayor frecuencia tendrán que extraerse la leche para establecer plenamente su suministro de leche, y los bebés, especialmente los de menos de 36 semanas de gestación, a menudo precisarán de suplementación de forma temprana.

6.2.4. INFECCIONES

El recién nacido procedente de un ambiente estéril se ve inmerso en un mundo repleto de microbios. Maneja esta situación desarrollando sus propios mecanismos de defensa, los cuales pueden verse alterados por la prematuridad. El parto vaginal favorece que los gérmenes vaginales y perianales maternos que colonizan al recién nacido se desarrollen en él durante el primer año de vida, especialmente en el tracto digestivo, donde compiten por los nutrientes y el espacio físico con gérmenes potencialmente dañinos que se encuentran en los alrededores.⁷⁰ Este proceso puede darse de manera deficitaria en los niños nacidos por cesárea, hecho que ocurre con mucha frecuencia entre los PT.

Además, las infecciones maternas pueden ser responsables del parto prematuro y en muchos partos prematuros, se desconoce si la gestante es portadora de *Streptococcus Agalactiae*, ya que aún no se ha realizado el cribado universal en estas edades gestacionales. Los microorganismos Gram positivos son los principales responsables de la sepsis precoz y tardía en esta población (66%) que, a su vez, muestra una tasa específica de infección, distribución de microorganismos patógenos responsables y mortalidad por Gram negativos, tanto en los ingresados en la UCI como en los que permanecen en el nido con sus madres.^{45,51}

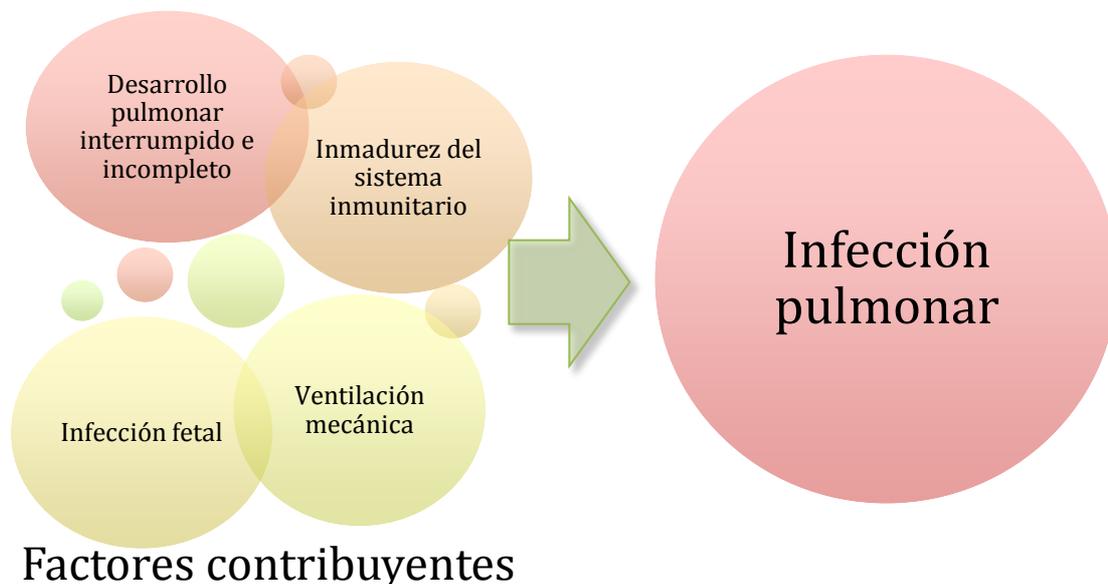
El sistema inmunitario del PT es deficitario al nacimiento y va a depender del paso de anticuerpos recibidos vía transplacentaria de su madre, ya que los anticuerpos maternos no se transfieren totalmente antes de la semana 37 de gestación, y de los numerosos componentes defensivos que le aporta la lactancia materna.⁷¹⁻⁷³

Por tanto, y a consecuencia de estos procesos inmaduros los PT son más susceptibles de desarrollar infecciones severas como sepsis (RR 3.4,2, IC 95%), meningitis (RR 21, IC 95%) o neumonía (RR 3.5, IC 95%), que los RNT.^{74,75} En una amplia población revisada retrospectivamente, publicada por McIntire y Leveno, encontraron un riesgo aumentado de sepsis, con una OR de 2.18 en los PT frente a los RNT.¹⁰

6.2.4.1. Patología respiratoria infecciosa

De manera especial conviene recordar la mayor incidencia de patología respiratoria de origen infeccioso que presenta esta población. La incidencia de neumonía en los nacidos a las 34 semanas de edad gestacional es casi 15 veces mayor que en los nacidos a las 39 semanas de edad gestacional (1,5% vs 0,1%).⁷⁶

Los factores fundamentales que llevan a un mayor riesgo de infección respiratoria son: el desarrollo pulmonar interrumpido e incompleto y la inmadurez del sistema inmunitario. También la infección fetal subyacente como causa de muchos de los partos prematuro, predisponiendo al PT a sufrir sepsis e infecciones pulmonares. Además, la ventilación mecánica puede aumentar el riesgo de infecciones pulmonares.⁷⁷ (GRÁFICA 6)



GRÁFICA 6: Factores contribuyentes a la mayor susceptibilidad de infecciones respiratorias en el PT.

Se ha sugerido una mayor susceptibilidad de los PT a las infecciones respiratorias, con un mayor riesgo de sufrir infecciones severas por patógenos respiratorios como el virus respiratorio sincitial (VRS).⁷⁸ Comparados con los RNT, los PT presentan un curso más severo de la enfermedad, independientemente de que se tratase de una bronquiolitis por VRS o inespecífica,⁷⁹ con mayor incidencia de apneas, de infiltrados pulmonares, atelectasias e hiperinsuflación. Asimismo presentan mayor necesidad de tratamiento con oxígeno, ingreso en cuidados intensivos y más días de hospitalización (14 vs 8,9 días).⁸⁰

Tras la hospitalización por infección por VRS, los nacidos entre las 32 y las 36 semanas tienen una tasa de rehospitalización dos veces más alta, una estancia hospitalaria tres veces más prolongada, y el doble de visitas ambulatorias que los niños de similar edad gestacional que no fueron hospitalizados por infección por VRS.⁸¹ La prematuridad también se asocia con un incremento de riesgo de muerte asociado a bronquiolitis.⁸²

6.2.5. INESTABILIDAD TÉRMICA

Independientemente de la edad gestacional la hipotermia neonatal se define como temperatura corporal por debajo de 36.5°C.⁴⁵

Los PT son especialmente vulnerables al estrés por frío debido a su pobre barrera epidérmica, alto ratio de superficie corporal por kilos de peso y la necesidad más frecuente de intervenciones en la sala de partos. Tienen menor capacidad para generar calor a partir de la grasa parda, menores depósitos de tejido adiposo para el aislamiento del frío, y además, presentan una inmadurez de la función hipotalámica termorreguladora y bajas concentraciones de hormonas responsables del metabolismo de la grasa parda (como la prolactina, la leptina, la noradrenalina, la triyodotironina y el cortisol).^{51,83} Otros factores que pueden promover la pérdida de calor son el amplio gradiente de temperatura entre el recién nacido y la temperatura ambiente de la sala de partos, las pérdidas por evaporación desde la superficie mojada del neonato y las pérdidas de calor por conducción hacia superficies frías sobre las que se coloca al bebé.⁸⁴

La inestabilidad térmica en los PT puede extenderse desde el nacimiento a las primeras horas y días de vida. Un gran número de niños nacidos entre las 32 y las 36 semanas de edad gestacional tienen temperatura corporal al ingreso de entre 34,5 a 36,5 °C y en el curso de su hospitalización tienen asociada hipotermia en más del 10% de los casos.⁸⁵

Los factores de riesgo perinatales y periparto que pueden aumentar el riesgo de pérdida de calor y el estrés por frío, son la menor edad gestacional, test de Apgar bajo, y la necesidad de reanimación. Los PT que requieren asistencia durante la transición necesitan intervenciones más activas para prevenir la pérdida de calor.

La inefectividad en la termorregulación predispone a los PT a una serie de complicaciones, entre ellas la hipoglucemia. La hipoglucemia y la hipotermia están asociadas a su vez con el empeoramiento del distrés respiratorio. Además, los síntomas clínicos inducidos por el estrés por frío pueden alterar la adaptación precoz de bebés por otro lado sanos y pueden malinterpretarse como signos de sepsis, lo cual obliga al ingreso del recién nacido y despistaje de infección.

6.2.6. PATOLOGÍA RESPIRATORIA

La patología respiratoria es uno de los problemas que con más frecuencia encontramos en los PT en el periodo neonatal inmediato (TABLA 9). Se trata de la principal causa de mortalidad precoz en este grupo de niños. La tasa de compromiso respiratorio en los PT es del 10,5% frente al 1,13% en los RNT.⁷⁶ De hecho, se considera que la vulnerabilidad respiratoria del PT es más parecida a la de los grandes prematuros de menos de 32 semanas al nacimiento que a la de los RNT.⁸⁶

CARACTERÍSTICAS DE LA PATOLOGÍA RESPIRATORIA EN EL PT	
Mayor incidencia global de problemas respiratorios	Significativamente mayor que la del grupo de RNT
Morbilidad respiratoria perinatal a corto plazo	Taquipnea transitoria
	Enfermedad de membrana hialina
	Hipertensión pulmonar persistente
	Neumonía
	Escapes aéreos, y apneas
Mayor necesidad de técnicas de asistencia respiratoria	Ventilación no invasiva (CPAP)
	Ventilación mecánica

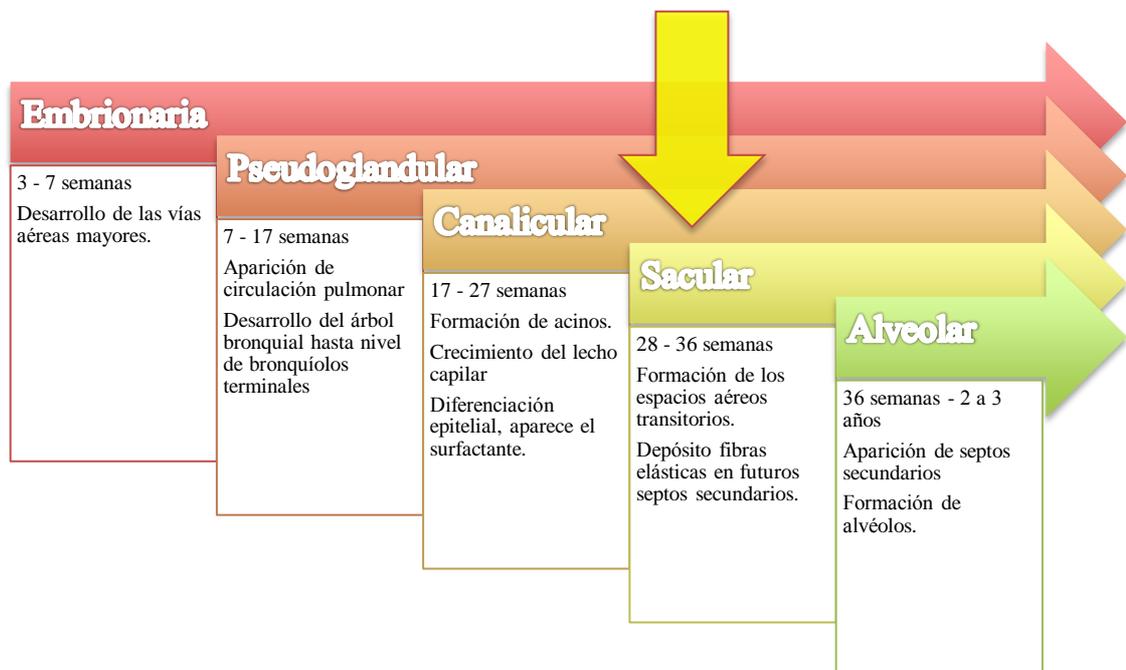
TABLA 9: Características de la patología respiratoria del PT

Los problemas respiratorios relacionados con la prematuridad tardía incluyen la transición difícil, el síndrome de dificultad respiratoria resultante del retraso en el aclaramiento del líquido pulmonar (taquipnea transitoria del recién nacido), el secundario al déficit de surfactante (síndrome de distress respiratorio), la neumonía, el neumotórax, la hipertensión pulmonar y la apnea. Todas estas formas de morbilidad respiratoria se presentan con más frecuencia en los PT que en los RNT ya que con cada semana de antelación en la fecha de parto tienden a presentar una mayor morbilidad.⁸⁷

6.2.6.1 Desarrollo del pulmón fetal y transición respiratoria neonatal

Las causas del distress respiratorio provienen de la incapacidad del pulmón neonatal para adaptarse al nuevo ambiente extrauterino, ya que las últimas semanas de gestación preparan al feto para una transición exitosa desde la vida intrauterina.

Para entender los mecanismos que posiblemente explican la patología en los neonatos nacidos entre las 34 y las 36 semanas de gestación, es necesario entender la fisiología del pulmón en esta etapa de su desarrollo. El desarrollo pulmonar normal sigue una serie de eventos finamente orquestados. Se trata de un proceso continuo que se ha dividido tradicionalmente en 5 etapas. La primera es el fase embrionaria (26 días a 6 semanas de EG), seguida por las fases pseudoglandular (6-16 semanas de EG), canalicular (16-28 semanas de EG), sacular (28-36 semanas de EG), y alveolar (36 semanas hasta término). Interferencias en cualquiera de los pasos de esta secuencia de desarrollo pulmonar puede hacer al pulmón menos eficaz como intercambiador de gas y más susceptible a enfermedades. Por tanto, el nacimiento prematuro interrumpe este desarrollo normal del pulmón fetal que resultará en alteraciones significativas en la fisiología y la función pulmonar.⁸⁶



GRÁFICA 7: Fases del desarrollo pulmonar

Los PT nacen en la fase sacular tardía del desarrollo pulmonar, cuando los sistemas de producción de surfactante y antioxidante están todavía inmaduros.⁸⁸ (GRÁFICA 7) En este periodo continúa la división de la vía aérea periférica (aparición de los sáculos terminales), que aumenta de tamaño, y crece la superficie para el intercambio gaseoso en la medida que la pared continúa adelgazándose (septos primarios). Por otra parte, ocurre una preparación para la etapa alveolar al depositarse fibras elásticas en los puntos donde surgirán los futuros septos secundarios. Los neumocitos tipo II aumentan el número de cuerpos lamelares y continúa la diferenciación hacia neumocitos tipo I. Los alveolos comienzan a aparecer después de las 30 semanas y junto a ellos se van desarrollando los pequeños vasos pre y post capilares.⁸⁹ Además, durante las últimas 6 semanas de gestación, el feto comienza a desarrollar la sincronía y control sobre la respiración; por lo que nacer antes de conseguir esta madurez aumenta el riesgo de apnea del prematuro.⁹⁰

6.2.6.2 Morbilidad respiratoria y cesárea

El nacimiento mediante cesárea ocurre de manera más frecuente en los recién nacidos PT, siendo un elevado porcentaje de ellas cesáreas programadas.

La cesárea electiva, sin trabajo de parto previo, está considerada como un factor de importante contribución a la patología respiratoria tanto en el PT como en los neonatos términos precoces.

En relación a esto, ya De Luca mostró en su trabajo de 2009, que los nacidos mediante parto vaginal comparados con los nacidos mediante cesárea electiva tienen una mortalidad y una morbilidad respiratoria significativamente menor.⁸⁷ En concreto, en relación con la patología respiratoria hay una mayor presentación tanto de síndrome de distress respiratorio y de taquipnea transitoria como de necesidad de oxigenoterapia y ventilación mecánica en los nacidos mediante cesárea sin trabajo de parto previo al compararlos con los nacidos por parto vaginal.⁸⁹ (TABLA 10)

	Cesarean Section	Vaginal Birth
Number	15,212	8336
Respiratory distress syndrome	2.1%	1.4% ^a
Transient tachypnea	4.1%	1.9% ^a
Oxygen therapy	4.4%	2.5% ^a
Mechanical ventilation	1.3%	0.8% ^a

TABLA 10: patología respiratoria en cesáreas, sin dinámica de parto, frente a parto vaginal. * $p < 0.01$ vs Cesárea. Tomado de: Jain L. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. Semin Perinatol. 2006.⁸⁹

6.2.6.3 Patología respiratoria neonatal

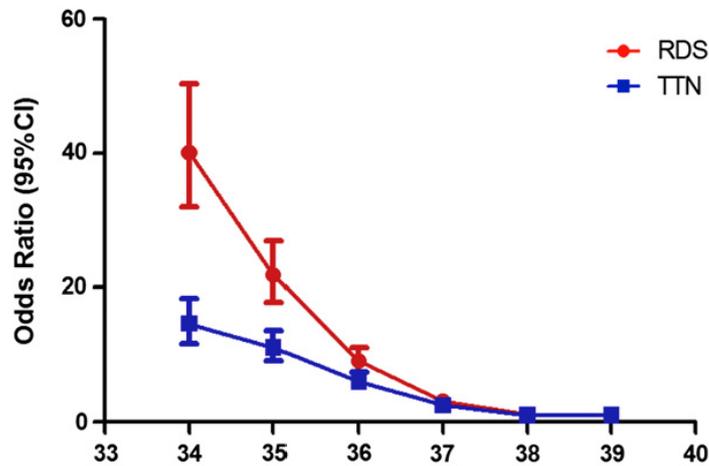
Los PT desarrollan con más frecuencia síntomas de dificultad respiratoria al nacimiento (PT 28.9% vs RNT 5.3%).⁹⁰ Los neonatos nacidos a las 35 semanas tienen 9 veces más probabilidad de presentar distress respiratorio que los nacidos a las 38-40 semanas de edad gestacional. En la revisión sistemática realizada por Teune en el año 2011, en donde incluían los resultados de 22 estudios, determinaron que los PT tenían, al ser comparados con RNT, más probabilidad de presentar síndrome de distress respiratorio (RR, 17.3; 95% CI, 9.8 –30.6).⁷⁴ (TABLA 11)

Variable	Late-preterm infants, n (AR%)	Full-term infants, n (AR%)	Random effects model Pooled RR (95% CI)	I ²
	34-37 wk	>37 wk	34-37 wk	
Mortality				
Neonatal (0-28 d) ^{2,24,26-28,31,32,34,39}	356/94,557 (0.38%)	622/892,383 (0.07%)	5.9 (5.0–6.9)	16%
Apgar score at 5 min ≤ 3 ³¹	27/21,772 (0.12%)	75/111,251 (0.07%)	1.8 (1.2–2.9)	NA
Apgar score at 5 min < 7 ^{2,17,26,33}	751/28,122 (2.7%)	2889/298,210 (0.97%)	2.7 (1.7–4.4)	95%
Respiratory morbidity				
Mechanical ventilation or endotracheal intubation ^{5,24,27-32,37}	916/37,119 (2.5%)	3762/319,491 (1.2%)	4.9 (2.8–8.6)	97%

TABLA 12: Resultados a Corto plazo de los nacidos prematuros tardíos comparados con los niños a término. Tomado y adaptado de: Teune MJ et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. Am J Obstet Gynecol 2011.⁷⁴

Varios estudios han demostrado que el riesgo de todos los tipos de distress respiratorio y de la taquipnea transitoria del recién nacido de manera específica, aumenta con cada semana menos por debajo de las 39 semanas.^{76,91-93} Para neonatos nacidos a las 34 semanas, el riesgo de síndrome de distress respiratorio está incrementado 40 veces, y este riesgo

desciende con cada semana en que se avance de gestación. Los términos precoces tampoco están exentos de riesgo: a las 37 semanas, el riesgo de síndrome de distress respiratorio fue hasta tres veces mayor que las 39 o 40 semanas al nacimiento.⁷⁶ (GRÁFICA 8)



GRÁFICA 8: Morbilidad respiratoria en PT. Tomado de: Hibbard JU et al, Consortium on Safe Labor. Respiratory morbidity in late preterm births. JAMA 2010.⁷⁶

En la mayoría de las series la taquipnea transitoria neonatal es la patología que encontramos con más frecuencia (5,8%) seguida por el síndrome de distress respiratorio (4,7%-5,3%).

Como ya se ha comentado previamente, otras patologías respiratorias también se presentan en esta población con más frecuencia, y de la misma manera, con porcentajes decrecientes a medida que sumamos semanas de edad gestacional: a las 34 semanas presentaron neumonía el 1.5% descendiendo hasta el 0.1% a las 39 semanas; apnea persistente y bradicardia desde el 1.6% a las 34 semanas hasta el 0.02% a las 40 semanas; hipertensión pulmonar 0.5% a las 34 semanas hasta el 0.06% a las 40 semanas; neumotórax 0.8% a las 34 semanas hasta el 0.07% a las 40 semanas.⁷⁶ (TABLA 13)

	Gestational Age, wk						
	34 (n = 3700)	35 (n = 5477)	36 (n = 10 157)	37 (n = 20 469)	38 (n = 41 764)	39 (n = 62 295)	40 (n = 41 465)
Data based on NICU admission							
NICU admission	2492 (67.4)	2321 (42.4)	2242 (22.1)	2411 (11.8)	3002 (7.2)	3825 (6.1)	2742 (6.6)
Total reviewed	757 (20.5)	649 (11.9)	626 (6.2)	511 (2.5)	442 (1.1)	525 (0.8)	396 (1.0)
Mortality	29 (0.8)	21 (0.4)	29 (0.3)	36 (0.2)	35 (0.1)	21 (0.1)	17 (0.1)
Days in NICU, median (10th-90th percentile)	12.0 (3-24)	8.0 (2-19.1)	6.0 (2-17)	4.6 (1-16)	3.7 (1-12)	3.0 (1-10)	3.0 (1-9)
Data based on detailed NICU chart reviews							
Delivery room resuscitation							
Oxygen	307 (8.3)	266 (4.9)	252 (2.5)	176 (0.8)	135 (0.3)	184 (0.3)	136 (0.3)
Bag and mask oxygen	148 (4.0)	139 (2.5)	104 (1.0)	89 (0.4)	76 (0.2)	77 (0.1)	59 (0.1)
Intubation	107 (2.9)	84 (1.5)	83 (0.8)	67 (0.3)	62 (0.1)	60 (0.1)	45 (0.1)
Intubation for meconium	3 (0.1)	4 (0.1)	6 (0.1)	4 (0)	9 (0)	22 (0)	34 (0.1)
Chest compressions	9 (0.2)	7 (0.1)	10 (0.1)	12 (0.1)	14 (0)	20 (0)	18 (0)
NICU respiratory support							
Oxygen by nasal cannulae	357 (9.6)	354 (6.5)	340 (3.3)	238 (1.2)	190 (0.5)	235 (0.4)	169 (0.4)
Oxygen by isolette/blow-by	164 (4.4)	143 (2.6)	155 (1.5)	129 (0.6)	91 (0.2)	123 (0.2)	91 (0.2)
CPAP/BiPAP/noninvasive positive pressure	315 (8.5)	274 (5)	228 (2.2)	144 (0.7)	102 (0.2)	116 (0.2)	63 (0.2)
Ventilator	245 (6.6)	247 (4.5)	305 (3)	232 (1.1)	189 (0.5)	188 (0.3)	138 (0.3)

TABLA 13: Morbilidad respiratoria por semanas de edad gestacional (datos expresados como n (% de los nacimientos). Adaptado de: Hibbard JU et al, Consortium on Safe Labor. Respiratory morbidity in late preterm births. JAMA 2010. ⁷⁶

6.2.6.4. Corticoides prenatales en la prematuridad tardía

Los beneficios de la administración de corticoides sobrepasan ampliamente los riesgos potenciales y deben administrarse a todas las gestantes con riesgo de parto pretérmino entre las 24⁺⁰ y 34⁺⁶ semanas de gestación, con independencia del sexo fetal, de la raza o de la posible terapia con surfactante exógeno.⁹⁴

En relación a la eficacia de los corticoides en la prematuridad tardía, existen pocos estudios. Recientemente se ha publicado un estudio randomizado en el que se incluyeron 320 gestantes, no observándose ninguna diferencia en la morbilidad respiratoria entre los grupos tratados con corticoides o con placebo. Este estudio demuestra que la incidencia de problemas respiratorios (SDR y TTN) no se ve afectada por la administración antenatal de dos dosis de betametasona después de la 34 semana de gestación. Únicamente se pudo comprobar una menor incidencia de ictericia neonatal con necesidad de fototerapia, probablemente por una estimulación de la maduración hepática.⁹⁵

En un análisis secundario realizado a partir de los datos de un estudio multicéntrico observacional en el que se estudiaba el tipo de parto tras una

cesárea previa, se ha podido comprobar, que tras controlar los posibles factores de confusión, en el grupo de gestantes que posteriormente tuvieron un PT no hubo diferencias significativas ni en las tasas de SDR (OR 0,78; IC 95% 0,60-1,02), ni en la necesidad de soporte ventilatorio (OR 0,75; IC 95% 0,55-1,03) entre las mujeres que recibieron un ciclo de corticoides antenatales (n=550), en comparación con aquellas que no los recibieron (n=5.374).⁹⁶

6.2.6.4 Apneas en el prematuro tardío

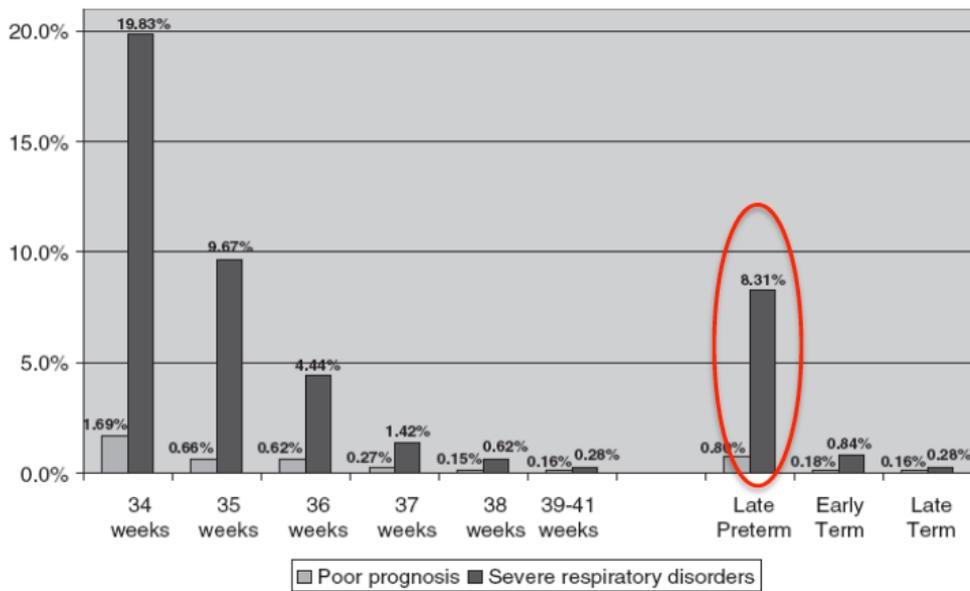
Los PT tienen un control de la respiración inmaduro que los hace propensos a desarrollar apnea del prematuro. Esto se debe a que durante las últimas 6 semanas de gestación hay importantes cambios en el desarrollo del tronco cerebral con respecto al origen y la proliferación neuronal, las vías de migración neuronal, la diferenciación morfológica y neuroquímica, los receptores, transportadores y enzimas de los neurotransmisores, la arborización dendrítica, la formación de la columna vertebral, sinaptogénesis, el crecimiento axonal y la mielinización. Estos cambios se traducen en la madurez para el control de la vía aérea superior y del volumen pulmonar, los reflejos laríngeos y los mecanismos de control químico de la respiración y del sueño.⁹⁶

Los PT presentan apneas de la prematuridad significativas con más frecuencia que los RNT (2,3% vs 0,05%) y también con frecuencia tienen dificultades en el establecimiento de la coordinación entre la alimentación y la respiración.⁷⁶ Las apneas obstructivas y mixtas también se producen con mayor frecuencia y severidad en comparación con los RNT. Tanto la presencia como la gravedad de la apnea del prematuro disminuyen progresivamente a medida que avanza la edad postmenstrual.

6.2.6.5 Apoyo ventilatorio

La gravedad de la enfermedad respiratoria habitualmente depende de la edad gestacional. Por tanto, el PT va a tener una mayor susceptibilidad a tener enfermedades respiratorias graves o con peor pronóstico que los RNT

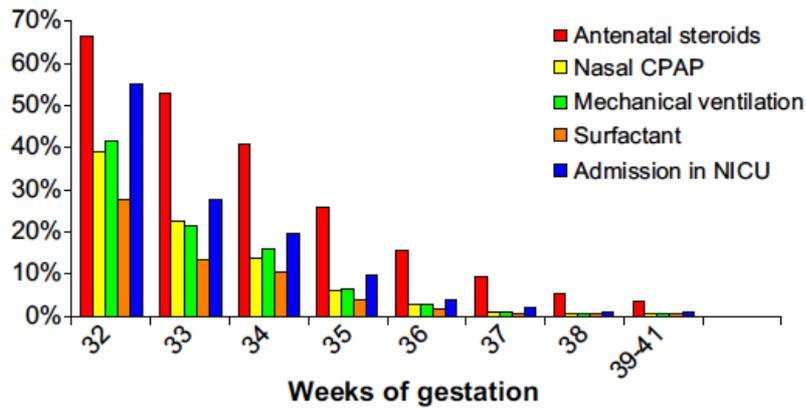
(8,31% vs 0,28).⁹⁷ (GRÁFICA 9)



GRÁFICA 9: Proporción de recién nacidos con enfermedad respiratoria severa y peor pronóstico, de acuerdo a la EG. (Peor pronóstico: muerte y/o condición neurológica severa al final de la hospitalización neonatal. Enfermedad respiratoria severa: RDS tratado mediante ventilación mecánica invasiva y/o CPAP nasal). Tomado y adaptado de: Outcomes of late-preterm and early-term neonates. J.B. Gouyon. Int. Journal of Epidemiology, 2010.⁹⁷

La gravedad de la patología respiratoria va a determinar la actitud y las técnicas terapéuticas necesarias: precisan cuidados intensivos con más frecuencia (29%), siendo el 13% de todos los PT que presentan fallo respiratorio.⁹⁸ En el PT es más frecuente la necesidad de ventilación mecánica (RR, 4.9; 95% CI, 2.8 –8.6; AR, 2.5% vs 1.2%) o de CPAP (RR, 9.8; 95% CI 5.1 – 18.8; AR, 5.5% vs 0.41%).⁷⁴

En el estudio de Guoyon de 2012, con recién nacidos prematuros moderados, el 30% de los niños necesitaron presión positiva continua nasal en la vía aérea (CPAP), otro 30% precisaron de ventilación mecánica y en el 35% fue necesario la administración de surfactante.⁴⁵ (GRÁFICA 10)



GRÁFICA 10: Edad gestacional y tasas de tratamiento respiratorio al ingreso en UCIN en una población de 173,058 recién nacidos (años 2000–2009). Tomado de Guoyon JB et al. Neonatal problems of late and moderate preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012.⁴⁵

6.2.6.6 Hipertensión pulmonar persistente

Aunque los problemas respiratorios tienden a ser transitorios en la mayoría de los neonatos PT, algunos de ellos desarrollan hipertensión pulmonar persistente (HPP) o fallo respiratorio severo que van a condicionar la necesidad de tratamientos adicionales como oxido nítrico inhalado, ventilación con alta frecuencia oscilatoria u oxigenación mediante membrana extracorpórea.²⁹

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido es más probable en los nacidos entre la 34 y 37 semana de gestación que desarrollan síndrome de distress respiratorio que en los nacidos a las 32 semanas de edad gestacional. Tal predisposición se atribuye a un mayor desarrollo del músculo liso en la pared de los vasos sanguíneos pulmonares.⁹⁹

La incidencia de la HPP fue de 0,38% en los PT en comparación con 0,08% en RNT, y la incidencia de la insuficiencia respiratoria fue de 0,94% en los PT en comparación con el 0,11% en RNT.⁷⁶

Una revisión del registro neonatal de la Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) realizada por Dudell y Jain encontraron que, de 1989 a 2006, el 14,5% de los pacientes tratados con ECMO eran PT y estos tenían, en comparación con los RNT, mayor edad a la hora de la intubación, mayor duración en días de ECMO, mayor incidencia de complicaciones como hemorragia intraventricular, y una menor tasa de supervivencia (74% en PT vs 87% en RNT).⁹⁹ Un estudio más reciente del Registro Neonatal ELSO

mostró que los PT y términos precoces son, respectivamente, el 15% y el 21% de la población ECMO neonatal, y ambos experimentaron una mayor mortalidad en ECMO (PT 26.2%; términos precoces 18%; RNT 11.2%; $P < .001$).¹⁰⁰

6.2.7 HOSPITALIZACIÓN

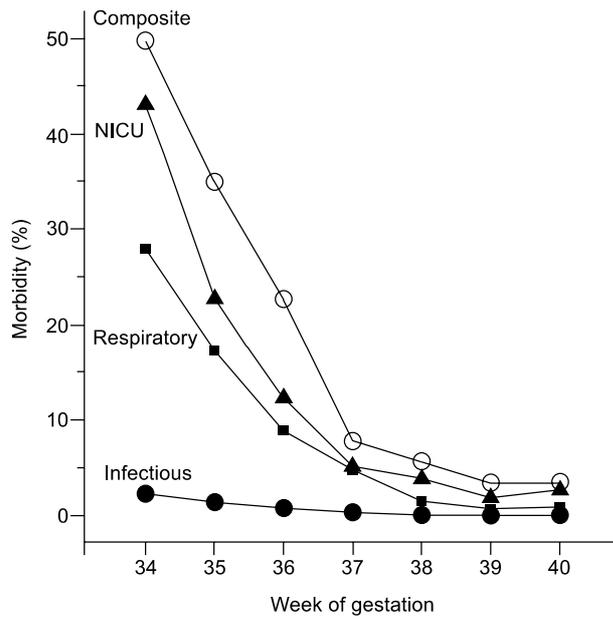
6.2.7.1 Hospitalización en unidades de neonatología:

El riesgo de ingreso en las unidades de neonatología está aumentado en estos niños. Los datos sobre los porcentajes de ingresos en las unidades de neonatología varían ampliamente según las series, debido a las diferentes políticas de cuidados y criterios de admisión según los centros sanitarios. De forma global se estima que durante el periodo neonatal precoz ingresan alrededor del 61% de los PT frente al 5,2% de los RNT.⁵

La necesidad de ingreso aumenta de manera lineal desde las 39-41 semanas de edad gestacional (2.6-5.8%) a las 37 semanas (12-17.8%) y a las 34 semanas (88-96.9%). Entre los motivos de ingreso más frecuentes se encuentran la hiperbilirrubinemia y los problemas de alimentación.

6.2.7.2 Hospitalización en unidades de cuidados intensivos:

En comparación con los RNT, los PT tienen más riesgo de ser ingresados en las unidades de cuidados intensivos (RR 1.2, IC 95% 0.99-1.46).⁷ Tasas que aumentan con el descenso de las semanas de edad gestacional, de modo que hasta el 50% de los nacidos a las 34 semanas reciben cuidados en unidades de estas características.¹⁰¹ (GRÁFICA 11)



GRÁFICA 11: Tasas de morbilidad neonatal por semanas de edad gestacional. Ingresos en la unidad de cuidados intensivos neonatales (triángulos). Tomado de: Melamed. Outcome in Low-Risk, Late Preterm Deliveries. Obstet Gynecol 2009.⁴³

7. PERIODO POSTNEONATAL: MORBILIDAD A LARGO PLAZO

Como hemos mencionado anteriormente, los PT no están únicamente expuestos a un mayor riesgo de presentar patología en el periodo neonatal, sino que este riesgo se mantiene durante el periodo postneonatal. Es en esta etapa donde aún se necesitan más estudios que aclararen qué problemas pueden aparecer en relación con la prematuridad tardía. Hasta hoy, con la bibliografía disponible, tenemos que estar alerta ante una serie de patologías que se presentan más frecuentemente en esta población que en los RNT.¹⁰²⁻¹⁰⁴ (TABLA 14)

MORBILIDAD A LARGO PLAZO

- Fallo de medro
- Retraso ponderal
- Infecciones
- Asma/disfunción pulmonar
- Muerte súbita del lactante
- Anomalías en el desarrollo neurológico

TABLA 14: Morbilidad a largo plazo en el prematuro tardío.

7.1 RETRASO PONDERAL/FALLO DE MEDRO

De entre los problemas de nutrición y crecimiento que se han detectado a largo plazo, merece la pena destacar:

- El fallo de medro: En varios estudios con seguimiento a largo plazo han detectado problemas para alcanzar el peso y la talla esperada para su edad en el grupo de PT. En la cohorte de Pelotas advirtieron que a los 12 y 24 meses estos niños tenían más riesgo de presentar desnutrición y/o fallo de medro que los RNT (TABLA 15).¹⁰² De manera similar advertían, en el estudio de Goyal de 2012, que los niños PT tienen un mayor riesgo de presentar un peso por debajo de -2DS para su edad corregida tanto

a los 6 y 12 meses de edad que los RNT, aunque estas diferencias no las encontraban a los 18 meses.¹⁰⁵ Sin embargo Boyle y col. sí que demostraban una peor ganancia ponderal a los 3 y 5 años en esta población con respecto a los RNT.¹⁰⁴

- Un mayor riesgo de obesidad durante la infancia.¹⁰⁴

Variables	N	Late preterm children n (%)	Term children n (%)	p*
Newborn's sex				0.241
Male	1688	180 (48.5)	1508 (51.8)	
Female	1597	191 (51.5)	1406 (48.3)	
AT 12 MONTHS:				
Underweight	41	12 (3.4)	29 (1.0)	<0.001
Stunting	127	31 (8.7)	96 (3.4)	<0.001
Wasting	11	4 (1.1)	7 (0.3)	0.008
AT 24 MONTHS:				
Underweight	33	11 (3.0)	22 (0.8)	<0.001
Stunting	107	26 (7.2)	81 (2.9)	<0.001
Wasting	13	3 (0.8)	10 (0.4)	0.184
Total	3285	371	2914	-

TABLA 15: Características de los niños de la cohorte de Pelotas, 2004, a los 12 y 24 meses de edad. Modificado de: Santos IS et al. Late preterm birth is a risk factor for growth faltering in early childhood: a cohort study. *BMC Pediatr.* 2009;9:71.¹⁰²

7.2 INFECCIONES TARDÍAS

Entre las morbilidades que pueden presentar los PT en los primeros años de vida, destacan las enfermedades infecciosas. En un estudio publicado en 2012 por Bérard et al., se encuentra que las enfermedades infecciosas, especialmente las infecciones bacterianas, son más frecuentes en el grupo de PT, con un cociente de riesgos ajustado de 1,28 (IC del 95%: 1,09-1,49).¹⁰⁶

7.3 PROBLEMAS RESPIRATORIOS A LARGO PLAZO

Hay cada vez más evidencia que da soporte a la hipótesis de que el parto prematuro, incluso en ausencia de cualquier patología respiratoria, puede producir efectos en el crecimiento y desarrollo pulmonar, y de que estas alteraciones pueden persistir y empeorar durante los primeros cinco años de vida.¹⁰⁷ Y es que en este grupo de niños se han identificado un mayor riesgo de enfermedad respiratoria, una mayor susceptibilidad de infecciones, mayor riesgo de muerte súbita y un mayor número de rehospitalizaciones en la infancia.¹⁰⁸

7.3.1 FUNCIÓN PULMONAR DISMINUIDA

La prematuridad tardía condiciona una función pulmonar disminuida, no solamente durante los primeros meses de vida sino también durante los dos primeros años.⁹⁷ Recientemente Friedrich y colegas han demostrado la existencia de una asociación directa entre el nacimiento prematuro y una reducción en el flujo espiratorio. Compararon niños sanos nacidos entre las 30 y las 34 semanas de gestación con controles nacidos a término, y hallaron flujo respiratorio forzado entre el 25% y el 75% disminuido a los 4 y 16 meses de edad.¹¹⁰ En otro estudio investigaron la función respiratoria en un grupo de niños prematuros sanos, con una edad gestacional media de 33,2 semanas, que no hubiesen tenido enfermedades respiratorias en el periodo neonatal. Este grupo presentó un flujo espiratorio máximo significativamente disminuido al año de edad.¹¹¹

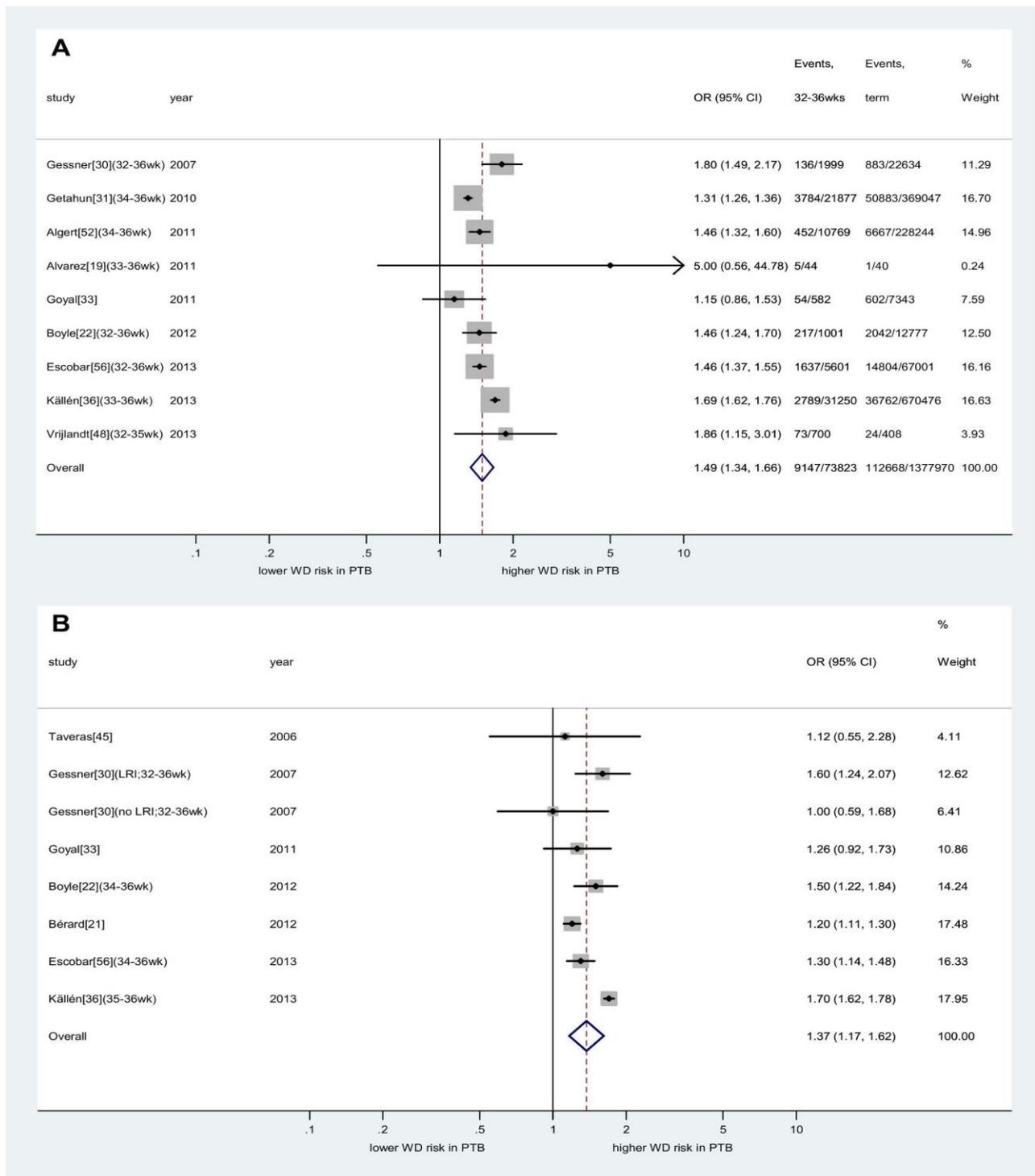
Kotecha y Kotecha mostraron que de los 8 a 9 años de edad, las medidas en la espirometría forzada son inferiores en los niños nacidos a las 33-34 semanas de gestación en comparación con los RNT, y son de una magnitud similar a los del grupo de prematuros extremos (25-32 semanas de gestación).⁷⁸

7.3.2 PREMATURIDAD TARDÍA Y ASMA

Hay algunos estudios que se han centrado en el impacto de la prematuridad tardía y el asma. La asociación de la edad gestacional al nacimiento y el desarrollo de asma/sibilancias recurrentes es el determinante más significativo de riesgo, e inversamente proporcional a la prematuridad.¹¹² (GRÁFICA 12) Este mayor riesgo es más acusado en la infancia temprana y disminuye a lo largo de la vida.

Un estudio de cohorte retrospectivo de 7.925 lactantes reveló que, en comparación con la gestación a término, la gestación pretérmino tardía se asoció con un aumento significativo en el diagnóstico de asma persistente (ORa 1,68), el uso de corticosteroides inhalados (ORa 1,66), y el número de consultas por causas respiratorias agudas (tasa de incidencia de 1,44).¹¹³

En un estudio retrospectivo de caso-control realizado en Finlandia sobre 44173 RN, los PT tenían un riesgo de asma cerca del doble comparado con los controles a término (ORa: 1,7; IC 95% 1,4-2).¹¹³



GRÁFICA 12: Meta-análisis de la asociación entre nacimiento prematuro moderado y trastornos sibilantes en la infancia. (A) unadjusted effect estimates; (B) adjusted effect estimates. LRI, lowerrespiratory infection; PTB, preterm birth; WD, wheezing disorders. Tomado de: Been JV. Preterm Birth and Childhood Wheezing Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS Med 2014.¹¹²

7.4 MUERTE SÚBITA EN EL PREMATURO TARDÍO

El Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante (SMSL) se define como: “Muerte súbita de un niño de menos de un año de edad, que ocurre aparentemente durante el sueño y que permanece sin explicación después de la realización de una minuciosa investigación post mortem, que incluye la práctica de la autopsia, examen del lugar del fallecimiento y revisión de la historia clínica”.

La muerte súbita sigue siendo una de las principales causas de éxitus en los países industrializados.

La incidencia de episodios amenazantes para la vida son más comunes entre los niños prematuros (8-10%) que entre los RNT ($\leq 1\%$). En el estudio Collaborative Home Infant Monitoring Evaluation el 86% de los niños que experimentaban estos episodios habían nacido entre las 34 y las 37 semanas.¹¹⁴

Los PT tienen un riesgo dos veces mayor de sufrir muerte súbita. Aquellos PT que fallecen lo hacen a una edad media postmenstrual mayor que los recién nacidos más inmaduros (48 y 46 semanas respectivamente), pero a una edad más temprana que los RNT (53 semanas).¹¹⁵

7.4.1 FACTORES DE RIESGO DE MUERTE SÚBITA:

Si clasificamos los factores de riesgo de SMSL en función del origen del riesgo, los podemos dividir en: maternos, dependientes del niño y ambientales. Según esta clasificación los PT presentan mayor riesgo por su propia prematuridad, pero también por la incidencia más elevada que presentan de bajo peso para la edad gestacional, gemelaridad y antecedentes de apneas que los RNT: ¹¹⁶

1. PREMATURIDAD

No hay estudios que se hayan realizado de manera específica estudiando la población de PT, pero sí sabemos que los recién nacidos que nacen entre las 33 y las 36 semanas de edad gestacional tiene una tasa de muerte súbita de 1,37 muertes por cada 1000 recién nacidos vivos, frente a los 0,69 muertes por cada 1000 recién nacidos vivos ocurridas entre los de 37 o más semanas de edad gestacional.^{117,118} Nacer con menos de 37 semanas de gestación supone un riesgo 4 veces mayor de sufrir SMSL en comparación con los RNT.¹¹⁹

2. BAJO PESO AL NACIMIENTO

Los niños nacidos con bajo peso al nacimiento tienen también mayor riesgo de SMSL. En el estudio multirregional europeo, los niños con peso al nacimiento menor de 2.500 gramos llegan a tener 3 veces más riesgo que los nacidos con peso normal.¹²⁰

3. GESTACIONES MÚLTIPLES

El riesgo relativo es el doble para los niños provenientes de gestaciones múltiples que para los provenientes de gestaciones únicas siendo, en parte, el riesgo atribuible a la mayor incidencia de prematuridad y bajo peso en las gestaciones múltiples. Pero esta circunstancia no llegaría a explicar todo el riesgo, habiéndose propuesto la “zigosidad” como factor de riesgo del SMSL, puesto que la incidencia de SMSL sería mayor en los gemelos del mismo sexo.¹¹⁹

4. ANTECEDENTES DE APNEA

La apnea forma parte de lo que se conoce como episodios amenazantes para la vida y ambos eventos, apnea y SMSL, comparten muchos de sus factores de riesgo. La apnea y otros problemas respiratorios probablemente estén implicadas en los mecanismos últimos del SMSL, pero no parecen ser precursores inmediatos o factores causales del SMSL.

7.5 REHOSPITALIZACIÓN

7.5.1 REHOSPITALIZACIONES A CORTO PLAZO

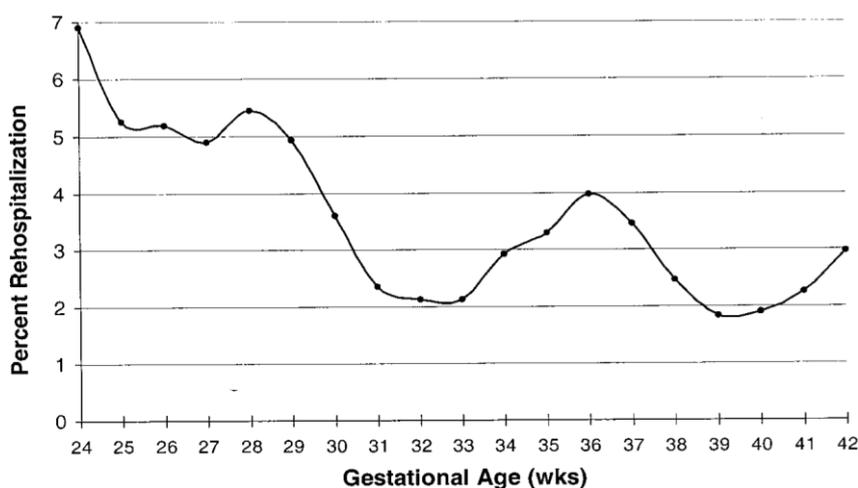
Los PT, después de ser dados de alta tras su nacimiento, continúan presentando una mayor necesidad de asistencia médica.

Aún disponemos de información escasa en la literatura sobre qué pasa con estos niños después del alta tras el nacimiento, pero con los datos disponibles hasta hoy sabemos que esta mayor necesidad de asistencia médica se traduce en tener dos o tres veces más probabilidad de reingresar en las primeras semanas de vida o de asistir a un servicio de urgencias que los RNT.¹²¹⁻¹²³ El

80% de estos reingresos se producen en los primeros 5 días tras el alta.⁴⁸

En la publicación de Kuzniewicz y col. se hace una revisión de la literatura de los últimos diez años relacionada con los reingresos tras el alta de la maternidad y las visitas a los servicios de urgencia en este grupo de recién nacidos, destacando 13 artículos, algunos de los cuales comentaremos a continuación.⁴⁸

Ya en el año 1999 Escobar y colaboradores escribían sobre los niños dados de alta en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), destacando el riesgo 2,94 veces mayor de rehospitalización entre los niños PT.¹²⁴ (GRÁFICA 13)



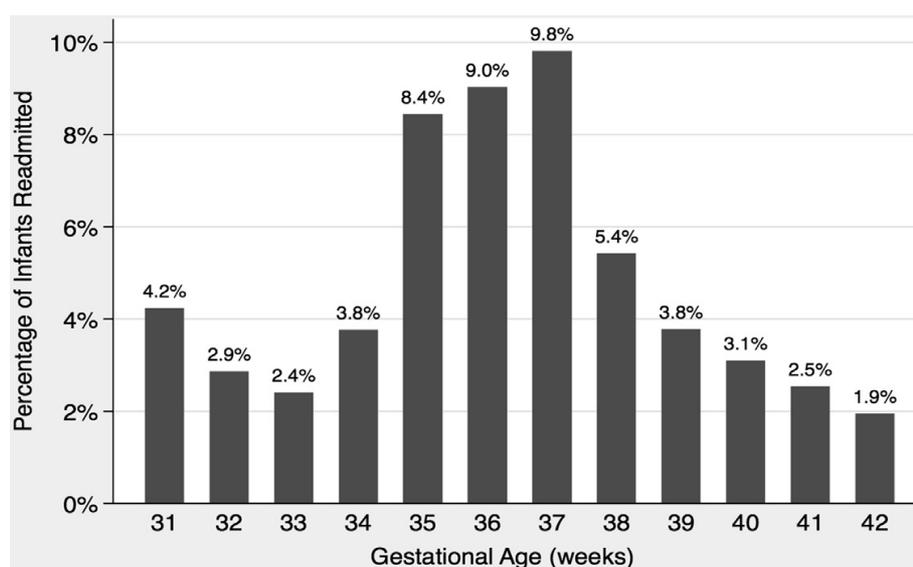
GRÁFICA 13: Tasa de rehospitalización en función de la edad gestacional entre los supervivientes de la UCIN. Tomado de: Escobar et al. Rehospitalization in the First Two Weeks After Discharge From the Neonatal Intensive Care Unit. Pediatrics 1999.¹²⁴

Incluso en aquellos estudios en los que han comparado el subgrupo de niños “prematuros tardíos sanos”, definido como aquellos a los que se les da de alta de forma temprana (menos de 72 horas) tras el nacimiento, continúan encontrando una tasa de reingreso, durante el periodo neonatal, 2-3 veces más alta que los RNT.^{123,125} Los factores de riesgo que se han relacionado con la necesidad de reingreso se reflejan en la siguiente tabla.¹²⁵ (TABLA 16)

FACTORES DE RIESGO PARA REINGRESO EN PERIODO NEONATAL	
•	Estancia hospitalaria de menos de 4 días
•	Lactancia materna
•	Origen asiáticos
•	Primogénitos

TABLA 16: Factores de riesgo para el reingreso en periodo neonatal.

En un interesante artículo de Kuzniewicz y col.⁴⁸ se recogen los datos de las cohortes de Escobar y col. de 2005¹²⁶, 1999¹²⁴ y 1997¹²⁷, de las que excluyen los RN con malformaciones congénitas, creando una cohorte muy amplia (309.736 RN) donde comparan los PT (19,494 (6,3%)), con prematuros moderados, términos precoces y términos. Comparados con los RNT, en esta serie, los PT tenían un mayor riesgo de ser reingresados en los primeros 30 días después del alta (RR 2.41; 95% IC, 2.29–2.55). Sin embargo los prematuros moderados (aquellos nacidos de las 32⁰ a las 33⁶ semanas de edad gestacional) no presentaban mayor riesgo al ser comparados con los RNT (RR 0.88; IC 95% 0.74–1.07) de modo que al reexaminar las tasas de rehospitalización por semanas de edad gestacional se observa un pico entre las 35 y las 38 semanas. (GRÁFICA 14)



GRÁFICA 14: Reingresos en los 30 días después del alta. Tomado de: Kuzniewicz et al. Hospital Readmissions and Emergency Department Visits in Moderate Preterm, Late Preterm, and Early Term Infants. Clin Perinatol 2013.⁴⁸

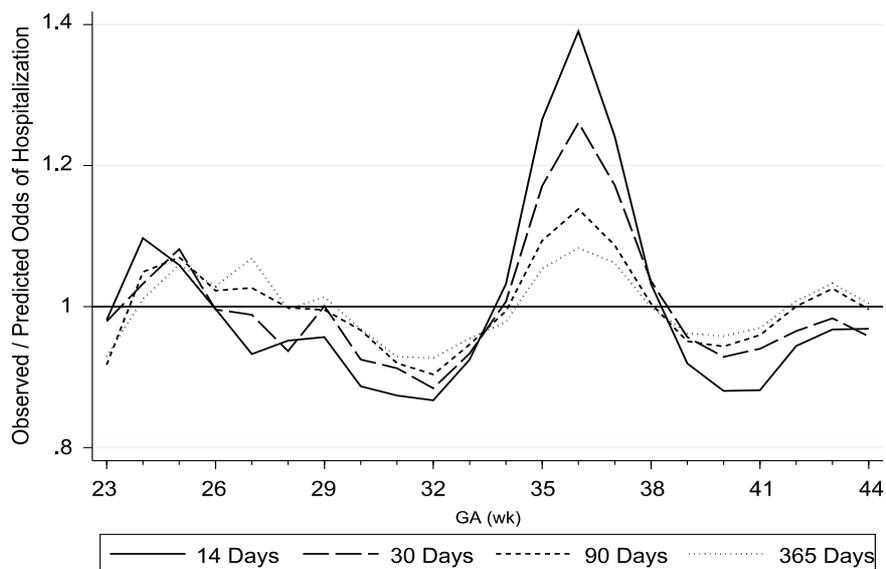
Los niños con hospitalización al nacimiento de menos de 2 días tienen un riesgo mayor de reingreso en comparación con los bebés que se quedaron de 2 a 3 días (estancia media de 2,45 días). Estancias de más de 3 días, fueron altamente protectoras. Una explicación para esto puede ser que las estancias más largas aumentan la probabilidad de que el pico de bilirrubina se dé durante la hospitalización del nacimiento, y también por permitir dedicar más tiempo al apoyo a la lactancia materna durante la estancia, evitando de esta manera los reingresos por hiperbilirrubinemia.⁴⁸

Sin embargo, en relación con la estancia hospitalaria al nacimiento y su duración, en un estudio reciente publicado en 2013, se ha demostrado que la duración prolongada del ingreso al nacimiento (más de 48 horas) no está relacionado con una disminución de la tasa de rehospitalización en los primeros siete días tras el alta.¹²⁸

7.5.2 REHOSPITALIZACIONES EN EL PRIMER AÑO DE VIDA

Los PT requieren de manera más frecuente la rehospitalización entre los 15 y los 185 días de vida al compararlos con los RNT.¹²⁹

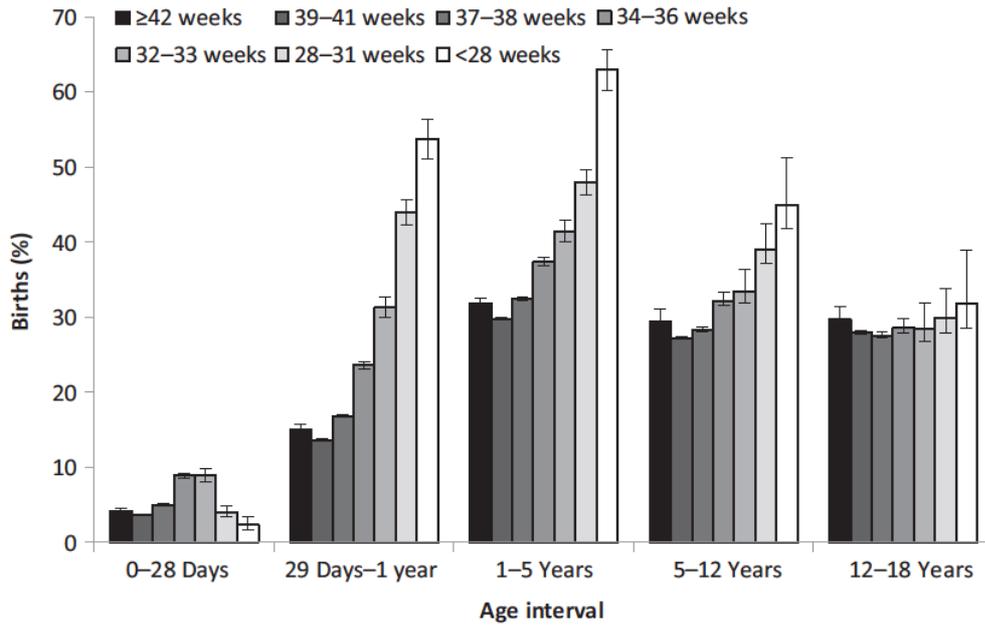
El riesgo de hospitalización durante el primer año de vida desde la 23 a la 44 semanas de edad gestacional no disminuye de manera progresiva con el aumento de las semanas de gestación al nacimiento, ya que el riesgo entre las semanas 35 y 37 de edad gestacional en todos los periodos de vida revisados (14, 30, 90 y 365 días de vida) se encuentra por encima de lo esperado.¹³⁰ (GRÁFICA 15)



GRÁFICA 15: Observed/expected ORs for any hospitalization according to GA. Tomado de: Ray and Scott. Hospitalization of Early Preterm, Late Preterm, and Term Infants During the First Year of Life by Gestational Age. Hospital Pediatrics 2013.¹³⁰

7.5.3 REHOSPITALIZACIONES DESPUÉS DEL AÑO DE VIDA

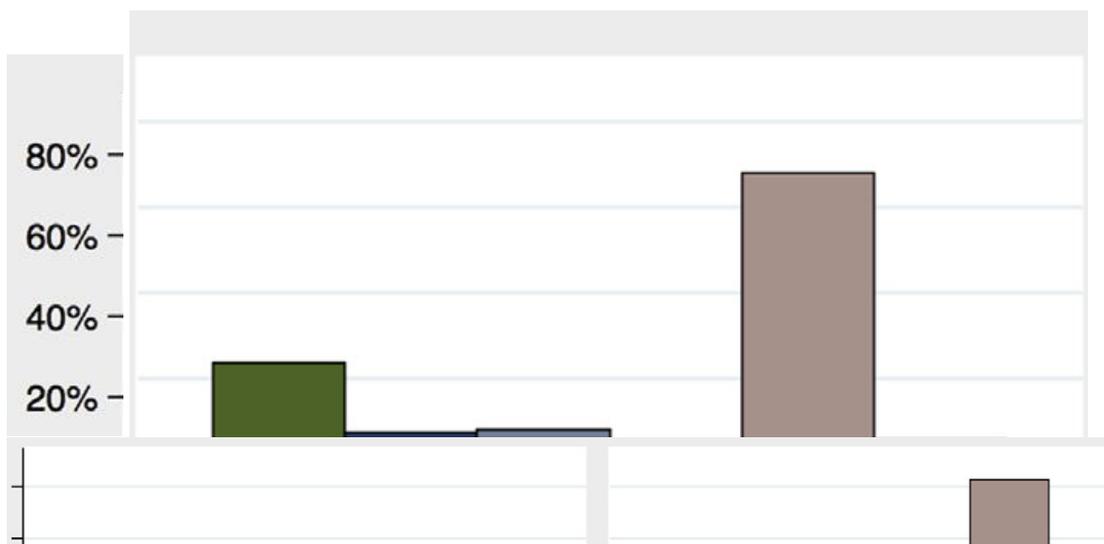
En el estudio publicado en el año 2014 donde los canadienses revisan la frecuencia de rehospitalización de una población de más de 700.000 RN vivos ven que el 9% de los PT durante los primeros 28 días de vida reingresan frente al 3,7% de los RNT.¹³¹ Esta diferencia en la tasa de rehospitalización va disminuyendo progresivamente a partir del primer año de vida, aunque se mantiene durante la infancia llegando a ser casi imperceptible en la adolescencia. (GRÁFICA 16)



GRÁFICA 16: Cualquier ingreso por cada 100 nacimientos (IC 95%) por semanas de edad gestacional categorizado por edad¹³¹

7.5.4. CAUSAS DE REHOSPITALIZACIÓN

Los causas de rehospitalización varían en función al periodo estudiado, de modo que en periodo neonatal la causa más frecuente es la hiperbilirrubinemia. (GRÁFICA 17).

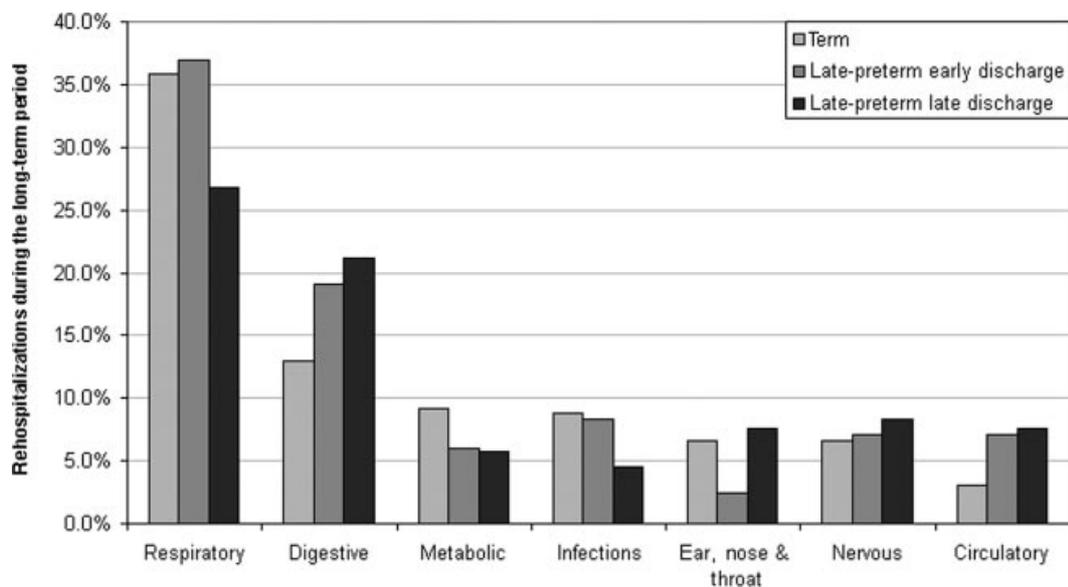


GRÁFICA 17: Diagnósticos al reingreso en prematuros tardíos. KPNC 2003-2012. ALTE: evento aparentemente letal. GI: gastrointestinal; R/O Sepsis, sospecha de sepsis. Tomado de: Kuzniewicz et al. Hospital Readmissions and Emergency Department Visits in Moderate Preterm, Late Preterm, and Early Term Infants. Clin Perinatol 2013.⁴⁸

La hiperbilirrubinemia y los problemas de alimentación representan del 68% al 84% de los reingresos en el periodo neonatal. De hecho, cuando se valoran los reingresos excluyendo los causados por hiperbilirrubinemia los datos caen casi a la mitad, a pesar de que siguen siendo más frecuentes en los PT que en los RNT.^{48,124}

La segunda causa más frecuente de reingreso, en los primeros 30 días después del alta al nacimiento, es la infección, seguida de los problemas respiratorios (15,2% vs 7,9 %).¹²²

La causa más frecuente de reingreso durante el primer año de vida, excluyendo el periodo neonatal, son las enfermedades respiratorias (bronquiolitis y neumonía), seguida de los problemas digestivos.¹²² (GRÁFICA 18)

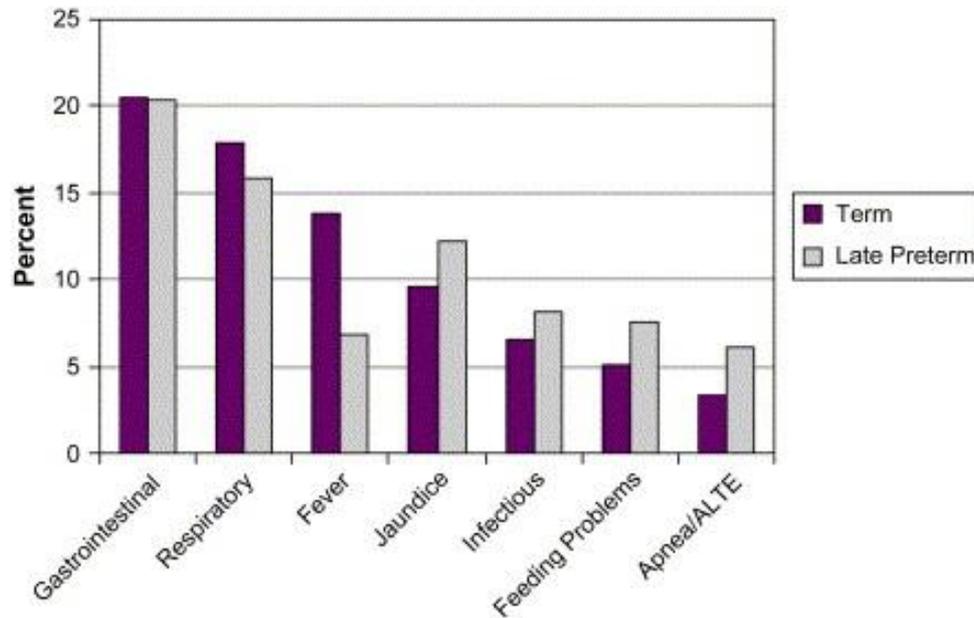


GRÁFICA 18: Rehospitalizaciones a largo plazo (> 15 días después de la fecha de alta tras el nacimiento hasta el primer año de vida). Tomado de: McLaurin et al. Persistence of morbidity and cost differences between late-preterm and term infants during the first year of life. Pediatrics. 2009.¹²²

7.5.5. VISITAS AL SERVICIO DE URGENCIAS

De momento hay pocos datos acerca de la utilización de los servicios de urgencias por esta población, pero con la bibliografía disponible sabemos que hay un mayor riesgo de visitas cuando se comparan con los RNT (RR 1.20; 95% IC, 1.12–1.29).⁴⁸

Los diagnósticos más frecuentes tras la visita al servicio de urgencias fueron: problemas gastrointestinales, respiratorios y fiebre. Los PT son ingresados con más frecuencia tras su visita a urgencias que los RNT, con un 37% de las visitas finalizadas en hospitalización.¹³² (GRÁFICA 19)



GRÁFICA 19: Diagnósticos en los servicios de urgencias. Tomado de: Jain S, Cheng J. Emergency department visits and rehospitalizations in late preterm infants. Clin Perinatol 2006.¹³²

8. SECUELAS EN EL NEURODESARROLLO

La evolución neurológica de los PT es poco conocida: al no considerarse hasta ahora una población de riesgo carecemos de protocolos de seguimiento que faciliten el análisis de la repercusión que la prematuridad tardía tiene en etapas posteriores del desarrollo. La gran mayoría de unidades de neonatología disponen de programas de seguimiento a largo plazo para niños que nacen con una prematuridad moderada o extrema, sin embargo este servicio no suele ser ofrecido a los PT.

En los últimos años han aumentado el número de publicaciones donde se demuestra el mayor riesgo de retraso del desarrollo neurológico a medida que la edad gestacional disminuye. Son muchas las pruebas de que el nacimiento entre las 34 y las 37 semanas de gestación se asocia a un mayor número de problemas en el comportamiento y menor coeficiente intelectual, así como a un mayor porcentaje de trastornos en la regulación de la conducta emocional y mayor frecuencia de trastorno de hiperactividad y déficit de atención.

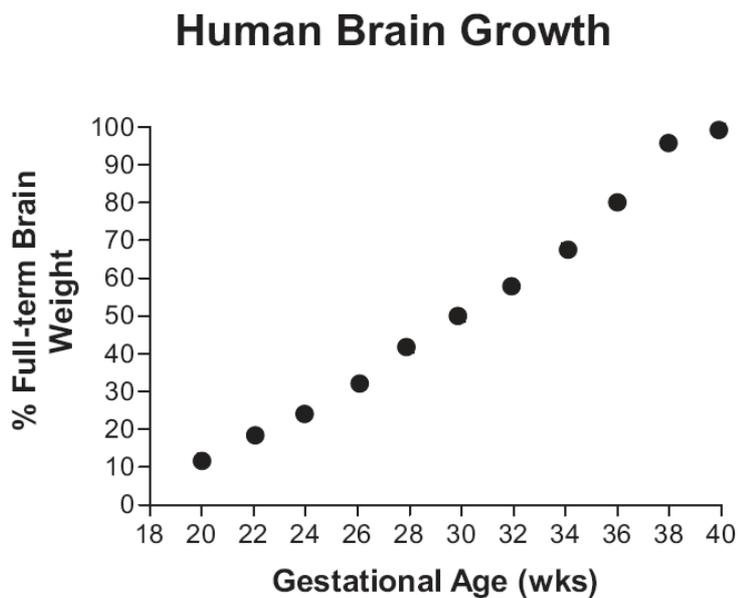
Las posibilidades que podrían desempeñar un papel importante en la causalidad de las anomalías del desarrollo neurológico a largo plazo en los PT incluyen:

- La causa primaria de la prematuridad y los factores prenatales.
- La maduración del sistema nervioso fuera del entorno protector del ambiente intrauterino.
- La morbilidad asociada al PT: mayor riesgo para el desarrollo de hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular, insuficiencia respiratoria con hipoxemia, hipoglucemia, hiperbilirrubinemia e infecciones.⁷¹

Petrini y col. realizaron un estudio retrospectivo en 141.321 recién nacidos sobre los riesgos neurológicos durante los cinco primeros años de vida, llegando a la conclusión de que el cerebro en crecimiento durante este período vulnerable es alterado o dañado por el parto prematuro en sí o por complicaciones en el parto. Otra alternativa sería que el parto prematuro contribuye a incrementar el riesgo de un desarrollo cerebral deficiente. Éste continúa a lo largo del primer año y el prematuro puede mostrar una fase de recuperación del desarrollo acelerada en el posparto. Por todas estas implicaciones, el PT se puede beneficiar de una valoración e intervención neurológicas tempranas.¹³³

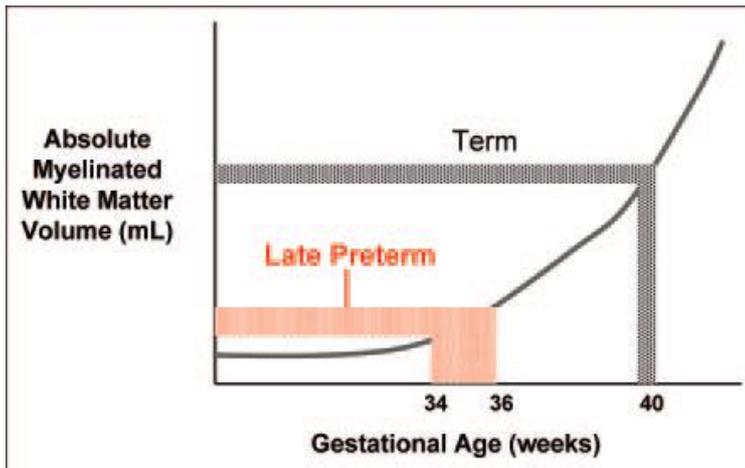
8.1. INMADUREZ DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Es bien conocido que el sistema nervioso central (SNC) experimenta un extraordinario crecimiento durante las últimas semanas de gestación. Más de la tercera parte del volumen cerebral del RNT se produce durante las últimas 6-8 semanas de gestación.^{134,135} (GRÁFICA 20).



GRÁFICA 20: Crecimiento del cerebro durante la gestación. Tomado de Kinney HC. The near-term (late preterm) human brain and risk for periventricular leukomalacia: a review. *Semin Perinatol* 2006; 30(2): 81-8.¹³⁴

El crecimiento del cerebelo es máximo en estas últimas semanas, produciéndose un 25% de su desarrollo, así como el aumento de la mielinización, de conexiones dendríticas, arborización, sinaptogénesis y conexiones tálamo-corticales. En este último periodo tiene lugar la maduración tanto neuroquímica como de procesos enzimáticos y, por tanto, es un momento muy vulnerable a cualquier patología. (GRÁFICA 21)



GRÁFICA 21: Mielinización vs edad gestacional. Tomado de: Engle WA. Infants Born Late Preterm: Definition, Physiologic and Metabolic Immaturity, and Outcomes. *Neoreviews* 2009;10:e280.¹³⁶

Aunque aún disponemos de datos limitados sobre la maduración cerebral en los niños PT, las imágenes de resonancia magnética y las autopsias demuestran que las 35 semanas de la gestacional, el cerebro pesa el 65% de lo que pensaría el cerebro de un RNT, con una escasa surcación en su superficie externa.^{134,137} (IMÁGENES 1 y 2)

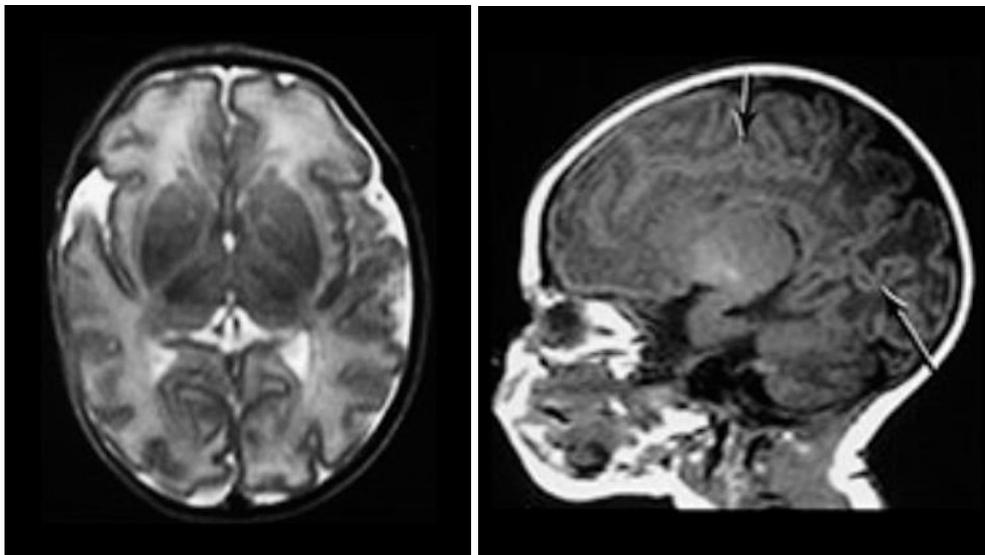


IMAGEN 1. Imágenes de resonancia magnética craneal a las 34 semanas de EG

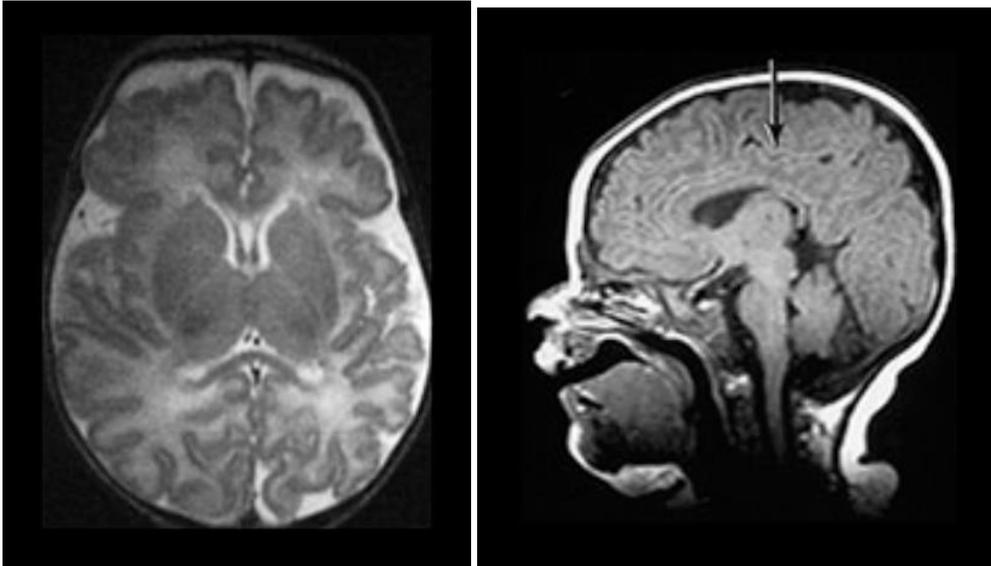


IMAGEN 2. Imágenes de resonancia magnética craneal a las 40 semanas de EG

En las autopsias realizadas a PT, el espectro de daño cerebral hallado es similar al que se encuentra en prematuros de menos de 34 semanas de EG y, por lo que se sugiere que si el insulto es suficientemente grave pueden ocurrir los mismos cambios histopatológicos en la sustancia gris y blanca.¹³⁸

Por todo ello, en el PT, la maduración neurológica restante hasta llegar a la edad de término deberá realizarla fuera del útero materno, sin gozar de las ventajas que ello supone, y expuesto a las vicisitudes negativas que puedan acompañarle según la morbilidad neonatal asociada. Esta inmadurez del SNC puede incrementar la vulnerabilidad del cerebro a lesiones a largo plazo.

8.2. FACTORES ASOCIADOS

Son muchos los factores que interaccionan como potenciales inductores de una mala evolución neurológica. La edad gestacional, el sexo, la patología perinatal y neonatal, la hipoglucemia, la hiperbilirrubinemia, la gemelaridad, el nivel socioeconómico y educacional de los padres, son algunos de los muchos factores que se han citado como de confusión a la hora de valorar la evolución de estos niños.

8.2.1. PREMATURIDAD:

El mismo hecho de la prematuridad, espontánea o secundaria a patología materna y/o fetal, pueden condicionar la existencia de lesiones antenatales en el sistema nervioso central. Sin embargo, la ausencia de protocolos específicos para estos niños que, en su gran mayoría, no llegan ni a ingresar en unidades neonatales, hace muy difícil conocer cuál es su incidencia real. Dado que la mayoría de ellos no presentarán clínica, o es muy sutil y pasa desapercibida, esta población de PT es dada de alta sin sospechar su vulnerabilidad neurológica.

Existe evidencia de que los PT pueden presentar lesiones en la sustancia blanca y gris similares a las observadas en menores de 34 semanas de gestación, si bien de menor extensión. Los estudios necrópsicos que lo evidencian solo son posibles en casos de patología grave asociada que conlleve su fallecimiento.¹³⁸ Este tipo de lesiones cerebrales son muy difícil diagnosticarlas con métodos convencionales de imagen en el período neonatal.

8.2.2. HIPOGLUCEMIAS:

Como ya se ha comentado anteriormente, hay estudios que demuestran que la hipoglucemia es un factor asociado de forma significativa a trastornos del desarrollo en una población de prematuros entre 32 y 36 semanas.¹³⁹

8.2.3. ICTERICIA:

Como se ha detallado anteriormente en el apartado de morbilidad neonatal, existe mayor probabilidad de dañar el cerebro del PT por la hiperbilirrubinemia, con un mayor riesgo de kernicterus.

8.2.4. EL RETRASO DE LA ALIMENTACIÓN

El retraso de la alimentación conlleva una disminución de aporte de ácidos grasos necesarios para la construcción del cerebro. Todos estos factores pueden repercutir en el desarrollo neurológico en edades posteriores cuando se comparan con RNT.

8.3. TRASTORNOS NEUROLÓGICOS EN EL PREMATURO TARDÍO:

8.3.1. SECUELAS EN LA EDAD PREESCOLAR

Además de los problemas en el desarrollo y en la habilidad motora, los trastornos más frecuentemente descritos en esta población son los de conducta, cognitivos, déficit de atención y fracaso escolar.^{133,140-142}

Aunque los valores de riesgo absoluto de mal pronóstico neurológico a largo plazo son relativamente pequeños, lo que sí es cierto es que son significativamente superiores a los de los nacidos a las 40 semanas de gestación.

Desde el año 2004 disponemos cada vez de más estudios sobre la población de PT, como en la revisión de Vohr de 2013 donde revisa los estudios relacionados con los resultados a largo plazo en el neurodesarrollo.¹⁴³ (TABLA 17)

Author	Gestation (weeks)	Age	Cognitive	Other
Barros et al, ²⁵ 2011	36 Late PT: 34-36 ^{6/7} wk 96 Term: 40 wk	Newborns	↓Attention <i>P</i> = .04 ↓Arousal <i>P</i> = .01 ↓Regulation <i>P</i> <.001 ↓Movements <i>P</i> <.001	↑ Nonoptimal reflexes <i>P</i> <.001 ↑ Hypotonicity <i>P</i> = .029
Romeo et al, ²⁶ 2010	61 healthy 33-36 wk 60 healthy controls	ChrA & CA 12 and 18 mo	PT CA MDI 97 ± 9 PT ChrA MDI 88 ± 10* Term MDI 98 ± 8	NA
Woythaler et al, ²⁷ 2011	1200 PT: 34-37 wk 6300 Term	ChrA, age 24 mo	MDI 85 vs 89 <i>P</i> <.0001 MDI <70 21 vs 16% <i>P</i> <.0001	PDI 88 vs 92 <i>P</i> <.0001
Baron et al, ²⁸ 2009	34-36 ^{6/7} wk 60 NICU LPT 35 Term	ChrA, age 3.5-4.1 y	DAS scores vs term ↓ Visuospatial: 0.005 ↓ Visuomotor: 0.12 ↓ Executive: Function noun: 0.02 Action verb: 0.03	NA
Baron et al, ²¹ 2011	34-36 ^{6/7} wk 90 LPT-NICU 28 LPT non-NICU 100 Term	ChrA, age 3.8 y	LPT-NICU vs term ↓ DAS GCA, nonverbal reasoning, and spatial scores; ↑ rates of nonverbal reasoning and spatial impairments	NA
Baron et al, ³⁰ 2012	52 ELBW: 23-33 wk 196 LPT: 34-36 wk 121 Term	ChrA, age 3-3 y 11 mo	Executive functions ELBW multiple weaknesses LPT ↓ complex working memory	NA
Morse et al, ¹⁹ 2009	34-41 wk Low-risk singletons 164,804	ChrA, age 0-5 y	0-3 y ↑ developmental delay 4 y ↑ disability in prekindergarten 5 y ↑ special education 5 y ↑ kindergarten retention	
Roth et al, ³¹ 2004	1500-2499 g <i>N</i> = 7432	Kindergarten 5 y	11% higher rate of special services than FT controls	↑ Costs per year of \$11 million

Abbreviations: CA, corrected age; ChrA, chronologic age; ELBW, extremely low birth weight; GCA, General Conceptual Ability; MDI, Mental Developmental Index; PDI, Psychomotor Developmental Index; *, versus term.

TABLA17: Resultados en el neurodesarrollo desde el periodo neonatal hasta la edad preescolar (menores de 5 años)¹⁴³

En este grupo de edad Romeo y col. en el año 2010 evaluaron a un grupo de PT de bajo riesgo frente a un grupo de RNT, y encontraron puntuaciones, en la valuación del desarrollo psicomotor con el test de Bayle a los 12 y 18 meses de edad, menores en el grupo de PT, con diferencias significativas en la agudeza sensorial y de percepción. Sin embargo estas diferencias desaparecían cuando se corregía la edad de los PT, por lo que los autores concluyen que estos niños no son subsidiarios de un seguimiento específico por no tener riesgo de peor desarrollo neurológico que los RNT si se tienen cuenta su edad corregida. En otros dos estudios que corregían la edad de los niños prematuros tampoco encontraron diferencias entre PT y RNT a los 12 y 24 meses de edad.¹⁴⁴ Sin embargo vemos que no es una práctica habitual en los estudios de investigación que las valoraciones se hagan según la edad corregida cuando los niños tienen menos de dos años de edad.¹⁴⁵

Baron y col. han realizado varias publicaciones en las que comparan PT con RNT a los 3 años de edad. En la primera publicación del año 2009 comparan PT de alto riesgo (que han precisado ingreso en cuidados intensivos) y RNT, y advierten peores puntuaciones en habilidades viso-espacial y viso-motora, y en habilidades ejecutivas verbales.¹⁴⁶ En su estudio del año 2012, advierte una menor capacidad de memoria de trabajo compleja en el grupo de PT de alto riesgo, pero no en el grupo de PT de bajo riesgo (sin ingreso en UCI), por lo que consideran que la edad gestacional es un factor de riesgo insuficiente por sí solo.¹⁴⁷

Esta afirmación es apoyada por otros autores como un Gurka, que en 2011 no encuentra diferencias en el desarrollo neurológico ni en la conducta a los 15 años entre PT “sanos” y RNT “sanos”, sin morbilidad neonatal.¹⁴⁸ O como en la publicación de 2014 de Hughes, donde no encuentran diferencias en el test de Bayle realizado al año de vida entre PT y RNT.¹⁴⁹

Sin embargo Morse y col., en 2009, demostraron que el riesgo de retraso en el desarrollo motor grueso y fino en estos pacientes a los 3 años es un 36 % mayor comparado con sus pares nacidos a término.¹⁴⁰ En la misma corte de Florida estudiada en la publicación de Morse de 2009, hay un segundo estudio publicado por Roth y col. donde analizan los costes y las necesidades de educación especial en los PT, y concluyen en que efectivamente, en este grupo de prematuros hay unas mayores necesidades educativas tempranas y unos mayores costes educacionales.¹⁵⁰

Stene-Larsen en una amplia muestra de niños noruegos encontró que los PT tienen, comparados con los RNT, una ORa de 1,22 (CI95%, 1,07-1,39) de tener problemas de comunicación a los 18 meses y una ORa de 1,37 (CI95%, 1,09-1,73) de tener problemas en el lenguaje expresivo a los 36 meses.¹⁵¹

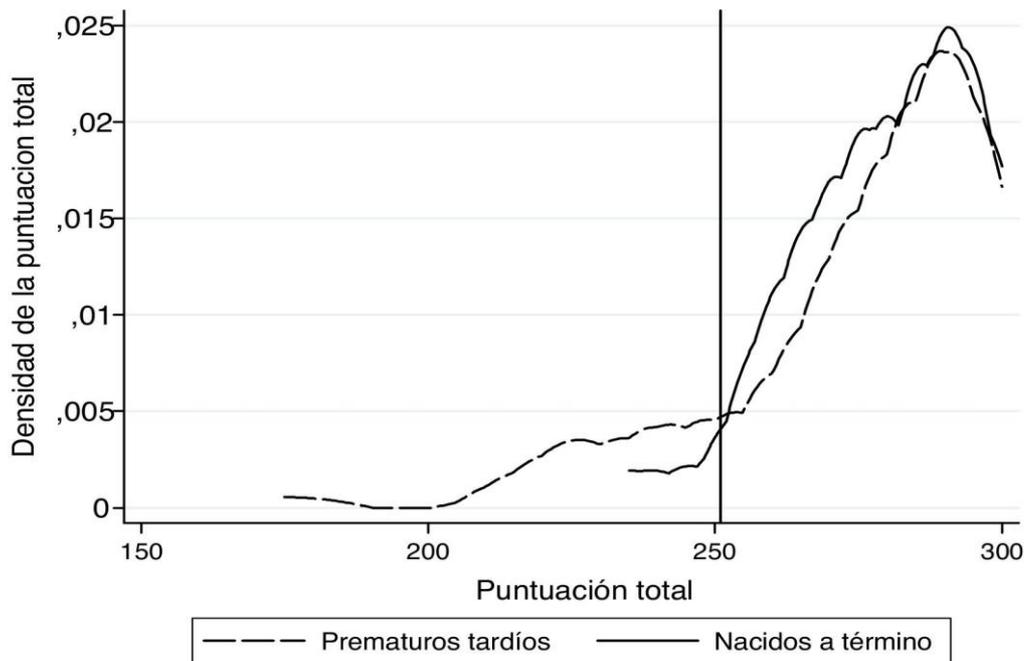
Recientemente, Woythaler y col., valoraron el índice mental y el psicomotor en menores de 2 años, comparando un grupo de PT con RNT. Tras todas las pruebas, llegan a la conclusión de que los PT presentan más riesgo de retraso en el desarrollo tanto neurológico como físico a los 24 meses de vida.¹⁵²

Kerstjens y col., en su publicación de 2011, afirman que la prevalencia de retraso en el desarrollo en los prematuros moderados fue 2 veces superior a la encontrada en RNT, con un mayor riesgo de problemas de motricidad fina, de comunicación y de funcionamiento socio-individual.¹⁵³ Utilizan como herramienta de evaluación el cuestionario ASQ a la edad de 48 meses. Sin embargo, estos mismos autores, un año después, afirman que en la población de prematuros moderados, sólo la hipoglucemia aumentaba significativamente el riesgo de retraso en el desarrollo neurológico comparado con los nacidos a término.¹⁵⁴

En el año 2015 Xavier Demestre y col. publican la evaluación a los 48 meses, mediante el test ASQ3, de una muestra de PT frente a RNT, y en sus resultados encuentran que no hay diferencias significativas entre ambos grupos ni en la puntuación global del test ni en la puntuación por áreas (TABLA 18). AL realizar el análisis de densidad de probabilidades para una puntuación global del test inferior o igual a 251 puntos (punto de corte establecido tras una estudio mediante curva ROC) encuentran que el 16,6% de los PT y el 4,5% de los RNT mostraban riesgo de déficit psicomotor.¹⁵⁵ (GRÁFICA 22)

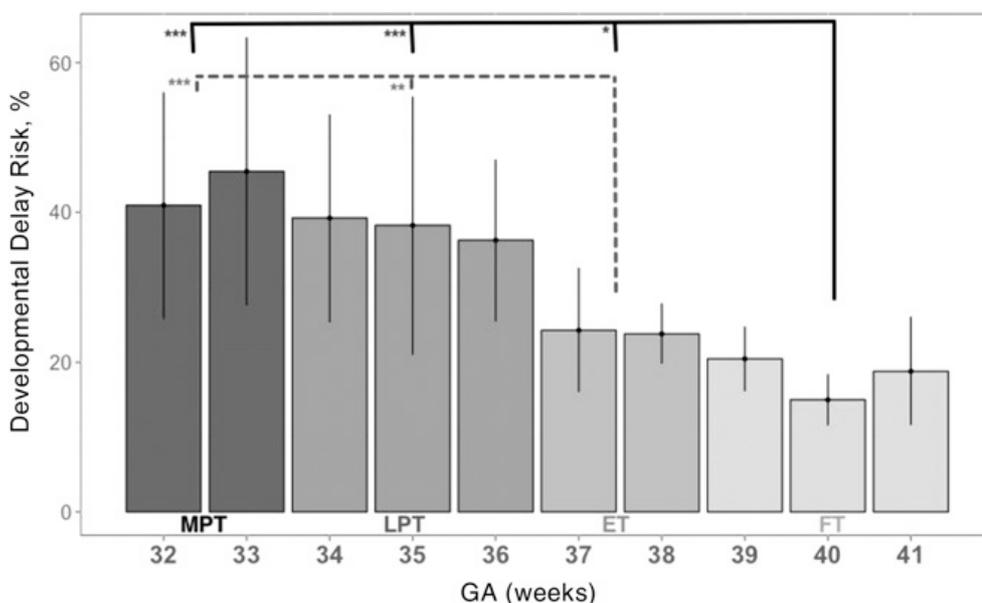
Puntuación ASQ-3 (media ± DE)	Prematuro tardío (n= 90) (media ±DE)	A término (n= 89) (media ±DE)	p
Comunicación	57,28 ± 6,28	57,92 ± 3,97	NS
Motor grueso	55,22 ± 5,95	55,84 ± 6,04	NS
Motor fino	52,22 ± 9,18	54,21 ± 7,19	NS
Resolución de problemas	56,33 ± 6,66	57,08 ± 5,05	NS
Sociabilidad	55,78 ± 5,98	55,78 ± 5,59	NS
Global	275,63 ± 24,05	280,17 ± 15,93	NS

TABLA 18: Puntuaciones obtenidas en el ASQ3 a los 48 meses de edad. Tomado de: Demestre X et al. Riesgo de déficits en el desarrollo en los prematuros tardíos: evaluación a los 48 meses mediante el Ages & Stages Questionnaires®. An Pediatr (Barc) 2015.¹⁵⁵



GRÁFICA 22: Densidad de probabilidades de la puntuación total del ASQ-3 según EG. Tomado de: Demestre X et al. Riesgo de déficits en el desarrollo en los prematuros tardíos: evaluación a los 48 meses mediante el Ages & Stages Questionnaires®. An Pediatr (Barc). 2015.¹⁵⁵

También en el año 2015, el equipo de Schonhaut estudia a un grupo de PT a los ocho y a los 18 meses de vida, utilizando cuestionario ASQ y comparándolos con recién RNT. Establecen una OR para el riesgo de retraso del desarrollo de 2,58 para los niños nacidos PT (IC95%: 1.66-4.01), con una relación inversa dosis-respuesta entre las semanas de la gestacional y el riesgo de retraso del desarrollo.¹⁵⁶ (GRÁFICA 23)



GRÁFICA 23: Rate of developmental delay risk based on the ASQ by GA. lines represent 95% CIs of developmental delay risk for every week.: *P , .05, **P , .01, ***P , .001.¹⁵⁶

8.3.2 SECUELAS EN LA EDAD ESCOLAR

En esta época de la vida, las evaluaciones neurológicas se centran fundamentalmente en los objetivos de rendimiento escolar y en las necesidades de educación especial. (TABLA 19)

Table 2 Early school age outcomes: kindergarten to middle school						
Author	Gestation	Age	Sample Size	Cognitive	School Outcomes	Behavior
Chyi et al, ¹⁸ 2008	32–36 wk	5 y	MPT 203 LPT 767 FT 13,671	MPT: ↓ reading & math in fifth grade LPT: ↓ reading fifth grade	MPT: ↑ special education in kindergarten, first, third, and fifth grades LPT: ↑ special education in kindergarten and first grade	NA
Talge et al, ³² 2010	LPT: 34–36 wk FT: 37–41 wk	6–7 y	LPT 168 FT 168	FSIQ <85 LPT: 21% FT: 12% PIQ <85 LPT: 20% FT: 13%	NA	After adjustment ↑ internalizing ↑ Attention problems
Huddy et al, ³⁴ 2001	32–35 wk	7 y	MPT = LPT 117	NA	1/3 Resource needs	20% Behavior problems
Talge et al, ³⁵ 2012	34–36 wk	3–9 y	LPT 152 FT 610	NA	NA	↑ Attention problems on Conners
Lipkind et al, ³⁷ 2012	MPT: 32–33 wk LPT: 34–35 wk FT: 37–42 wk	Third grade	MPT: 2332 LPT: 13,207 FT: 199,599	Math test standard deviation % vs FT MPT: 10.4% LPT: 6.7%	Special education vs FT MPT OR = 1.5 LPT OR = 1.34	NA
Odd et al, ³³ 2012	32–36 wk vs 37–42 wk	8–11 y	742 Late PT Total: 8878	Similar IQ scores After adjustment for confounders ↓ Scores for one word repetition and reading accuracy	↑ Risk special education OR 1.56 (1.18–2.07)	NA

Abbreviations: FSIQ, Full Scale Intelligence Quotient; OR, odds ratio; PIQ, Performance Intelligence Quotient.

TABLA 19: Resultados en el neurodesarrollo desde el periodo de escolarización primaria¹⁴³

8.3.2.1 DÉFICIT COGNITIVOS

El riesgo de presentar a los 6 años un CI < 85 es 2,35 veces superior en los PT que en los RNT (IC 95% 1,2-4,6), incluso tras ajustar con posibles factores de confusión como la educación materna y el nivel socioeconómico. De la misma manera, tienen un riesgo 1,3-1,9 veces mayor de presentar retraso mental (CI <70).^{133,157}

En la revisión de la literatura realizado por McGowan en relación con el desarrollo de los PT a los 7 años de edad, en la que se revisaron 4581 estudios de los cuales fueron incluidos 10 (3 cohortes prospectivas y 7 retrospectivas), concluyen que los

PT comparados con los RNT tienen un riesgo aumentado de resultados adversos en el desarrollo y de dificultades académicas a los siete años de edad.¹⁵⁸

8.3.2.2 PROBLEMAS DE APRENDIZAJE

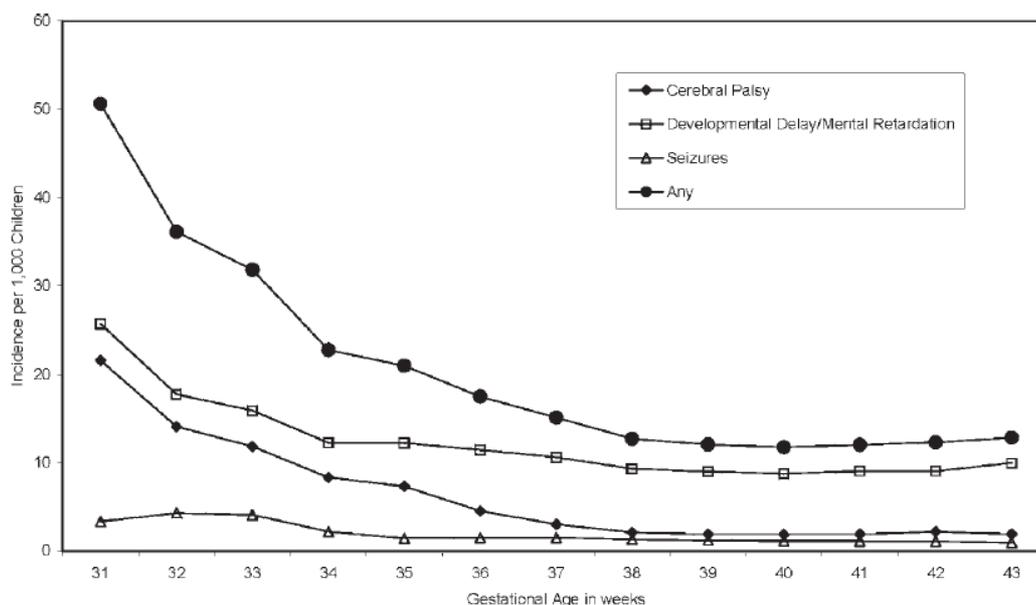
En la mayoría de los estudios realizados, los niños PT tuvieron más riesgo de retraso del desarrollo o discapacidad que los RNT. Presentan un riesgo 1,3-2,8 veces mayor de necesitar educación especial que los RNT, y de repetir curso durante la educación primaria.^{140,148,159}

Chyi y col., en el 2008 obtuvieron en su estudio puntuaciones más bajas, a los 6 años de edad, en comprensión lectora y en matemáticas de una cohorte de niños nacidos entre las 32 y las 36 semanas de gestación, comparados con los RNT.¹⁵⁹ Resultados similares a los de Williams que encontraron un mayor riesgo en los PT frente a los RNT de fracaso en la educación primaria en las áreas de matemáticas (ORa: 1.17, IC 95%: 1.13–1.22) y de lectura (ORa: 1.13, CI 95%: 1.08–1.18).¹⁶⁰ Un mayor riesgo de dificultades en la lectura y la escritura también fue encontrado en los niños PT a la edad de 9-11 años.¹⁶¹

A pesar de la evidencia encontrada hasta ahora de que los PT tienen mayor riesgo que los RNT de presentar trastornos del comportamiento y del aprendizaje, existe aún cierta controversia sobre cuál es el impacto real de estos trastornos en la calidad de vida de los niños y en sus resultados académicos.

8.3.2.3 PARÁLISIS CEREBRAL

Petrini y col., en el 2009, determinaron un riesgo de parálisis cerebral en esta población tres veces mayor que en los RNT, con una OR de 6,38 (CI95%, 2.28-17,76) según el estudio de Odd de 2013.^{133,162} (GRÁFICA 24)



GRÁFICA 24: Incidencia de patología en el neurodesarrollo por semanas de edad gestacional. Tomado de: Petrini. Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants. *J Pediatr.* 2009;154(2):169-76.¹³³

8.3.2.4 PROBLEMAS DE CONDUCTA Y TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

En 2010, Talge y col., en su estudio, concluyeron que los nacimientos PT se asocian a problemas de comportamiento y coeficiente intelectual más bajo a la edad de 6 años, y que no influyen en este resultado el coeficiente intelectual de la madre, las características sociodemográficas o el lugar de residencia.¹⁵⁷

De la misma manera, en otro estudio prospectivo, se determinó una mayor tasa de problemas de conducta a los 8 años edad cuando se compraron una cohorte de 260 PT con la población general.¹⁶³

Dos estudios examinaron la prevalencia de déficit de atención o trastorno por hiperactividad en grandes muestras, y ambos reportaron un mayor riesgo para estos trastornos en los niños PT.^{164,165}

En un estudio realizado en Noruega entre 1967 y 1983, determinaron que los bebés PT parecían estar en riesgo de desarrollar esquizofrenia (RR 1,3; IC del 95%: 1,0 a 1,7), trastornos psicológicos, de conducta y emocionales (RR 1,5, IC 95 % 1.2 a 1.8).¹⁴²

En los estudios de Guy y col. y de Buchmayer encuentran un mayor riesgo de autismo entre los PT que en los RNT, con un RR de 3.67.^{166,167}

Los niños nacidos PT tienen un riesgo cuatro veces mayor que los RNT de presentar trastornos de ansiedad.¹⁶⁸ En el año 2014 Rogers y col. publicaron un trabajo donde relacionaban las imágenes de resonancia magnética craneal realizada a los 8 años de edad en niños PT frente a niños RNT. Y vieron que los PT tenían menor volumen cortical en el lóbulo temporal derecho, alteración que podría ser la causante de las tasas aumentadas de síntomas de ansiedad entre los niños PT.¹⁶⁹

Sin embargo, otro estudio no demostró diferencias significativas de los 4 a los 15 años de edad entre PT sanos y RNT en base a los resultados cognitivos, las habilidades sociales y de comportamiento, y a los problemas emocional.¹⁴⁸

8.3.3 SECUELAS EN LA ADOLESCENCIA Y EN LA EDAD ADULTA:

El nacimiento PT se ha asociado, en la edad adulta, con menores calificaciones en memoria episódica, capacidades ejecutivas y del funcionamiento neurocognitivo en general.¹⁷⁰ (TABLA 20)

Los PT, tras ajustar con factores sociales de confusión, tienen un riesgo mayor de presentar bajas puntuaciones de inteligencia en la edad adulta cuando son comparados con los RNT (OR 1,21, IC 1,15 a 1,27).^{171,172}

El impacto potencial de trastornos del neurodesarrollo en los individuos nacidos PT también se manifiesta en la edad adulta en el nivel de educación alcanzado y en el empleo.

Table 3 Adolescents and adult outcomes						
Author	Gestation	Age	Sample Size	Cognitive	School Outcomes	Behavior
Eide et al, ³⁸ 2007	26–29 wk 30–33 wk 34–36 wk 37–38 wk	Norway 19 y	34–36 wk: 10,836 37–38 wk: 37,484	OR for ↓ IQ vs T 39–41 wk 26–29 wk: 2.19 30–33 wk: 1.44 34–36 wk: 1.21	NA	NA
Ekeus et al, ³⁹ 2010	24–32 wk 33–34 wk 35–36 wk 37–38 wk 39–41 wk	Swedish 18–19 y	MPT: 1088 LPT: 3918 FT: 94821	↓ Cognition scores with ↓ GA	NA	NA
Lindstrom et al, ⁴⁰ 2009	24–28 wk 29–32 wk 33–36 wk	Adolescents/young adults up to 29 y	Sweden 545,628	NA	NA	Hazard ratio for psychiatric disorders 24–32 wk: 1.68 33–36 wk: 1.21 37–38 wk: 1.08 30% ↑ risk of psychiatric disorders
Moster et al, ⁴¹ 2008	25–27 ^{6/7} wk 28–30 ^{6/7} wk 31–33 ^{6/7} wk 34–36 ^{6/7} wk ≥37 wk	Adults born in the period 1967–1983	Norway 867,692	↑OR for MR MPT 2.1 LPT 1.6	Any disability affecting work capacity 25–27 ^{6/7} wk: 10.6% 28–30 ^{6/7} wk: 8.2% 31–33 ^{6/7} wk: 4.2% 34–36 ^{6/7} wk: 2.4% ≥37 wk: 1.7%	30% ↑ risk schizophrenia & 40%–50% ↑ risk psychiatric disorders
Dalziel et al, ⁴² 2007	32–35 wk	Adults born in the period 1969–1974 31 y	MPT/LPT-112	No differences in cog function, working memory, or attention	NA	No differences in anxiety or schizoid behavior

TABLA20: Resultados en el neurodesarrollo en la adolescencia y edad adulta¹⁴³

En un estudio longitudinal de 8993 adultos encontraron que los adultos que fueron recién nacidos PT experimentaron una peor situación socioeconómica en comparación con sus homólogos nacidos a término, ya que progresaban menos en su entorno laboral y alcanzaron un nivel educativo inferior al sus padres.¹⁷⁰

En un grupo numeroso de adultos jóvenes suecos, el nacimiento PT se asociaba con tasas más altas de discapacidad y necesidad de un subsidio de bienestar social, y tasas más bajas de educación superior y de empleo.¹⁷³

Los adultos que fueron PT en comparación con los controles que nacieron a término tienen menos probabilidades de terminar la escuela secundaria y la universidad.

Sin embargo, en un estudio de cohortes de base poblacional, se encontró que a los 19 años de edad, los individuos nacidos PT no presentaban un riesgo mayor de problemas de aprendizaje o TDAH en comparación con los RNT.¹⁷⁴

Una de las asignaturas pendientes en la evaluación a largo plazo del desarrollo de estos niños PT, es el tener en cuenta los factores que pueden influenciar el desarrollo de manera negativa. Parece evidente que existen muchas variables a tener en cuenta. No es lo mismo

un prematuro de 34 semanas de gestación que otro de 36. Tampoco es lo mismo aquel prematuro con antecedentes de patología materna, infecciosa o endocrina, crecimiento intrauterino restringido o malnutrición fetal que puedan justificar daño cerebral prenatal, o dificultades en la adaptación a la vida extrauterina, complicaciones en el período neonatal, etc. que podrían influir negativamente en su desarrollo. Son precisos estudios con mayor rigor epidemiológico para poder llegar a conclusiones definitivas sobre los riesgos reales en esta población.^{103, 175,176}

Pero ello no exime que, con complicaciones conocidas o sin ellas, los PT son prematuros, en ocasiones sin conocimiento de la causa de su prematuridad, y que su inmadurez condicionará una evolución probablemente distinta de la de aquellos que han desarrollado su sistema nervioso central en mejores condiciones, dentro del útero materno y nacidos espontáneamente entre las 39 y 41 semanas de gestación.

Es por todo ello que nacer a las 34-36 semanas de gestación no está exento de riesgo, tanto de presentar morbilidad en el período neonatal y posnatal, así como de problemas en su desarrollo neurológico.

8.4 DETECCIÓN PRECOZ

La identificación precoz de estos trastornos es esencial para alcanzar el bienestar de los niños y sus familias, ya que se ha demostrado que una intervención precoz, con una estimulación adecuada, minimiza las secuelas. El reconocimiento temprano de trastornos del neurodesarrollo es una de las principales recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría.¹⁷⁷ En EEUU se ha descrito que un 5-15 % de la población infantil presenta trastornos del desarrollo neurológico, pero que sólo el 30 % de ellos son detectados antes de la edad escolar.¹⁷⁸ Por esto, es necesario un seguimiento neurológico para detectar las alteraciones y modificar favorablemente el futuro de estos niños, mejorando su adaptación social y familiar.^{179, 180}

Winners-Davids resaltaba la complejidad en la identificación de las discapacidades leves y la importancia de tratarlas para evitar el efecto que tienen en el desarrollo global. Advertían que si no son detectadas en la edad escolar estas discapacidades pueden tener un efecto negativo acumulativo en el desarrollo de los niños.¹⁸¹

La herramienta estandarizada utilizada con mayor frecuencia para evaluar el desarrollo a una edad temprana es la escala de Escalas de desarrollo de Bayley. A menudo se hace

referencia a esta herramienta como el “gold estándar” para la evaluación del desarrollo en el niño y se utiliza en el seguimiento y en la investigación sobre niños prematuros nacidos y otros grupos de alto riesgo.¹⁸² Sin embargo, como desventaja práctica, el test de Bayle es laborioso y dificultoso de realizar. Se tarda, aproximadamente, de 50 a 90 minutos en completarlo y debe ser realizado por profesionales entrenados. Además, requiere una cooperación total por parte del niño que debe haber adquirido suficientes habilidades neurosensoriales.¹⁸³

Como el propósito de la evaluación del desarrollo neurológico es identificar o excluir trastornos del neurodesarrollo el disponer de herramientas de screening que puedan ser completadas por los profesionales o por los padres puede hacer la tarea más rentable y menos duradera.¹⁸⁴

En la actualidad, el cuestionario completado por padres más ampliamente utilizado para los niños pequeños es el Ages and Stages Questionnaire (ASQ).¹⁸⁵ Aplicado por primera vez en Oregón (EEUU) en 1980, se validó posteriormente para varios idiomas. La validación al castellano, con modificaciones para mejorar su comprensión e interpretación por parte de los padres fue realizado en 2009 en Chile.¹⁸⁶ Se ha comparado con escalas específicas para el desarrollo (Baley III, Brunnet-Lezine y Denver).^{187,188} ASQ ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad para la detección de retraso en el desarrollo [10-13], comparado con el test de Bayle III en sus versiones para los 8, 18, 24 y 30 meses de edad.¹⁸⁹⁻¹⁹² Sin embargo, unos autores canadienses refieren escasa capacidad de detección a los 12 meses de edad corregida, mientras que a los 24 meses sí detecta retraso mental pero no alteraciones del desarrollo psicomotor.¹⁹³

Los puntos de corte disponibles para cada una de las áreas evaluadas son los ofrecidos por el manual de usuario y fueron obtenidos a partir de una población estadounidense. No disponemos de puntos corte para la población española. Sarmiento y col. en su artículo de 2011 ya advertían la necesidad de ajustar estos puntos de corte tras ver diferencias en los resultados con su muestra de niños gallegos.¹⁹⁴

El ASQ-3 es una herramienta válida, económica y con una buena acogida por parte de los padres que son los encargados de rellenar el cuestionario de forma presencial o por correo. Se puntúan respuestas sobre cinco apartados: comunicación, motor grueso, motor fino, resolución de problemas y socio-individual. Los padres responden según la edad corregida del niño, con tres posibles respuestas: “sí”, “a veces” o “todavía no”. Un profesional puntúa según la escala establecida, identificando las áreas de fortaleza o en las que pueda necesitar

ayuda. De esta manera, se puede prever la evolución neurológica a bajo coste, creando un verdadero sentido de participación de los padres, detectando de forma precoz cualquier problema y aplicar los recursos necesarios para el correcto desarrollo de estos niños. Este cuestionario se recomienda para su uso rutinario en la detección de problemas en niños de bajo riesgo a los 8, 18, 24 y 30 meses de edad corregida, y se aconseja para programas de seguimiento de niños prematuros.¹⁹¹

9. MORTALIDAD

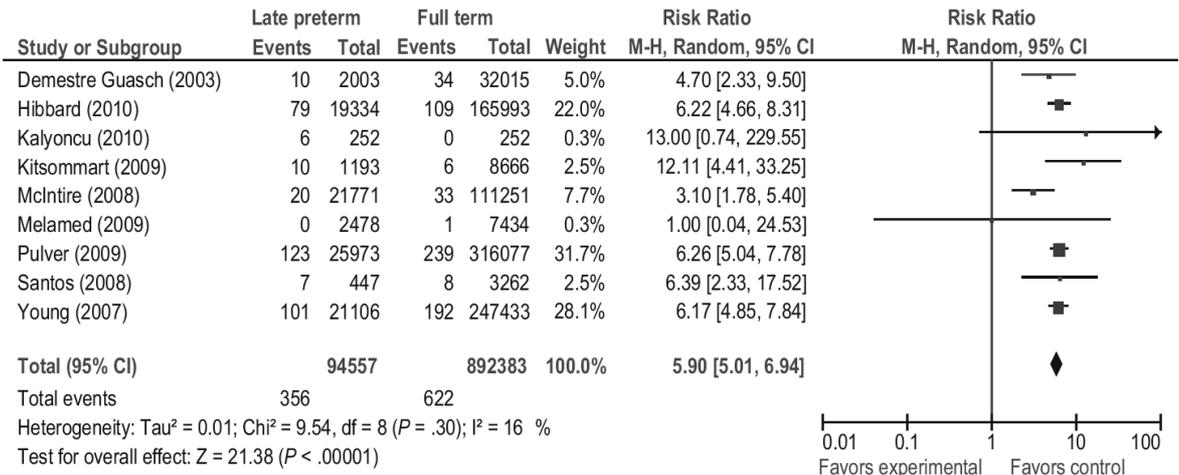
Se estima que durante la infancia el PT tiene 3 veces más probabilidad de morir que el RNT.¹⁹⁵ Y este riesgo es aún mayor durante el periodo neonatal.¹⁹⁶

La elevada tasa de mortalidad en esta población ha sido estudiada en varias cohortes, y se ha estimado que la mortalidad en el periodo neonatal precoz (0-6 días de vida), en el periodo neonatal tardío (7-27 días de vida) y en el periodo postneonatal (28-364 días de vida) es, respectivamente, de 6, 3, y 2 veces más alta en los PT que en los RNT.¹²⁵ En estados Unidos las muertes en este grupo suponen el 14% de la mortalidad infantil.¹⁹⁷

9.1 MORTALIDAD NEONATAL :

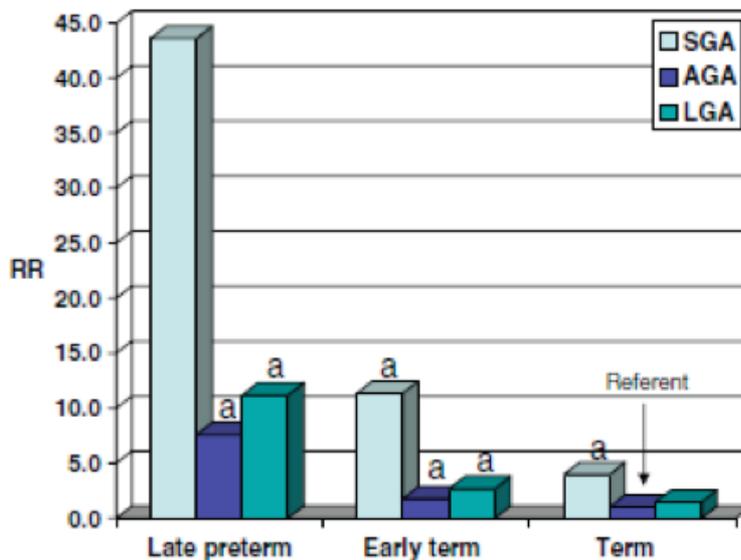
Durante el periodo neonatal es cuando se alcanza la tasas más elevada de mortalidad, con 6 veces más riesgo de morir que los RNT. (GRÁFICA 25)

Mortality 0-28 days (forest plot)



GRÁFICA 25: Mortalidad en prematuros tardíos de los 0 a los 28 días de vida. Tomado de: Teune. Short- and long-term morbidity in late preterm infants. Am J Gynecol 2011⁷⁵

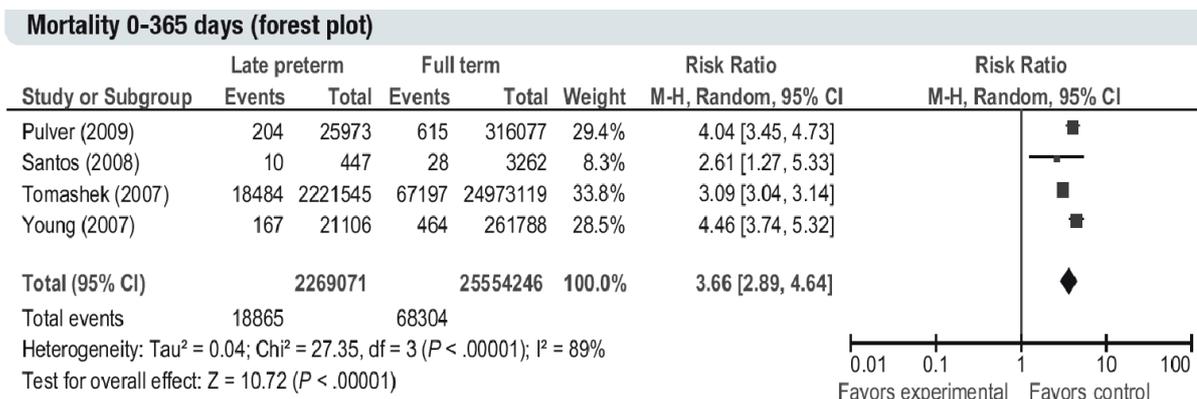
Desde hace tiempo es bien conocida la asociación entre la mortalidad neonatal y edad gestacional, de modo que la mortalidad neonatal desciende de 7,1 a las 34 semanas a 0,8 a las 39-40 semanas de edad gestacional. Esta mayor mortalidad afecta tanto a los de peso adecuado, elevado o bajo para la edad gestacional, aunque en estos últimos es aún más elevada.^{96,103} (GRÁFICA 26)



GRÁFICA 26: Tasa neonatal por categoría de ratio peso/edad gestacional. *significación estadística. Tomado de: Gyamfi-Bannerman. Late preterm birth: management dilemmas. Obstetric and Gynecologic Clinics in North America, 2012.⁹⁶

9.2 MORTALIDAD POSTNATAL:

Pero este aumento de la mortalidad va más allá del periodo neonatal (GRÁFICA 27): La mortalidad infantil (muerte desde los 28 días de vida hasta el año de vida) en los PT es 2-3 veces mayor que en los RNT.¹⁹⁸



GRÁFICA 27: Mortalidad en prematuros tardíos de los 0 a los 365 días de vida. Tomado de: Teune. Short- and long-term morbidity in late preterm infants. Am J Gynecol 2011.⁷⁴

En un amplio estudio poblacional de cohortes realizado por Kramer y col se recogieron todos los nacimientos de Estados Unidos y Canadá entre 1985 y 1995. Tras descartar las malformaciones congénitas, la causa más frecuente de muerte neonatal en PT, el riesgo de muerte neonatal precoz (4.5-5.6 veces más frecuente), muerte neonatal tardía (2.0-2.9 veces más frecuente), muerte postneonatal (2.0-2.6 veces más frecuente), y mortalidad infantil (2.5-3.2 veces más frecuente) fue significativamente mayor que en los RNT. Por otro lado, Kramer y col. encontraron que los PT contribuían significativamente más a la mortalidad general neonatal e infantil que los niños nacidos de las 32 a las 33 semanas de edad gestacional, debido a la mayor prevalencia de los nacimientos PT.¹⁹⁶

9.3 CAUSAS DE MORTALIDAD (TABLA 21):

9.3.1 Mortalidad neonatal:

Según la serie de Tomashek y colaboradores, las causas más frecuentes de muerte en este periodo son las malformaciones congénitas, seguidas de la inmadurez, sepsis, atelectasias, complicaciones maternas y el síndrome de

muerte súbita del lactante.¹⁹⁵

9.3.2. Mortalidad infantil:

Las causas de muerte más frecuentes en este período postneonatal son las malformaciones congénitas, el síndrome de muerte súbita del lactante, los accidentes, enfermedades del sistema circulatorio, hipoxia intrauterina y asfixia al nacimiento. Este grupo de seis diagnósticos representan el 66% de las causas de la serie de Tomashek y colaboradores.¹⁹⁵

CAUSAS DE MORTALIDAD EN EL PT	
Neonatal <ul style="list-style-type: none">• Malformaciones congénitas• Inmadurez• Sepsis• Atelectasias• Complicaciones maternas• Síndrome de muerte súbita del lactante	<u>Postneonatal</u> <ul style="list-style-type: none">• Malformaciones congénitas• El síndrome de muerte súbita del lactante• Los accidentes• Enfermedades del sistema circulatorio• Hipoxia intrauterina• Asfixia al nacimiento

TABLA 21: Causas más frecuentes de mortalidad en el prematuro tardío.

COSTES

A pesar del elevado contingente que suponen los PT, se han elaborado pocos estudios que valoren el coste sanitario que supone su atención, no tan sólo en el período neonatal, sino por las consecuencias que la inmadurez, las propias causas de la prematuridad y la morbilidad neonatal y postneonatal, así como las posibles secuelas neurológicas a largo plazo, que puedan acarrear.

En el estudio realizado por McLaurin y col. advierten que los PT tienen una morbilidad y unos costes sustancialmente más altos durante la hospitalización al nacimiento, con un coste de la hospitalización por el parto 10 veces más alto que para los RNT. Cuando revisan los costes advierten que los PT continúan requiriendo mayor gasto aunque se iguale el promedio de duración de la estancia hospitalaria con los RNT.¹²²

Además comprueban que estas diferencias se mantienen a lo largo del primer año de vida, con propensión a enfermedades de mayor gravedad y a requerir mayor cantidad de servicios médicos cuando son ingresados. Los costes de los servicios médicos durante todo el primer año tras el nacimiento fue tres veces más alto para los lactantes PT que para los RNT. Según el estudio de Berard y col. los neonatos PT tienen un mayor riesgo de morbilidades específicas en comparación con los RNT y que sus costos medios totales son casi el doble durante los primeros 2 años de vida, y un 46% mayor en el tercer año de vida.¹⁰⁶ Sin embargo en un estudio reciente español donde se analiza, con una muestra pequeña, el consumo de recursos sanitarios en atención primaria no encuentran diferencias entre los PT y sus pares a término, ni advierten un mayor número de procesos infecciosos o de enfermedad infantil, aunque sí afirman que su seguimiento es más estrecho y realizan más visitas al centro de atención primaria.¹⁹⁹

Junto con los costes ya comentados que surgen en los primeros años de vida, deberíamos tener en cuenta los costes sociales y familiares a largo plazo que conlleva un niño con deficiencias cognitivas o trastornos de conducta y/o aprendizaje, para su familia y su entorno.²⁰⁰

CAPÍTULO 2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

CAPÍTULO 2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO:

Los niños nacidos PT tienen un mayor riesgo de presentar trastornos en el desarrollo psicomotor a los dos años de edad corregida que los recién nacidos a término.

2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO:

OBJETIVO GENERAL

El estudio se encamina a determinar si existen diferencias significativas en el resultado del cuestionario de cribado de desarrollo psicomotor a los dos años de vida entre los recién nacidos prematuros tardíos y los recién nacidos a término, y a establecer el perfil clínico y epidemiológico de los niños nacidos entre la semana 34⁰ y la semana 36⁶ de gestación en el área de Salud de Mérida, realizando una descripción de las características epidemiológicas perinatales.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Conocer la incidencia de partos entre la semana 34⁰ y la semana 36⁶ del área de Mérida.
2. Describir los datos perinatales relacionados con el parto PT.
3. Descripción de las características antropométricas al nacimiento de los PT.
4. Evaluar la morbilidad presentada durante el periodo neonatal precoz y tardío en este grupo de niños, la necesidad de ingreso en la unidad de neonatología tras el nacimiento y los procedimientos requeridos.
5. Evaluar mediante el test ASQ3 el desarrollo psicomotor a los dos años de edad corregida de estos niños y compararlo con el desarrollo psicomotor de

niños de dos años nacidos a término, y determinar si hay diferencias significativas en la puntuación alcanzada en las 5 áreas fundamentales del desarrollo a esta edad.

6. Evaluar la tasa de reingresos durante los dos primeros años de vida, sus causas y estancia medias en los PT, y determinar si existen diferencias con los RNT.

CAPÍTULO 3. MATERIAL Y MÉTODOS

CAPITULO 3. MATERIAL Y MÉTODOS

1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional prospectivo de tipo de cohortes, para valorar el patrón clínico-epidemiológico en pacientes neonatales nacidos entre la semana 34⁰ y la semana 36⁶ de gestación y las posibles diferencias de desarrollo psicomotor a los dos años al ser comparados con RNT mediante el test ASQ3.

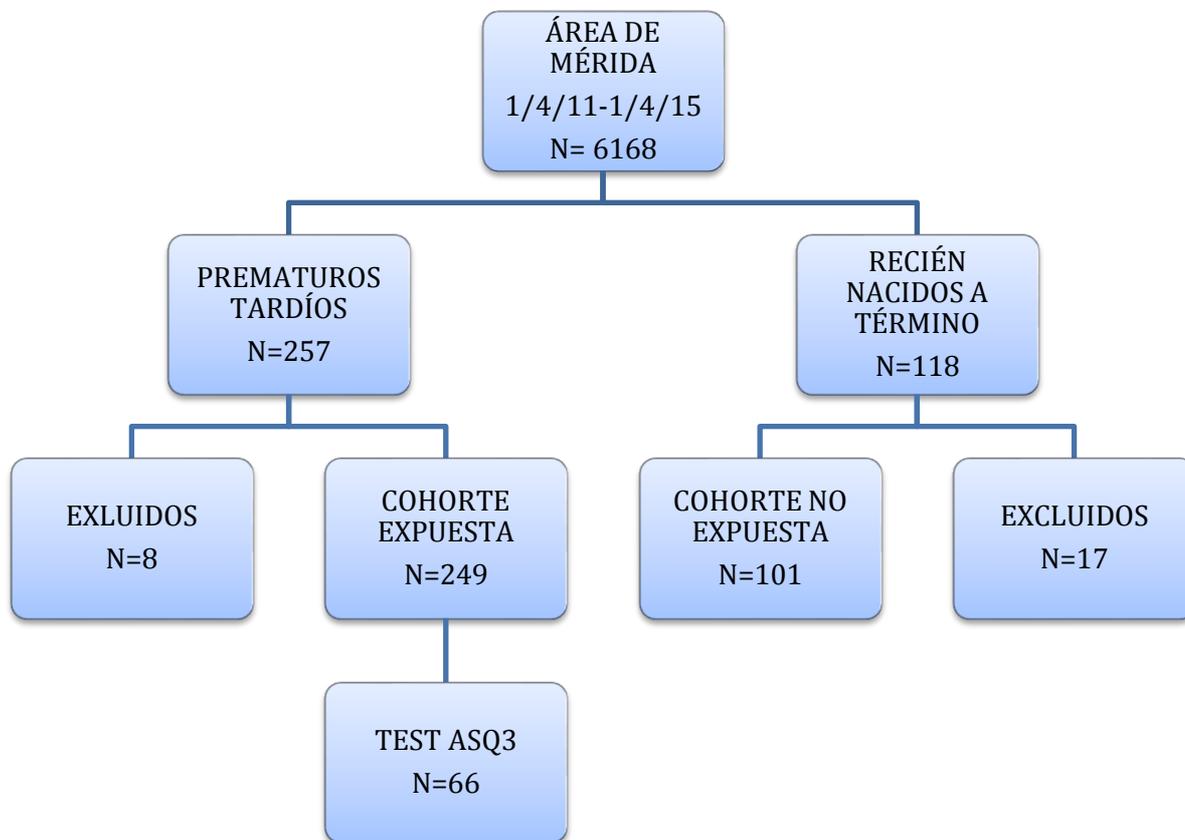
2. POBLACIÓN DE ESTUDIO (GRÁFICA 28)

- **COHORTE EXPUESTA:** Se recogieron los datos de todos los PT nacidos entre el 1 de abril de 2011 y el 1 de abril de 2015 (n=257), que suponen el 4,16% de todos los recién nacidos de ese periodo. De la muestra de 257 PT, nacidos en el período seleccionado, dispusimos de los datos de 249 de ellos.
- De todos los PT de este periodo se seleccionó la muestra de PT que habían cumplido los dos años de edad corregida antes del 1 de abril de 2015, es decir, los PT nacidos entre el 1 de abril de 2011 y el 31 de diciembre de 2012, a los que se les completó el test de evaluación de desarrollo psicomotor n=66 (57,9%).
- **COHORTE NO EXPUESTA:** Niños de 2 años de edad, nacidos a término. Incluidos en el estudio a través de la visita de los dos años del Programa de Salud Infanto-juvenil de la Junta de Extremadura.

Esta valoración se realizó a 118 niños por pediatras voluntarios participantes en el estudio en las consultas de pediatría de atención primaria.

La evaluación, mediante el test ASQ3, era ofrecida a todos los niños que acudían al control del niño sano de los dos años de edad, que cumpliesen los criterios de inclusión. La participación era voluntaria previa firma de un consentimiento informado. (ANEXO 1)

- MUESTRA TOTAL: Tras aplicar los criterios de exclusión se obtuvo una muestra total de 350 niños (101 en la cohorte no expuesta y de 249 en la expuesta).



GRÁFICA 28: Población de estudio

3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- **Cohorte expuesta:**

- Los nacimientos estimados según la fecha de última menstruación entre la semana 34⁰ y la semana 36⁶.
- Nacimientos ocurridos en el Hospital de Mérida.

- Entre el 1 de abril de 2011 al 31 de diciembre de 2012.
- **Cohorte no expuesta:**
 - Niños de dos años de edad.
 - Nacidos entre las 39⁰ y las 41⁶ semanas de EG durante el mismo periodo.
 - Los primeros niños que acudan a las consultas de atención primaria para el control correspondiente a los dos años de edad dentro del Programa de Salud Infanto-Juvenil de la Comunidad de Extremadura.
- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**
 - **Cohorte expuesta:**
 - Todos aquellos niños fruto de embarazo no controlado en los que no era posible una estimación fiable de la edad gestacional.
 - Aquellos con menos de 34⁰ o con más de 36⁶ semanas de edad gestacional al nacimiento calculado por la fecha de la última menstruación.
 - Aquellos que no hubieran nacido en el hospital de Mérida.
 - Niños afectos de enfermedades o síndromes pediátricos que asocien trastornos del neurodesarrollo.¹
 - Cuestionario completado con más de 30 o con menos de 18 meses de edad corregida.
 - **Cohorte no expuesta:**
 - Todos aquellos con menos de 39⁰ semanas o más de 42 semanas de edad gestacional al nacimiento, calculado por la fecha de la última menstruación.
 - Niños afectos de enfermedades o síndromes pediátricos que asocien trastornos del neurodesarrollo.¹

¹ Anencefalia, espina bífida, hidrocefalia, microcefalia tras anomalías del sistema nervioso central. Anomalías que conlleven trastornos cardio-circulatorios o respiratorios severos. Estenosis rectal/anal, fístula tranqueoesofágica, onfalocele, gastrosquisis, malformaciones genitales, agenesia renal, labio leporino, sindactilia, adactilia, polidactilia, pie zambo, hernia diafragmática. Síndrome de Down, otras anomalías cromosómicas. Enfermedades metabólicas. Otras malformaciones o enfermedades que conlleven trastornos del neurodesarrollo.

- Cuestionario completado con más de 30 o con menos de 18 meses de edad corregida.
- **APLICACIÓN DE LOS CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**
 - **Cohorte expuesta:**
 - 4 excluidos por padecer síndromes pediátricos que asocian trastornos del neurodesarrollo: polimalformado con microcefalia severa (1), síndrome de Down (2), síndrome de Silver-Russell (1).
 - 4 por falta de datos mínimos en las historias clínicas.
 - No conocemos el número total de pacientes que cumplían los criterios de exclusión por embarazo no controlado.
 - **Cohorte no expuesta:**
 - 12 pacientes por rechazo en la participación.
 - 3 por nacer con menos de 37 semanas de edad gestacional.
 - 2 pacientes por tener más de 30 meses en el momento de realizar el cuestionario (32 y 33 meses).

4. FUENTES DE INFORMACIÓN

- Base de datos específica para PT, elaborado por la Sociedad Española de Neonatología (SENeo), a través de la plataforma de trabajo *Proyecto Acuna* (plataforma web).²
- Historias clínicas del Archivo de Mérida y sistema informatizado de historias clínicas del Servicio Extremeño de Salud (JARA).
- Encuestas ASQ3, completadas por los padres o cuidadores habituales de los pacientes a los dos años de edad corregida.

² www.proyectoacuna.es

5. VARIABLES CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS

○ **VARIABLES PERINATALES ESTUDIADAS EN LA COHORTE EXPUESTA:**

- Edad gestacional (semanas y días), sexo (hombre/ mujer), peso al nacimiento (gramos), longitud al nacimiento (centímetros), perímetro cefálico al nacimiento (centímetros), tipo de parto (eutócico/ fórceps/ ventosa/ cesárea), motivo de cesárea (no progresión/ fallo de inducción/ patología materna/ patología fetal/ otros), tipo de cesárea (urgente/ programada), cesárea por semanas de edad gestacional, parto inducido (si/no), liquido amniótico, amniorrexis (horas), reanimación (si/no), edad madre al parto (años), enfermedad materna, control de embarazo (si/parcialmente/ ningún control), madre fumadora (si/no), fecundación in vitro (si/no), problemas sociales (si/no), embarazo múltiple (si/no), administración de esteroides en el embarazo (si/no), tipo de gestación (normal/ patológico), causa de prematuridad (fetal/ materna/ membranas ovulares y/o cordón umbilical/ infección/ desconocida/ no justificada), patología gestacional, alimentación al alta (artificial/ materna/ mixta).
- Ingreso en neonatología (si/no), UCI (si/no), días de ingreso en neonatología, días de ingreso en UCI, procedimientos, diagnósticos, exitus (si/no), causa de exitus.
- Reingresos en los dos primeros años de vida, días de ingreso, diagnóstico en el ingreso, edad al reingreso.
- Pérdidas en el seguimiento, causa de la pérdida (muerte/ traslado/ decisión de los padres/ desconocida).

○ **VARIABLES PERINATALES ESTUDIADAS EN LA COHORTE NO EXPUESTA:**

- Datos extraídos de las fichas completadas por los pediatra de atención primaria y de los documentos del sistema JARA del Servicio extremeño de Salud:

- Edad gestacional (semanas y días),³ sexo (hombre/mujer), peso al nacimiento (gramos), longitud al nacimiento (centímetros), perímetro cefálico al nacimiento (centímetros), tipo de parto (eutócico/ fórceps/ ventosa/ cesárea), motivo de cesárea (no progresión/ fallo de inducción/ patología materna/ patología fetal/ otros), tipo de cesárea (urgente/ programada), líquido amniótico, amniorrexis (horas), reanimación (si/ no), edad madre al parto (años), enfermedad materna, control de embarazo (si/ parcialmente/ ningún control), madre fumadora (si/no), fecundación in vitro (si/no), problemas sociales (si/no), embarazo múltiple (si/no), administración de esteroides en el embarazo (si/no), tipo de gestación (normal/ patológico), patología gestacional, procedimientos prenatales.
- Datos extraídos de la revisión de la historia clínica del paciente del Hospital de Mérida y de los documentos del sistema JARA del Servicio extremeño de Salud:
 - Ingreso en neonatología (si/no), UCI (si/no), días de ingreso en neonatología, días de ingreso en UCI, procedimientos, diagnósticos.
 - Reingresos en los dos primeros años de vida, días de ingreso, diagnóstico en el ingreso, edad al reingreso.
- **CUESTIONARIO ASQ3 (ANEXO 2):**
 - Cuestionario de acceso libre on line. Completado por los padres en ambos grupos.
 - Distribuido en 5 áreas, con 6 ítems cada uno (0 puntos/no, 5 puntos/a veces o 10 puntos/sí).
 - Los puntos de corte de normalidad ofrecidos por los autores del test:
 - Comunicación (0-60 puntos): punto de corte para la normalidad: 25,17.
 - Motora gruesa (0-60 puntos): punto de corte para la normalidad: 38.07.
 - Motora fina (0-60 puntos): punto de corte para la normalidad: 35.16.
 - Resolución de problemas (0-60 puntos): punto de corte para la normalidad: 29.78.
 - Socio-individual (0-60 puntos): punto de corte para la normalidad: 31.54.

³ La edad gestacional fue calculada mediante la fecha de la última menstruación.

6. CRONOGRAMA Y METODOLOGÍA DE TRABAJO

- **Cohorte expuesta:**

- Los datos perinatales y de ingreso en la Unidad de Neonatología de estos niños/as se recogieron al alta de la unidad de Neonatología y/o Maternidad del Hospital de Mérida y se introdujeron en la base de datos de PT.
- Los datos sobre reingresos y puntuación del test ASQ3 a los 24 meses de edad corregida, se introdujeron en la base de datos de PT mediante el seguimiento ambulatorio realizado en las Consultas Externas de Neonatología del Hospital de Mérida.
- La introducción de los datos fue llevada a cabo por la plantilla de pediatras del Servicio de Pediatría del Hospital de Mérida.

- **Cohorte no expuesta:**

- La recogida se inició en enero de 2014 hasta mayo de 2015.
- La recogida se realizó en centros de atención primaria del área de Mérida, a través de los pediatras responsables de las consultas de estos centros sanitarios.
- Previamente a la puesta en marcha de la recogida, la autora del trabajo informó detalladamente, de forma oral y de forma escrita, la metodología para la recogida de datos y la realización del Test ASQ3, así como su interpretación, a los pediatras colaboradores en la recogida de datos de la cohorte no expuesta. (ANEXO 3)
- Los datos recolectados, completados con la ficha de datos perinatales (ANEXO 4), fueron procesados por la autora de esta memoria.
- Los pediatras participantes trabajaron de manera voluntaria, sin contraprestaciones.
- Fecha límite para la recogida de datos: 1 de abril de 2015.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se expresan como media y desviación estándar (DE) o mediante mediana y percentil 25 y 75 (P25, P75) para las variables cuantitativas dependiendo de si presentaban o no distribución Normal. A pesar de poderse considerar como muestra grande ($n \geq 30$), se valoró el supuesto de normalidad en la muestra total y por subgrupos en su caso, mediante el estadístico de Komolgorov-Smirnov y diagrama de cajas, considerándose como distribución asimétrica cuando presentaban alteraciones manifiestas con ambos métodos. Así mismo las variables con baja frecuencia de eventos se expresó con los valores mínimo y máximo o con la moda.

Las variables categóricas se expresan como número y porcentaje (%) en la muestra total y por subgrupos en su caso.

La representación gráfica de las variables cuantitativas se realizó mediante histograma para la muestra total, o mediante diagrama de cajas cuando se comparaban por subgrupos. Las variables categóricas se representan gráficamente mediante diagrama de sectores para la muestra total y mediante diagrama de barras cuando en su caso se comparaban por subgrupos.

La comparación de las variables cuantitativas por subgrupos se realizó mediante “test t de Student-Fisher” o mediante “U de Mann-Whitney” dependiendo de si seguían o no distribución normal en el caso de variables independientes con 2 categorías, o mediante análisis de la variancia “ANOVA” utilizando la F de Snedecor para el caso de variables independientes con más de 2 categorías.

La comparación de las variables categóricas se realizó mediante la prueba de “Ji Cuadrado (X^2)”. En los casos en los que existieron frecuencias esperadas en algunas de las casillas inferiores a 5, se utilizó el “Estadístico Exacto de Fisher”.

Se valoró la presencia de variables de confusión hallando aquellas variables que resultaron significativas en los pacientes no expuestos (RNT) con el ASQ3 total mediante regresión lineal simple o mediante regresión logística univariable cuando el ASQ3 se convirtió en variable categórica binaria. La relación entre la exposición (PT o RNT) y el ASQ3 total se analizó mediante análisis de regresión lineal no ajustado y ajustado con las variables confundidoras anteriores mediante regresión lineal múltiple, o mediante regresión logística univariante y multivariante en su caso.

El análisis de los mejores determinantes del cambio en el ASQ3 total se realizó mediante regresión lineal múltiple “Por Pasos” con aquellas variables que resultaron significativas en el análisis univariante, valorando la significación del modelo final mediante “ANOVA” con la F de Snedecor y el diagnóstico del modelo mediante análisis de los residuales.

Se consideró una prueba como estadísticamente significativa cuando el valor “p” fue inferior a 0.05 ($p < 0.05$).

El análisis estadístico se realizó mediante el programa PASW Statistics SPSS versión 21.0 para Windows.

CAPÍTULO 4. RESULTADOS

CAPÍTULO 4. RESULTADOS

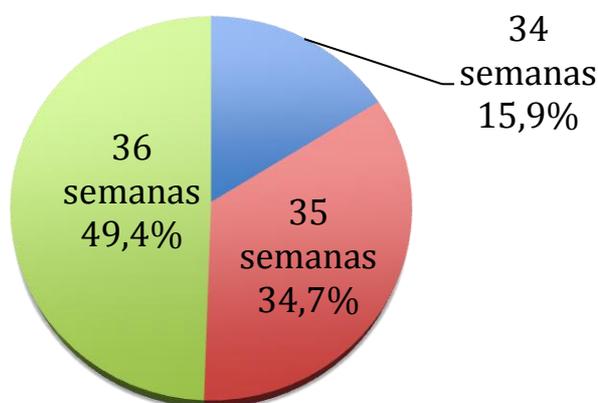
1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA Y DE LA VARIABLE EXPOSICIÓN

En este apartado se desarrolla la descripción de la población total, la descripción de la cohorte de PT y el análisis de las variables con la intención de determinar si había diferencias entre las muestras expuesta y no expuesta. La muestra total está constituida por 101 RNT y 249 PT. (TABLA 22)

	n	%
RNT	101	28,9%
PT	249	71,1%
Total	350	100%

TABLA 22: Muestra total estudiada

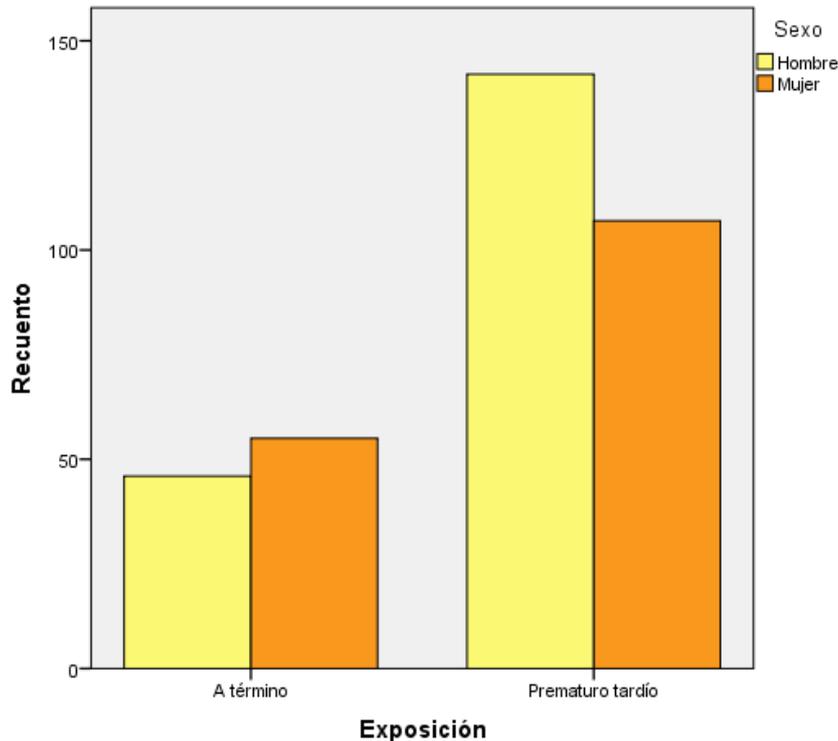
De los 249 PT estudiados la distribución por semanas de edad gestacional fue la siguiente: 34 semanas 15,9% (n=39), 35 semanas 34,7 % (n=85) y 36 semanas 49,4% (n=121). (GRÁFICA 29)



GRÁFICA 29: Distribución por semanas de edad gestacional

No hubo ningún exitus en la muestra.

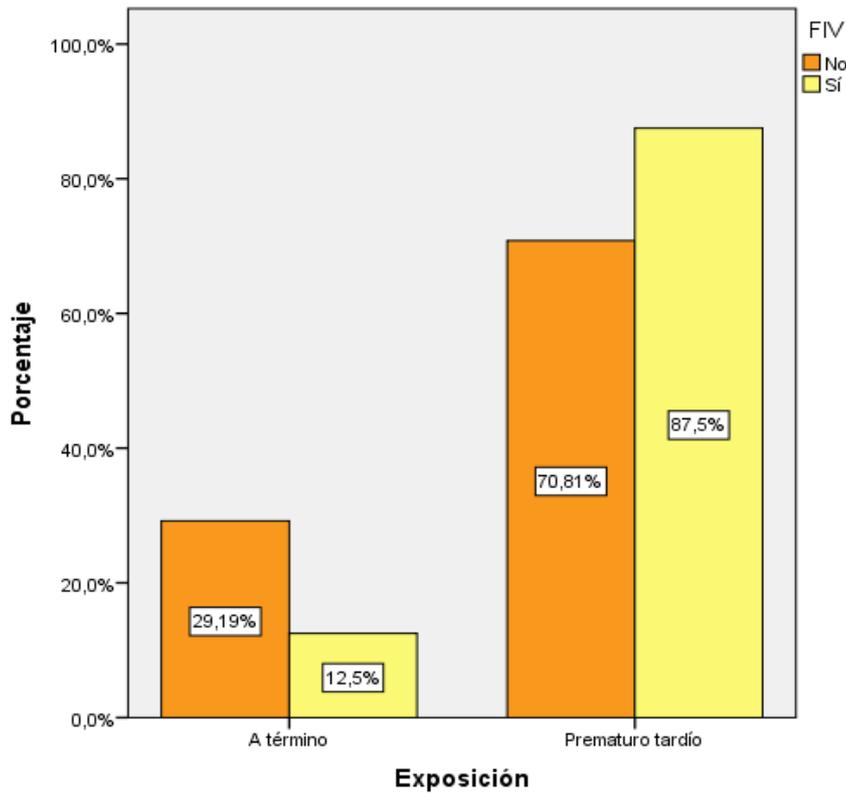
En la muestra total había un 53,7% de hombres y un 43% son mujeres. Entre los PT el 57% de ellos fueron hombres y el 43% mujeres. Del total de hombres, el 75,5% eran PT mientras que sólo eran PT el 66% de mujeres, con una diferencia que se quedó al borde de la significación ($p=0.051$). Tampoco se encontraron diferencias entre los porcentajes por sexo de los PT y el total de la muestra ($p=0,161$). (GRÁFICA 30)



GRÁFICA 30: Porcentaje según el sexo en la muestra total, en función de la presencia o no de exposición.

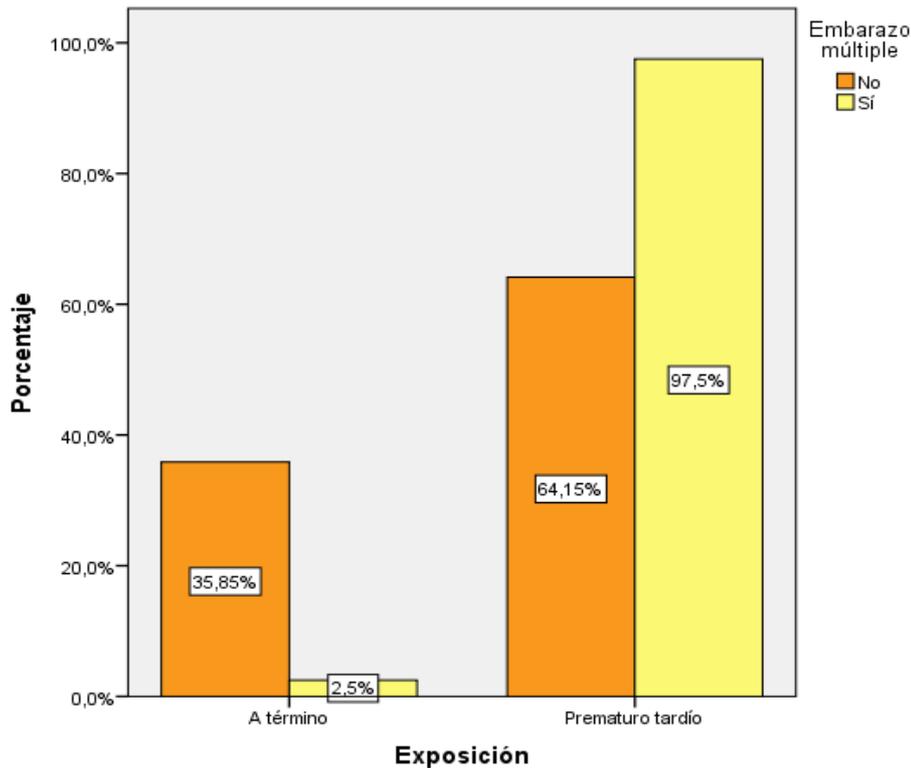
Fueron fruto de embarazos conseguidos mediante técnicas de fecundación in vitro (FIV) el 6,9% de los niños de la muestra total y el 8.4% de la muestra de PT.

Del total de FIV, el 87% fueron niños PT, mientras que en el grupo sin FIV sólo fueron PT el 70.8% de los embarazos ($p=0.079$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,079$). (GRÁFICA 31)



GRÁFICA 31: Porcentajes de gestaciones conseguidas mediante FIV

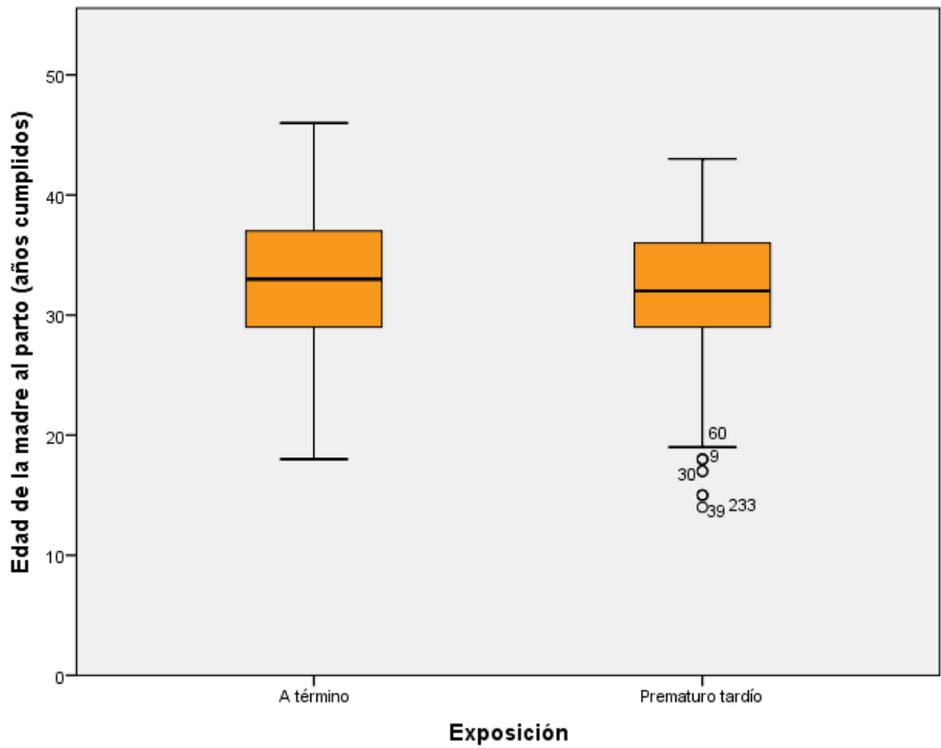
El 23,2% de los embarazos de la muestra total y el 30,5% en el grupo de PT fueron múltiples, tratándose en todos los casos de gestaciones de dos fetos. Del total de madres con embarazos múltiples, el 97,5% fueron niños PT, mientras que en las madres sin embarazo múltiple este porcentaje fue del 64,2%, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). (GRÁFICA 32)



GRÁFICA 32: Porcentajes de embarazos múltiples en relación con exposición

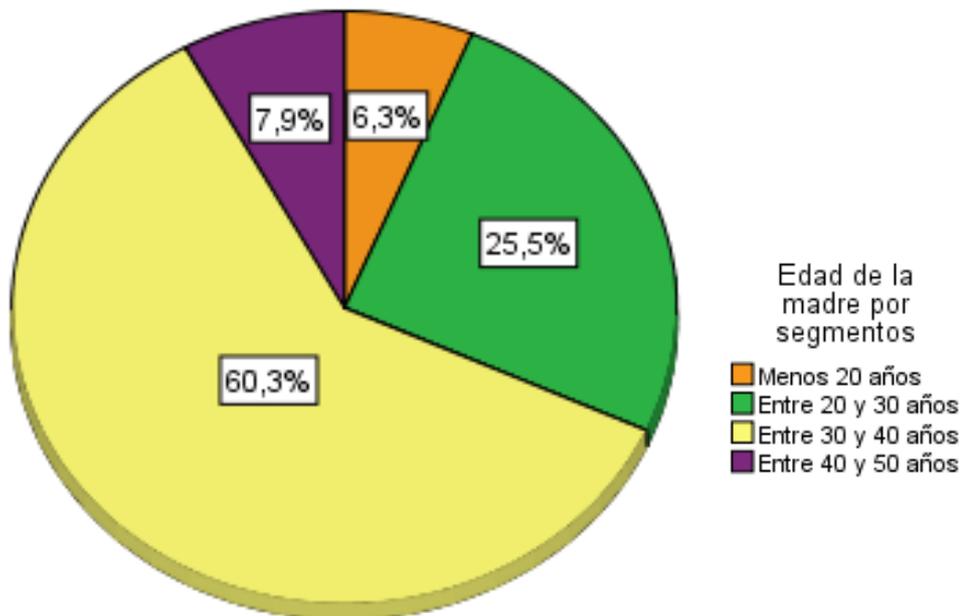
En la distribución de los embarazos múltiples por semanas de edad gestacional no encontramos diferencias significativas: 34 semanas 31,6% (n=12), 35 semanas 35,4 % (n=30) y 36 semanas 28,1% (n=34) (p=0,546).

La edad media de la madre en el momento del parto fue de 32,27 años en la muestra total. En la cohorte expuesta la media fue de 32,01 años, con una desviación estándar (DS) de 6,10 años, con una edad mínima de 14 años y máxima de 43. La mediana de edad fue 33 años y la moda 32 años. Al estudiar la diferencia de medias con la cohorte no expuesta se halló una diferencia de 0,929 años (IC 95% -0,457 a 2,32 años) no significativas estadísticamente (p=0,188). (GRÁFICA 33)



GRÁFICA 33: Diagrama de cajas: Edad materna en relación con exposición

El porcentaje de madres con más de 35 años fue del 28% (n=67) y de menos de 20 años del 4,6% (n=11). (GRÁFICA 34)



GRÁFICA 34: Edad materna por segmentos de edad

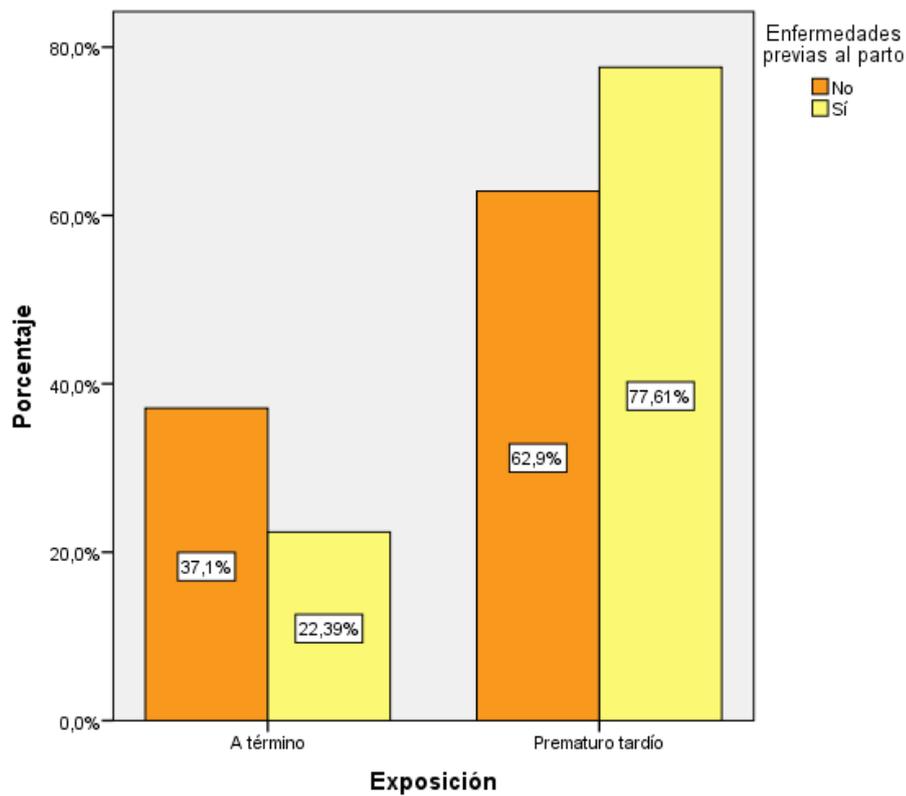
En el 20,5% (n=51) de los casos de PT se identificaron enfermedades maternas previas al parto, siendo las más frecuentes las endocrinológicas (en el 4,8% de los PT), autoinmunes (2,4%) y cardiovasculares (2%). (TABLA 23)

ENFERMEDAD MATERNA PREVIA en PT 20,5%	Endocrinológicas	4,8%	n=12
	Autoinmunes	2,4%	n=6
	Cardiovasculares	2,2%	n=5
	Neurológica	1,2%	n=3
	Respiratoria	0,8%	n=2

TABLA 23: Enfermedad materna previa en los prematuros tardíos.

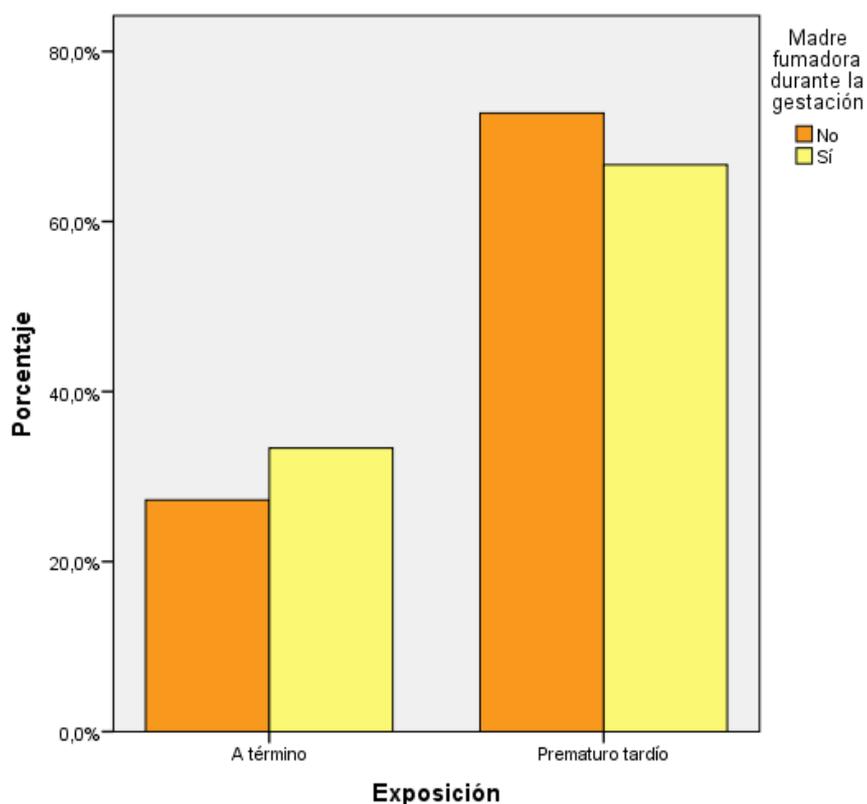
Al comparar con la cohorte no expuesta se halló con más frecuencia la enfermedad previa en la muestra de PT (77,6% frente a 62,9%), y esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0,026$). (GRÁFICA 35)

En la muestra de PT fue la primera gestación para el 42,7% (n=105) de los casos, y tenían historia de abortos en embarazos anteriores el 24,7%, siendo la moda de 0, con un mínimo de 0 y un máximo de 13. Presentaban el antecedente de haber tenido hijos previos prematuros el 8,4% de las madres de PT (n=21).



GRÁFICA 35: Enfermedades materna previas al parto en relación con exposición

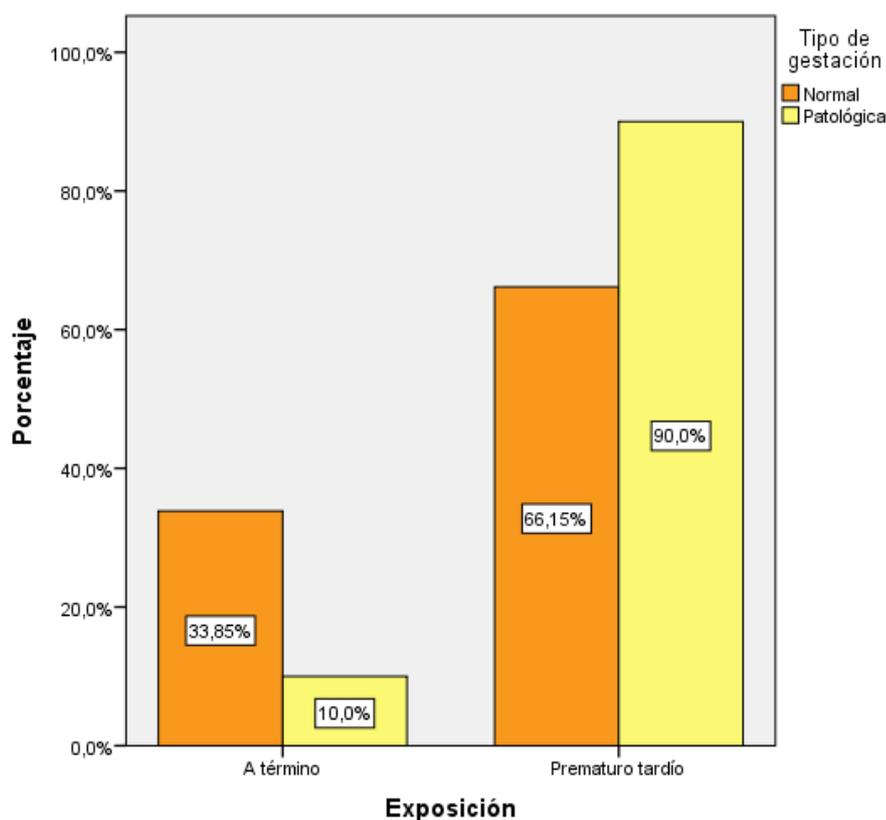
La madre se declaraba fumadora durante la gestación en el 9,6% de los casos de la muestra total y en el 8,4% de los PT (n=21). Hubo un mayor porcentaje de madres de PT en el grupo de no fumadoras que de fumadoras (72.8% frente a 66.7% respectivamente), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p=0.458). (GRÁFICA 36)



GRÁFICA 36: Madre fumadora durante la gestación en relación con exposición

Se identificaron problemas sociales en el 4,9% (n=17) de los embarazos de la muestra total y el 6,4% en la de PT (n=15). Del total de madres que presentaban problemas sociales, el 94,1% eran madres de PT, mientras que sólo eran madres de PT el 5,9% de las que no presentaban problemas sociales, con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.036$).

Se consignó la gestación como patológica en el 23,5% (n=80) de la muestra total y en el 29,5% (n=72) de los casos revisados de PT. Al comparar con la cohorte no expuesta se vio que el 90% de las gestaciones patológicas eran PT (90,0% de PT en gestaciones patológicas frente al 66,2% de PT en gestaciones normales), con una asociación estadísticamente significativa ($p<0,001$). (GRÁFICA 37)



GRÁFICA 37: Tipo de gestación en relación con exposición

Cuando se estudió la cohorte expuesta por semanas de EG, no se advirtió una asociación estadísticamente significativa entre la edad gestacional y el antecedente de gestación patológica o normal ($p=0,06$), aunque sí la hubo en la tendencia lineal decreciente ($p=0,026$). (TABLA 24)

	34 semanas	35 semanas	36 semanas
Normal	55,3% (n=21)	70,6% (n=60)	75,4% (n=89)
Patológica	44,7% (n=17)	29,4% (n=25)	24,6% (n=29)

TABLA 24: Tendencia lineal decreciente en las gestaciones patológicas en relación a las semanas de edad gestacional.

En cuanto a la patología gestacional se señaló algún código de patología gestacional en el 66,3% de los casos registrados de PT (n=165). Destacaron como más frecuentes la diabetes, la rotura prematura de membranas (RPM), el crecimiento intrauterino retardado (CIR), y la preeclampsia/S. HELLP. (TABLA 25)

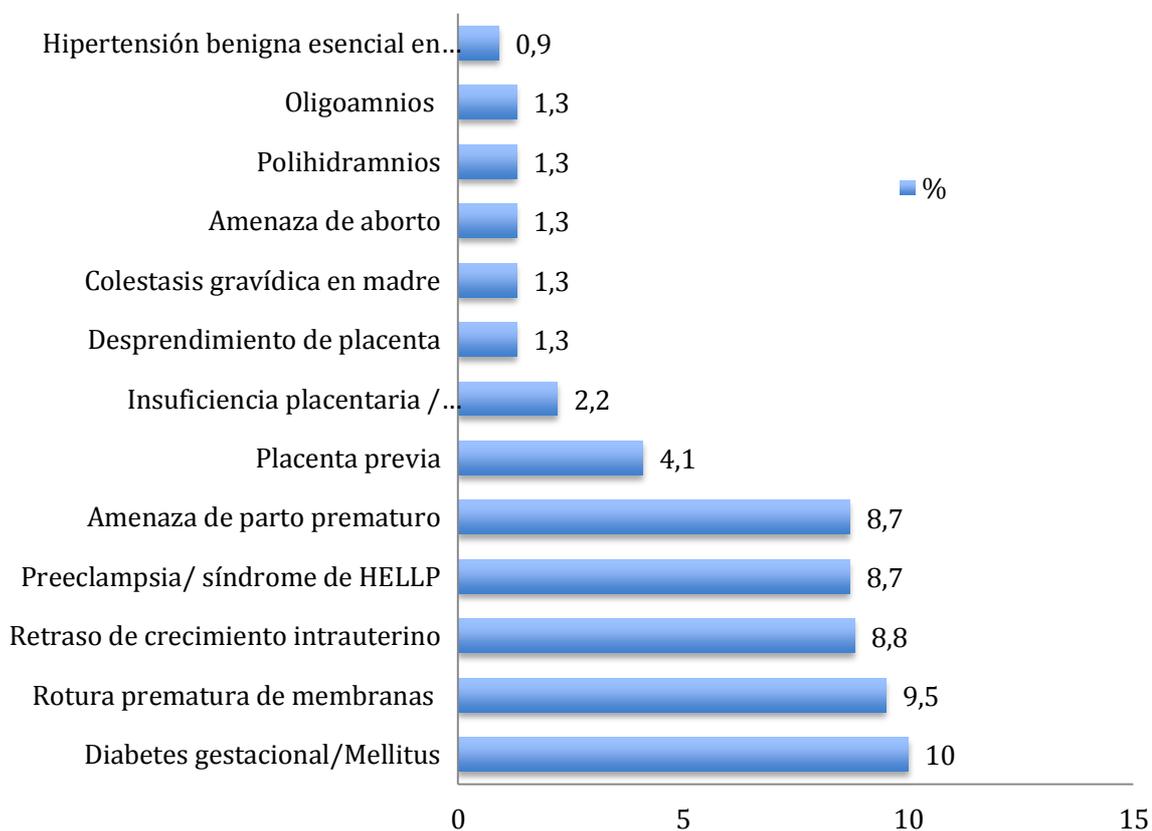
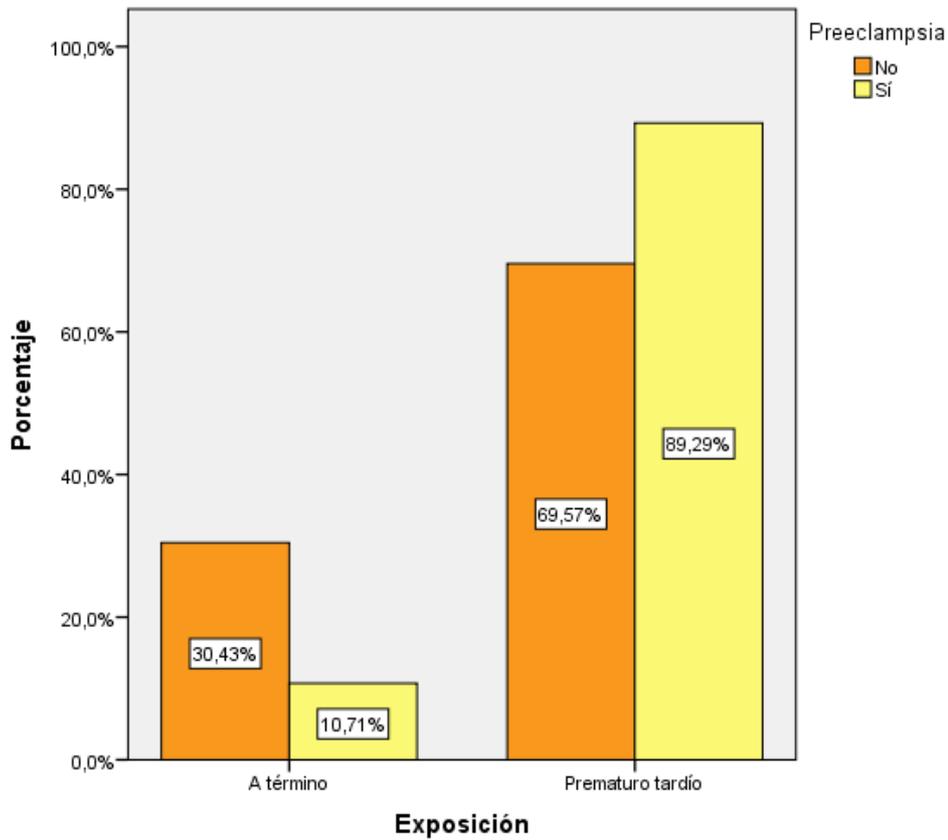


TABLA 25. Diagnósticos de patología gestacional más frecuentes entre los PT.

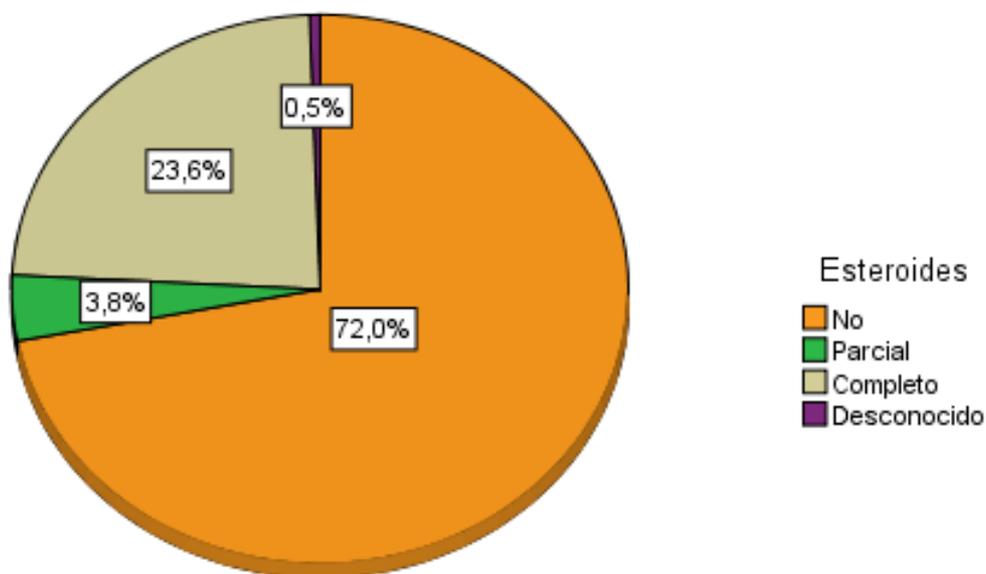
Al comparar con la cohorte no expuesta se observó que de los que tienen como antecedente preeclampsia el 89,3% son PT frente al 69,6% de PT sin el antecedente, con una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,027$) (GRÁFICA 38). En el caso de antecedente de CIR el 100% son PT, frente al 69,2% en RNT. Con el antecedente de diabetes no se encontró una asociación significativa ($p= 0,505$).



GRÁFICA 38: Preeclampsia en relación con exposición

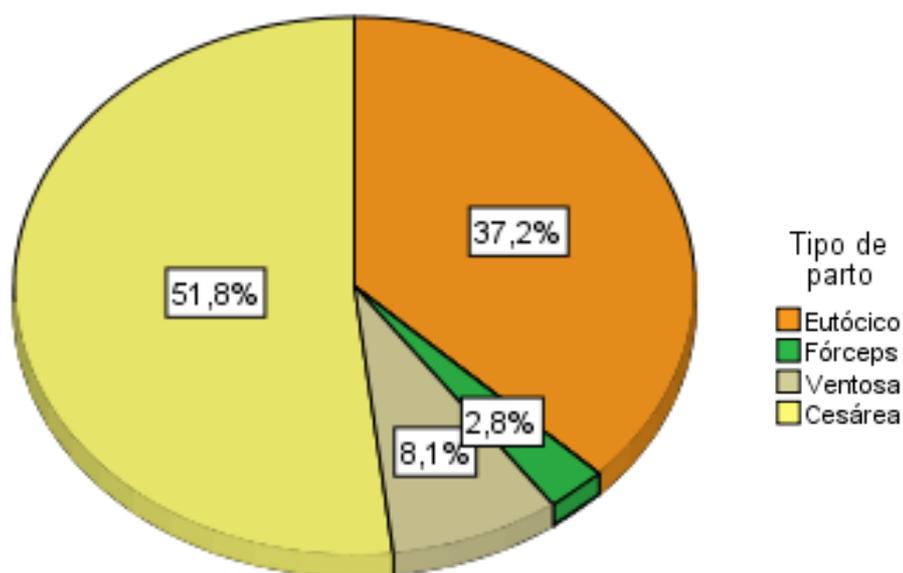
Cuando se estudió la cohorte expuesta por semanas de edad gestacional, no se advirtió asociación significativa entre la edad gestacional y el antecedente de preeclampsia ($p=0,061$), diabetes gestacional ($p=0,056$), o CIR ($p=0,388$). Aunque sí había una diferencia significativa en la tendencia lineal decreciente al relacionar la preeclampsia con la edad gestacional.

Recibieron profilaxis con corticoides prenatales el 27,4% ($n=51$) de las gestaciones de PT. Siendo completa el 23,6% ($n=43$) y el 3,8% ($n=7$) parciales. (GRÁFICA 39)



GRÁFICA 39: Corticoides prenatales en la cohorte expuesta

Al estudiar el tipo de parto, el más frecuente fue la cesárea tanto en la muestra total con un 44,1% (n=152) como en la cohorte expuesta con un 51,8% (n=128) (GRÁFICA 40). Al comparar con la cohorte no expuesta se vio que era más frecuente nacer por cesárea en la cohorte expuesta, y que había una asociación estadísticamente significativa entre los diferentes tipos de parto y la existencia o no de prematuridad ($p < 0,001$). (TABLA 26)



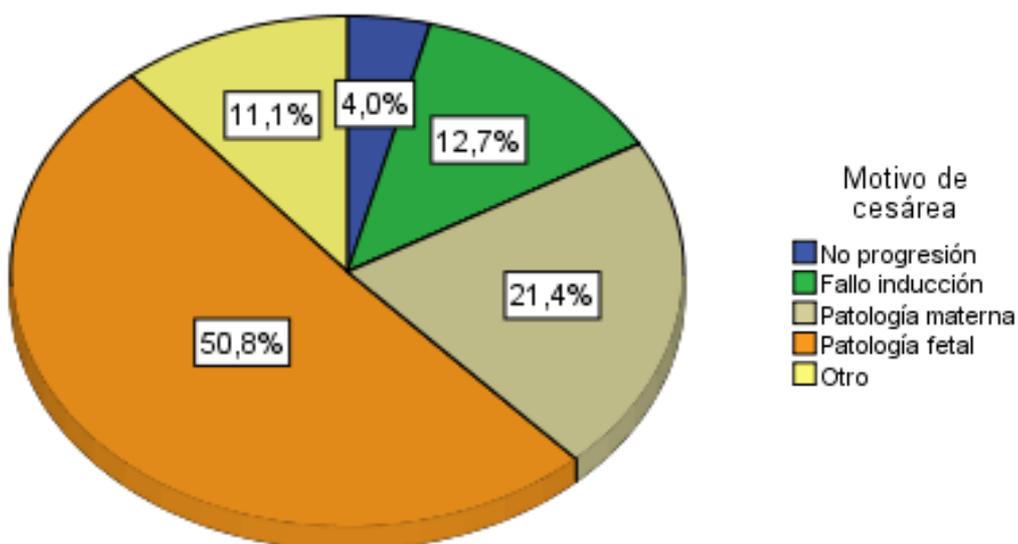
GRÁFICA 40: Tipo de parto en la cohorte expuesta

			Tipo de parto				Total
			Eutócico	Fórceps	Ventosa	Cesárea	
Ingreso en UCI	RNT	Recuento	57	2	15	24	98
		% de ingreso en UCI	58,2%	2,0%	15,3%	24,5%	100%
		% en exposición	38,3%	22,2%	42,9%	15,8%	28,4%
	PT	Recuento	92	7	20	128	247
		% de ingreso en UCI	37,2%	2,8%	8,1%	51,8%	100%
		% en exposición	61,7%	77,8%	57,1%	84,2%	71,6%

TABLA 26. Tabla de contingencia: Tipo de parto

La cesárea fue urgente en el 61,3% (n=87) de la muestra total y en el 58,9% (n=75) de la cohorte expuesta (representando el 29,7% de todos los PT). No hubo diferencias significativas cuando se compararon ambas cohortes (p=0,400).

El motivo de realizar la cesárea en la cohorte expuesta (GRÁFICA 41) fue en un 50,8% de los casos clasificada como de origen fetal, en el 21,4% por problemas maternos, 12,7% por fallo de inducción, 4% por no progresión de parto, y en 11,1% de origen no conocida o injustificada.



GRÁFICA 41. Motivo de cesárea en cohorte expuesta

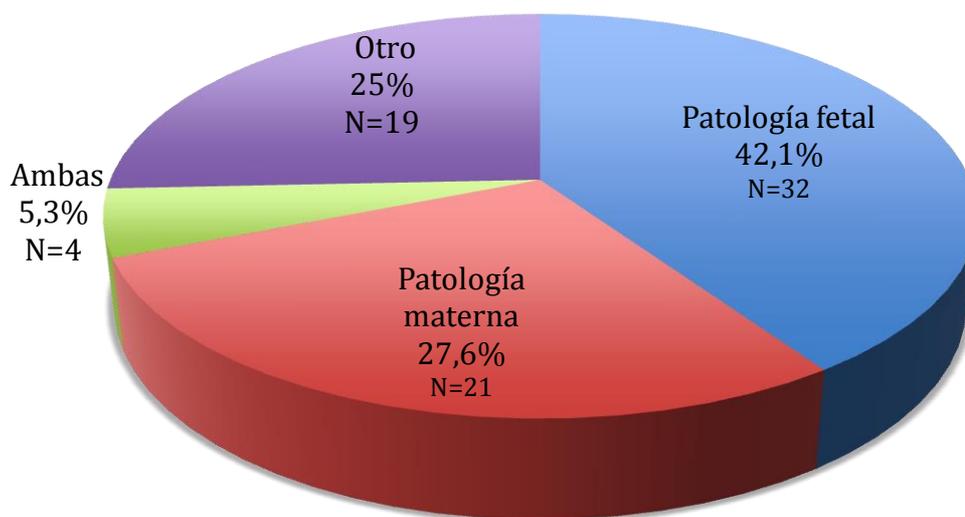
No se encontró asociación significativa al comparar las dos cohortes ni en el tipo de cesárea ($p=0,400$) ni en los motivos para realizarla ($p=0,213$). (TABLA 27)

			Exposición		Total
			RNT	PT	
MOTIVO DE CESÁREA	NO PROGRESIÓN	Recuento	4	5	9
		% en exposición	22,2%	4%	6,3%
	FALLO DE INDUCCIÓN	Recuento	0	16	16
		% en exposición	0,0%	12,7%	11,1%
	PATOLOGIA MATERNA	Recuento	0	27	27
		% en exposición	0,0%	21,4%	18,8%
	PATOLOGÍA FETAL	Recuento	9	64	73
		% en exposición	50,0%	50,8%	50,7%
	OTRO	Recuento	5	14	19
		% en exposición	27,8%	11,1%	13,2%

TABLA 27. Tabla de contingencia: Motivo de cesárea

En la muestra de PT, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al relacionar las semanas de edad gestacional y el tipo de parto ($p=0,570$). Donde sí se encontró fue en la relación entre cesárea frente a gestación patológica, siendo más frecuente la cesárea en la gestación patológica que en la normal (69,4% frente a 45,3%) ($p=0,001$).

En el 30,5% ($n=76$) de la población estudiada de PT se llevó a cabo una inducción del parto. Los motivos para la inducción se detallan en la gráfica. (GRÁFICA 42)



GRÁFICA 42: Motivo de inducción del parto en la cohorte expuesta

El análisis de otras variables relacionadas con el parto, como el aspecto del líquido amniótico, se observaron los siguientes resultados: el líquido amniótico fue claro en la mayoría de los partos de la muestra total (88,1%) y de la de PT (89,7%), siendo patológico en el 11,9% de los partos de la muestra total (hemático 1,9 % ($n=5$), meconial claro 7,8% ($n=21$) y meconial espeso 1,1% ($n=3$)) y en la población de PT fue patológico en el 8,7% de los partos (hemático 2,6% ($n=5$), meconial claro 5,7% ($n=11$) y meconial espeso 0,5% ($n=1$)). Al comparar ambas cohortes no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

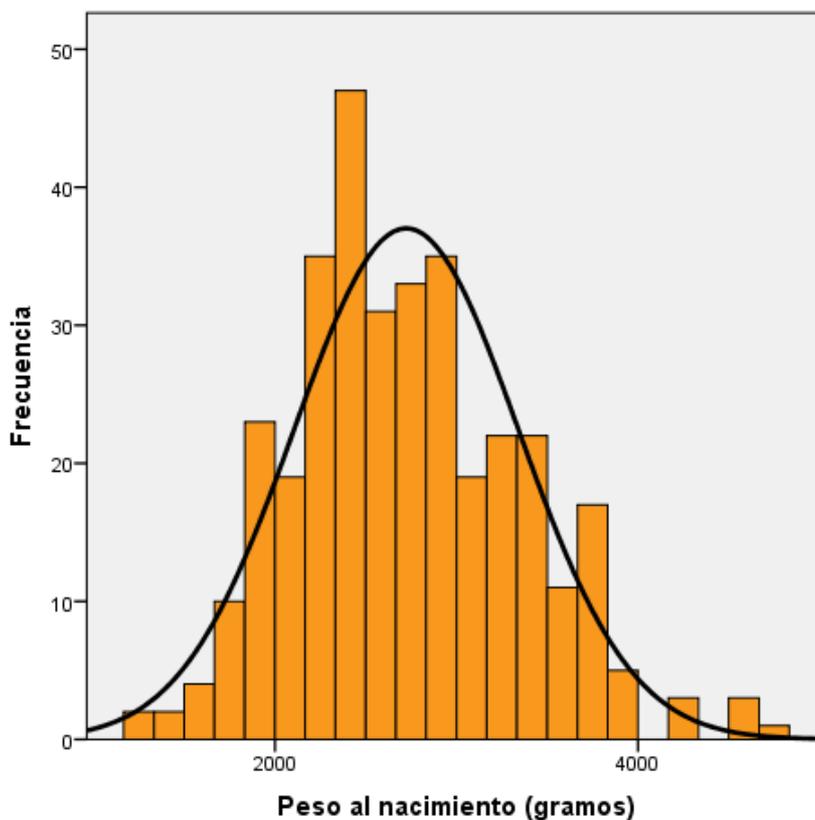
Precisaron reanimación al nacimiento el 4,1% ($n=14$) de los RN de la muestra total y el 3,2% ($n=8$) de los PT. Presentaron un test de Apgar inferior a 5 en el minuto 5 el 0,6% ($n=4$) de los PT. Al comparar las poblaciones no se halló asociación entre un valor de test

de Apgar inferior a 5 y la presencia o no de prematuridad ($p=0,914$), como tampoco se encontró entre el haber recibido reanimación al nacimiento y la presencia o no de prematuridad ($p=0,219$).

La amniorrexis presentó una media de duración antes del parto de 14,9 horas (h) en la cohorte expuesta. La mediana fue de 3h (0-16) en la cohorte expuesta y de 4h (1-11,8) en la población total. Al comparar las cohortes no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre las horas de bolsa rota y ser prematuro o no ($p=0,44$).

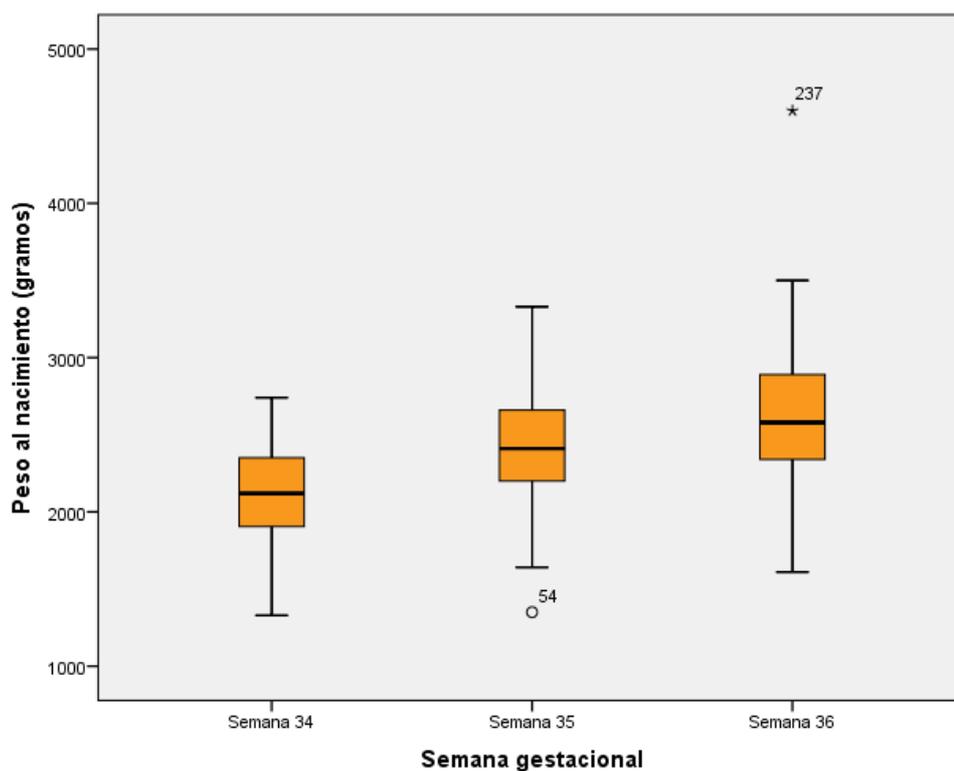
Al comparar las cohortes y dividir las muestras en tener la bolsa rota más o menos de 18h se encontró que de las madres con amniorrexis $>18h$ fueron madres de PT el 86,5% frente al 70% de PT con amniorrexis $<18h$, hallándose en esta ocasión una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,016$).

En cuanto a los datos antropométricos al nacimiento, el peso al nacimiento (PN) se distribuye con una curva normal en la población total (GRÁFICA 43). El peso medio al nacimiento para los PT fue de 2456 gr (446,65 DS), la longitud media al nacimiento fue de 46,55 cm (2,60 DS), y la media de perímetro cefálico fue de 32,18 cm (1,93 DS).



GRÁFICA 43: Distribución normal del peso al nacimiento en la población total.

El peso medio por semanas de edad gestacional en la población de PT presentó una tendencia lineal positiva con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). (GRÁFICA 44 y TABLA 28)

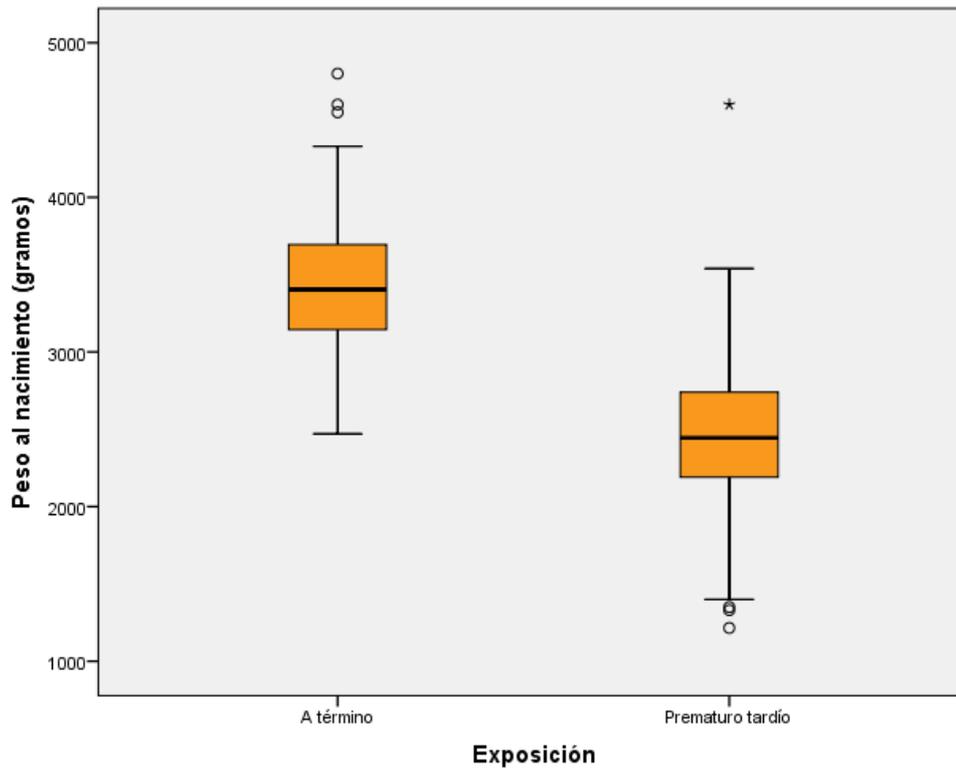


GRÁFICA 44: Diagrama de cajas: Tendencia lineal positiva del PN en relación con edad gestacional.

	Peso medio	DS	Máximo	Mínimo
34 semanas	2122,8	339,3	1330	2740
35 semanas	2400,3	392,4	1350	3330
36 semanas	2604,0	428,3	1610	4600

TABLA 28: Peso medio al nacimiento en relación a las semanas de edad gestacional.

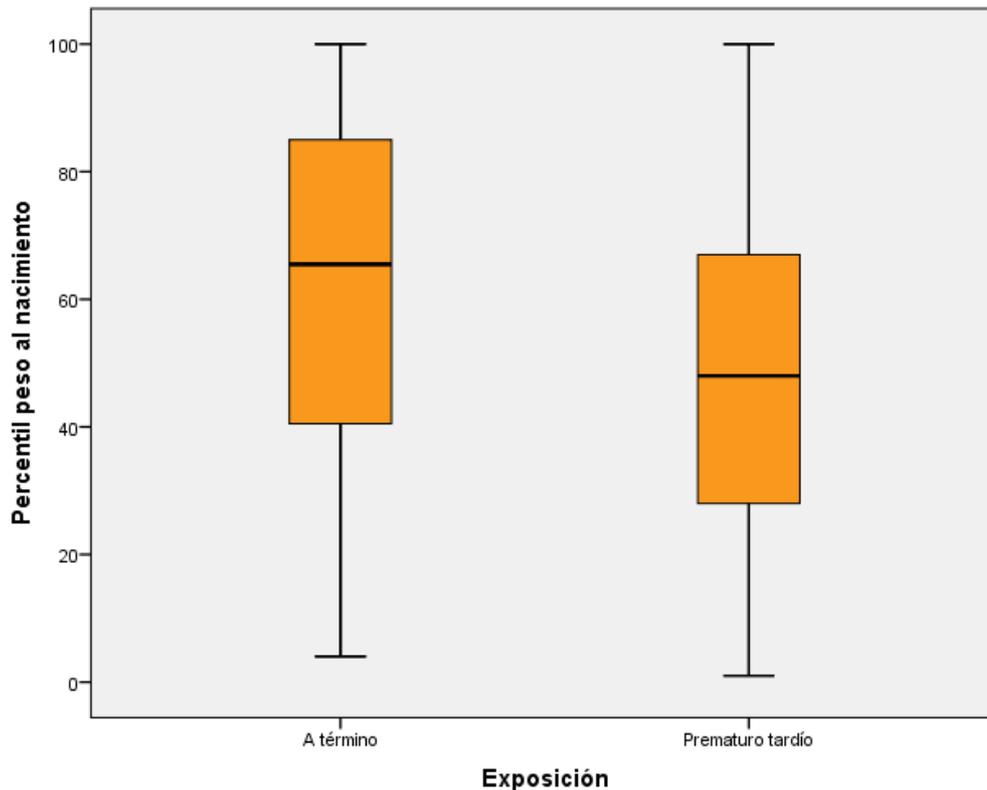
La diferencia de medias del PN con la cohorte no expuesta fue de 956,42 gramos (IC 95% 851,30 a 1061,53), y se asoció de manera significativa ($p < 0,001$). (GRÁFICA 45)



GRÁFICA 45: Diagrama de cajas: diferencia de peso medio al nacimiento en relación exposición.

Tras calcular los percentiles en función a su sexo y edad gestacional⁴, la media de percentil de peso al nacimiento fue de 52,45 (26,52 DS) en la población total, de 48,78 (25,21 DS) en la cohorte de PT, y de 61,83 (26,87 DS) en la cohorte de RNT. La diferencia de medias fue de 13,06 (IC 95% 6,97 a 19,14) y se asoció de manera significativa ($p < 0,001$). (GRÁFICA 46)

⁴ Percentiles calculados según el Estudio transversal español de crecimiento 2008. Valores del peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional.

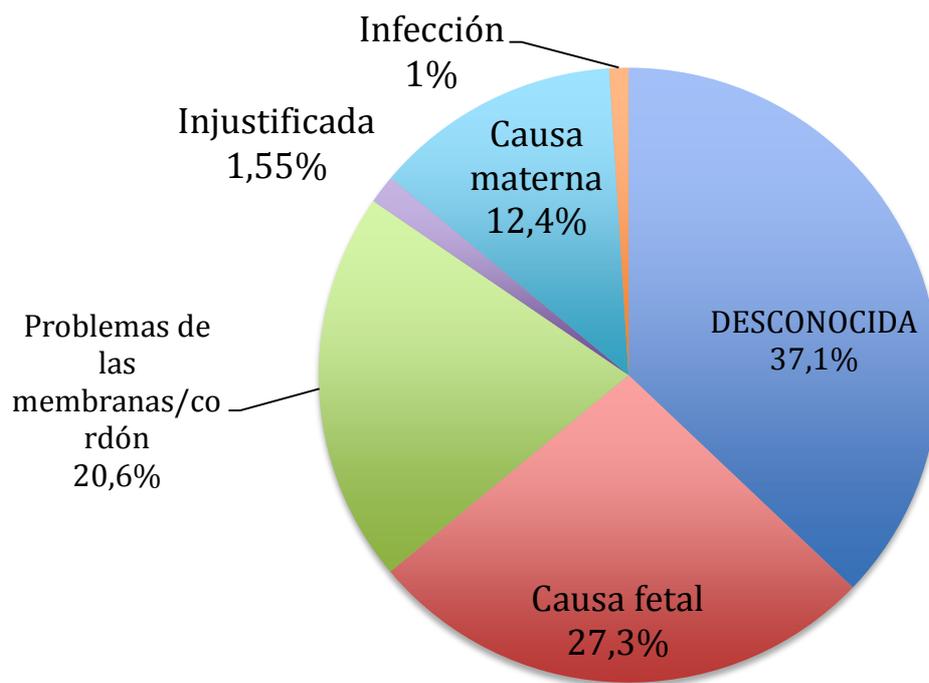


GRÁFICA 46: Diagrama de cajas: diferencia de medias de percentiles de PN en relación exposición.

El 0,6% (n=2) de la población total y el 0,8% (n=2) de los PT presentaron un PN por debajo del percentil 3, y aunque este porcentaje era mayor que el de la cohorte no expuesta (0%) no se halló asociación estadísticamente significativa (p=0,51). La distribución por semanas de edad gestacional fue de: 34 semanas 0% (n=0), 35 semanas 1,2% (n=1) y 36 semanas 0,8% (n=1), no encontrándose diferencias significativas (p=0,79).

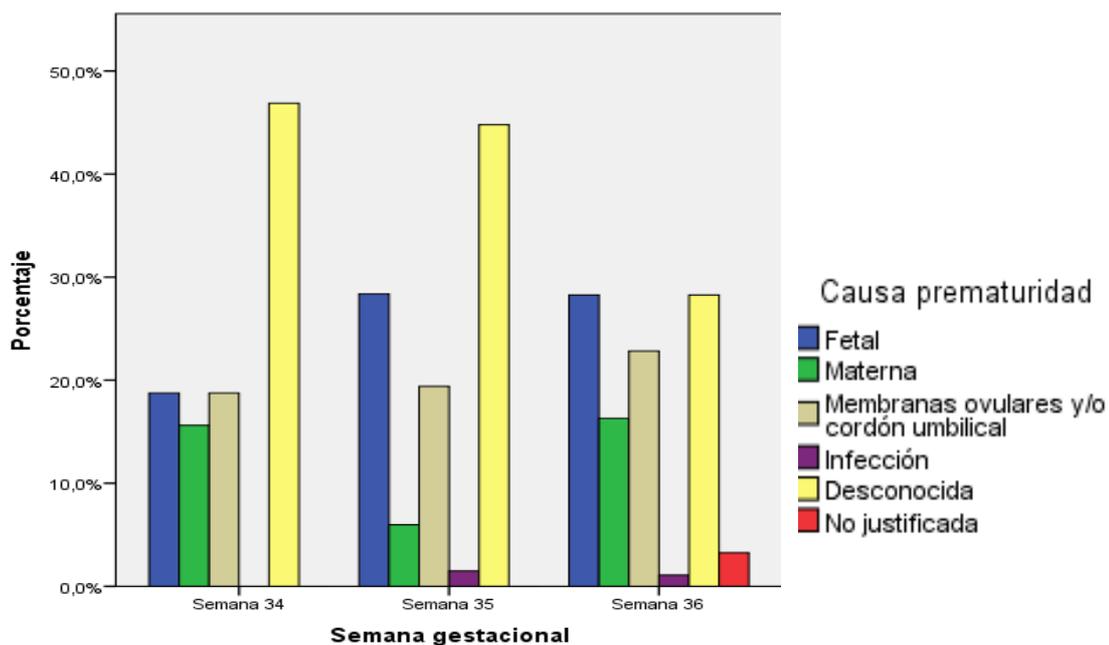
El 8,2% (n=28) de la muestra total y el 5,3 % (n=13) de los PT presentaron un PN por encima del percentil 90, frente al 15,6% (n=15) de los RNT que sí lo presentaron, con una diferencia estadísticamente significativa (p=0,02). La distribución por semanas de edad gestacional fue de: 34 semanas 5,1% (n=2), 35 semanas 8,3% (n=7) y 36 semanas 3,3% (n=4), no encontrándose diferencias significativas (p=0,288).

A la hora de consignar la causa de la prematuridad en la cohorte expuesta (GRÁFICA 47) en un 37,11% (n=73) de los casos no se encuentra causa conocida, en el 1,55% se reconoce como injustificada (n=3), en el 12,4% (n=24) se identifica como causa materna, en el 27,3% como de causa fetal (n=53), en el 20,6% por problemas en la membranas ovulares y/o cordón umbilical (n=40), y en el 1% de origen infeccioso (n=2).



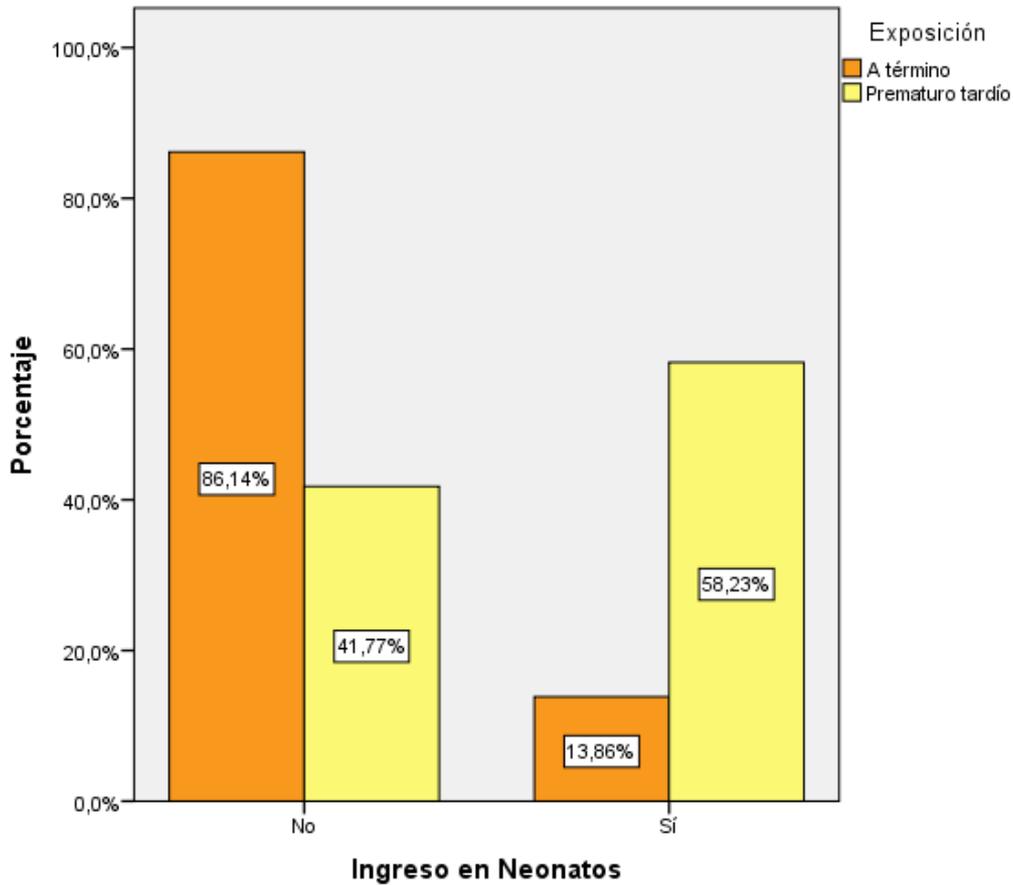
GRÁFICA 47: Causa de la prematuridad en la cohorte expuesta

La prematuridad no justificada aparece exclusivamente en la semana 36 siendo el 3,3% de los casos (n=3). Al valorar los motivos de prematuridad por semanas de edad gestacional no se obtuvo asociación estadísticamente significativa ($p=0,265$). (GRÁFICA 48)



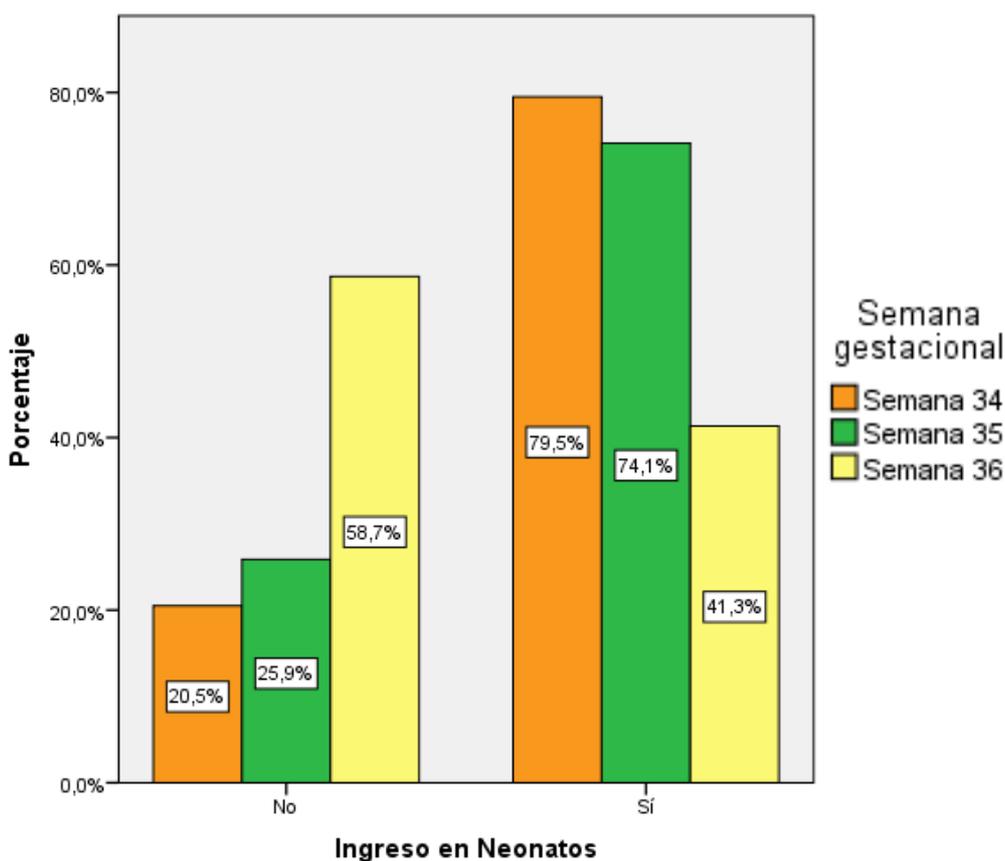
GRÁFICA 48: Causa de prematuridad en la cohorte expuesta en relación con semanas de EG

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre ingresar en neonatología durante el periodo neonatal inmediato y ser o no ser prematuros (58,2% y 13,9% respectivamente) ($p < 0,001$). (GRÁFICA 49)



GRÁFICA 49: Ingreso en neonatología en relación con exposición

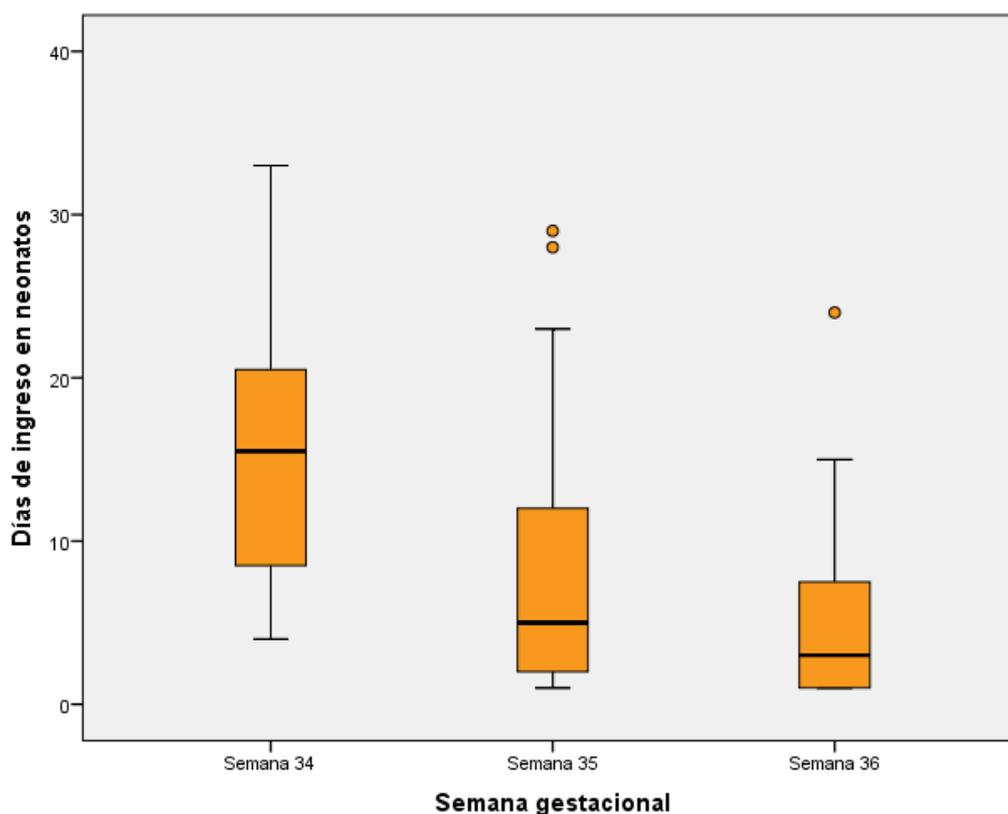
Este porcentaje de ingreso en neonatología tiene una tendencia lineal descendente al aumentar las semanas de edad gestacional con una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,001$). (GRÁFICA 50)



GRÁFICA 50: Ingreso en neonatología en relación con semanas de edad gestacional.

La mediana de ingreso en neonatología en la población total fue de 1 día (0 a 7) y en la cohorte no expuesta de 0 días (0 a 0). En el grupo de PT la estancia media en el ingreso en neonatología fue de 9 días. Con una desviación estándar de 13,3 días, mediana de 6 días (1 a 39) y moda de 1 día. Al comparar las medianas de días de ingreso entre las dos poblaciones se observó que existía una asociación significativa ($p < 0,001$) entre ingresar un mayor número de días y el ser o no prematuros.

En la cohorte expuesta el 48% requirieron una estancia en la unidad de más de 24 horas: el 82,5% de los nacidos a las 34 semanas ($n=33$), el 65,1% a las 35 ($n=56$) y el 26,8% a las 36 semanas ($n=33$). El 6,8% de los PT que requirieron ingreso permanecieron 2 días ingresados, entre 3 y 7 días el 11,2% y más de 7 días el 22,9%. Al analizar los días de ingreso en relación con las semanas de edad gestacional se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (GRÁFICA 51).

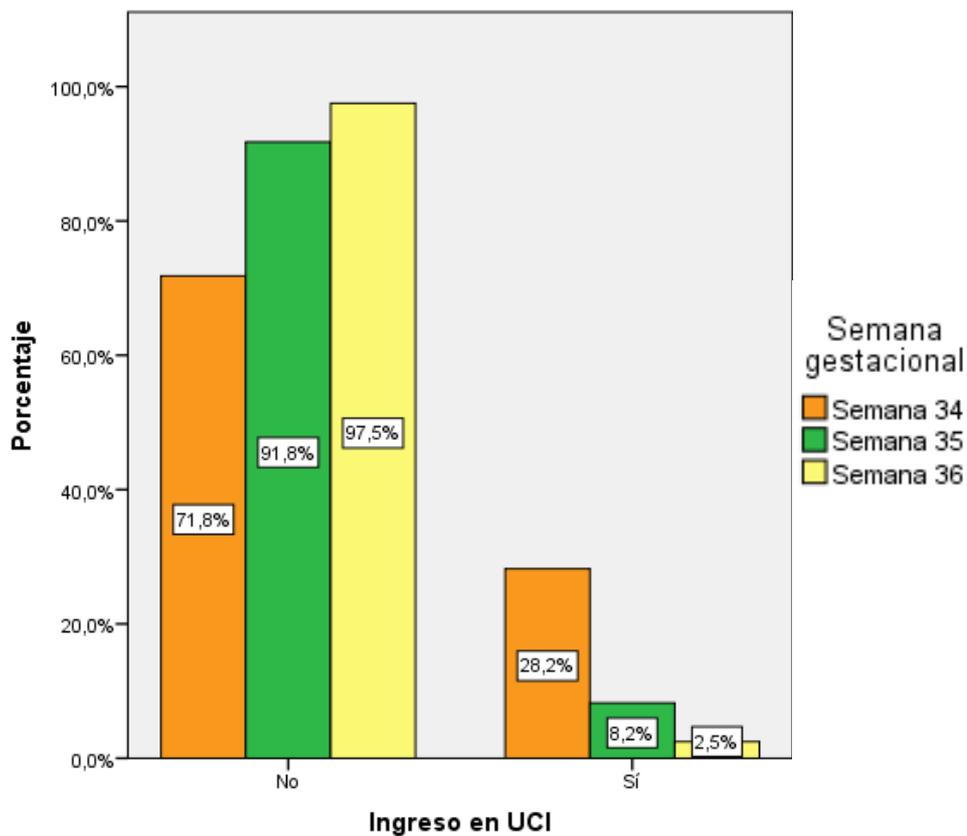


GRÁFICA 51: Diagrama de cajas. Estancia media en neonatología en relación con las semanas de edad gestacional.

Precisaron cuidados intensivos neonatales el 7,2% (n=25) de toda la muestra, el 3,1% (n=3) de los RNT y el 8,8% (n=22) de todos los PT, estos últimos con una estancia media de 8 días y mediana de 2 días. De los casos de la muestra total que requirieron ingreso en UCIN el 88% son PT, no encontrando asociación estadísticamente significativa entre el ingreso en UCIN y ser o no PT ($p=0,061$) (TABLA 29). Cuando se analizó la cohorte expuesta por semanas de edad gestacional se observó que existía una tendencia lineal decreciente con una asociación estadísticamente significativa ($p<0,001$). (GRÁFICA 52)

			Exposición		Total
			RNT	PT	
Ingreso en UCI	No	Recuento	95	227	322
		% de ingreso en UCI	29,5%	70,5%	100%
		% en exposición	96,9%	91,2%	25%
	Sí	Recuento	3	22	25
		% de ingreso en UCI	12,0%	88,0%	100%
		% en exposición	3,1%	8,8%	7,2%

TABLA 29. Tabla de contingencia: Ingreso en UCIN en relación con exposición



GRÁFICA 52: Ingreso en UCIN en relación con semanas de edad gestacional.

Los diagnósticos más frecuentes codificados al alta de su estancia en el hospital tras el parto (neonatología/maternidad) fueron: ictericia (incluyendo ictericia idiopática, ictericia por lactancia materna, ictericia del prematuro) en el 21,2% de los PT (n=53), hipoglucemia 18% (n=45), sospecha de infección 10% (n=25), dificultad en la alimentación 8,8% (n=22), trastornos respiratorios (incluyendo membrana hialina, inmadurez pulmonar, taquipnea transitoria neonatal, enfermedad de Wilson-Mikity, insuficiencia respiratoria, neumotórax, neumomediastino, bronconeumonía) 7,6% (n=19), sepsis 2,4% (n=6) y pequeño para su edad gestacional 0,8% (n=2). No hubo ningún diagnóstico de apneas, de aspiración de líquido meconial, ni de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. (TABLA 30)

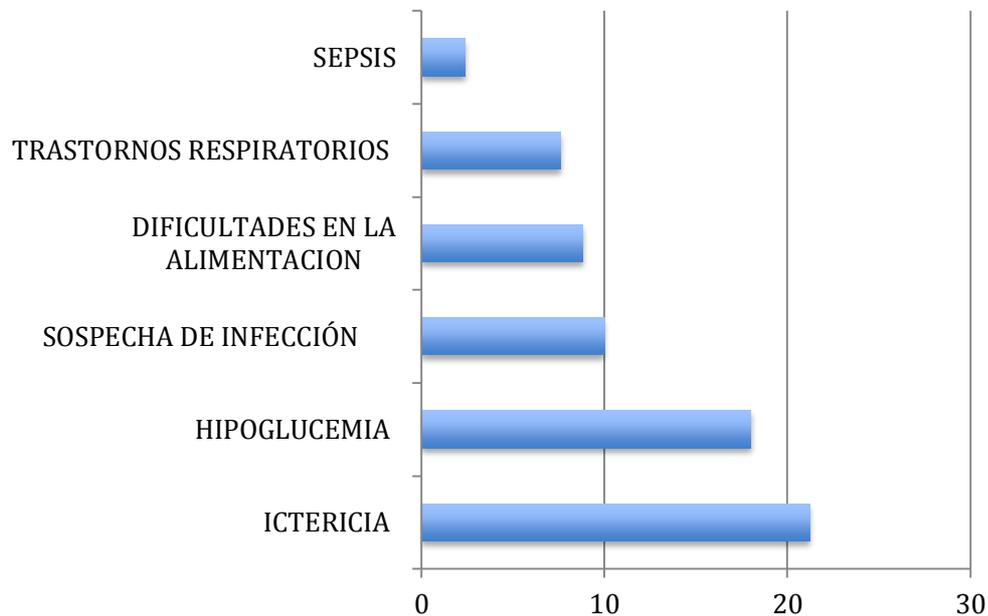


TABLA 30. Porcentajes de diagnósticos más frecuentes al alta de la unidad de neonatología/maternidad

La hipoglucemia fue uno de los diagnósticos al alta en el 27,5% (n=11) de los prematuros de 34 semanas, en el 12,8% (n=11) de los de 35 semanas y en el 18,7% (n=23) de los de 36 semanas de EG.

La hipoglucemia fue diagnosticada en el 13,1% (n=46) de los RN de la muestra total, en el 8,8% de la cohorte expuesta (n=45) y en el 1% (n=1) de la no expuesta. Al comparar las cohortes se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (TABLA 31).

			Exposición		Total
			RNT	PT	
HIPOGLUCEMIA	No	Recuento	100	204	304
		% en exposición	99,0%	81,9%	86,0%
	Si	Recuento	1	45	46
		% en exposición	1,0%	18,1%	13,1%

TABLA 31. Tabla de contingencia: Diagnóstico de hipoglucemia en relación con exposición

De la misma manera se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de cohortes con respecto al diagnóstico de ictericia ($p < 0,001$) (TABLA 32) y de dificultades en la alimentación ($p = 0,002$). (TABLA 33)

			Exposición		Total
			RNT	PT	
ICTERICIA	No	Recuento	100	196	296
		% en exposición	99,0%	78,7%	84,6%
	Si	Recuento	3	22	25
		% en exposición	1,0%	21,3%	15,4%

TABLA 32. Tabla de contingencia: Diagnóstico de ictericia en relación con exposición

			Exposición		Total
			RNT	PT	
PROBLEMAS EN ALIMENTACIÓN	No	Recuento	101	227	328
		% en exposición	100,0%	91,2%	93,6%
	Si	Recuento	0	22	22
		% en exposición	0,0%	8,8%	6,3%

TABLA 33. Tabla de contingencia: Diagnóstico de problemas en la alimentación en relación con exposición

Sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de cohortes con respecto al diagnóstico de trastornos respiratorios ($p=0,129$) (TABLA 34) y de sepsis ($p=0,678$). (TABLA 35)

			Exposición		Total
			RNT	PT	
TRASTORNOS RESPIRATORIOS	No	Recuento	98	231	329
		% en exposición	97,0%	92,8%	94,0%
	Si	Recuento	3	18	21
		% en exposición	3,0%	7,2%	6,0%

TABLA 34. Tabla de contingencia: Diagnóstico de trastornos respiratorios en relación con exposición

			Exposición		Total
			RNT	PT	
SEPSIS	No	Recuento	100	243	343
		% en exposición	99,0%	97,6%	98,0%
	Si	Recuento	1	6	7
		% en exposición	1,0%	2,4%	2,0%

TABLA 35. Tabla de contingencia: Diagnóstico de sepsis en relación con exposición

Los procedimientos requeridos con más frecuencia en la cohorte expuesta durante el periodo posnatal inmediato fueron: ventilación mecánica 3,2% (CPAP 2,4% (n=6), ventilación mecánica invasiva 0,8% (n=2)), oxigenoterapia 3,2% (n=8), fototerapia 2% (n=5), perfusión endovenosa 5,2% (n=13), cateterismo umbilical 1,2% (n=3), antibioterapia 4% (n=10), alimentación por sonda 2% (n=5), nutrición parenteral 0,8% (n=2), transfusión 0,8% (n=2). Entre los procedimientos con fines diagnósticos: punciones venosas para extracción de analíticas 32,5% (n=81), radiografía 3,2% (n=8), ecografías 13,2% (n=33) (cerebral, cardiaca, abdominal, caderas). (TABLA 36)

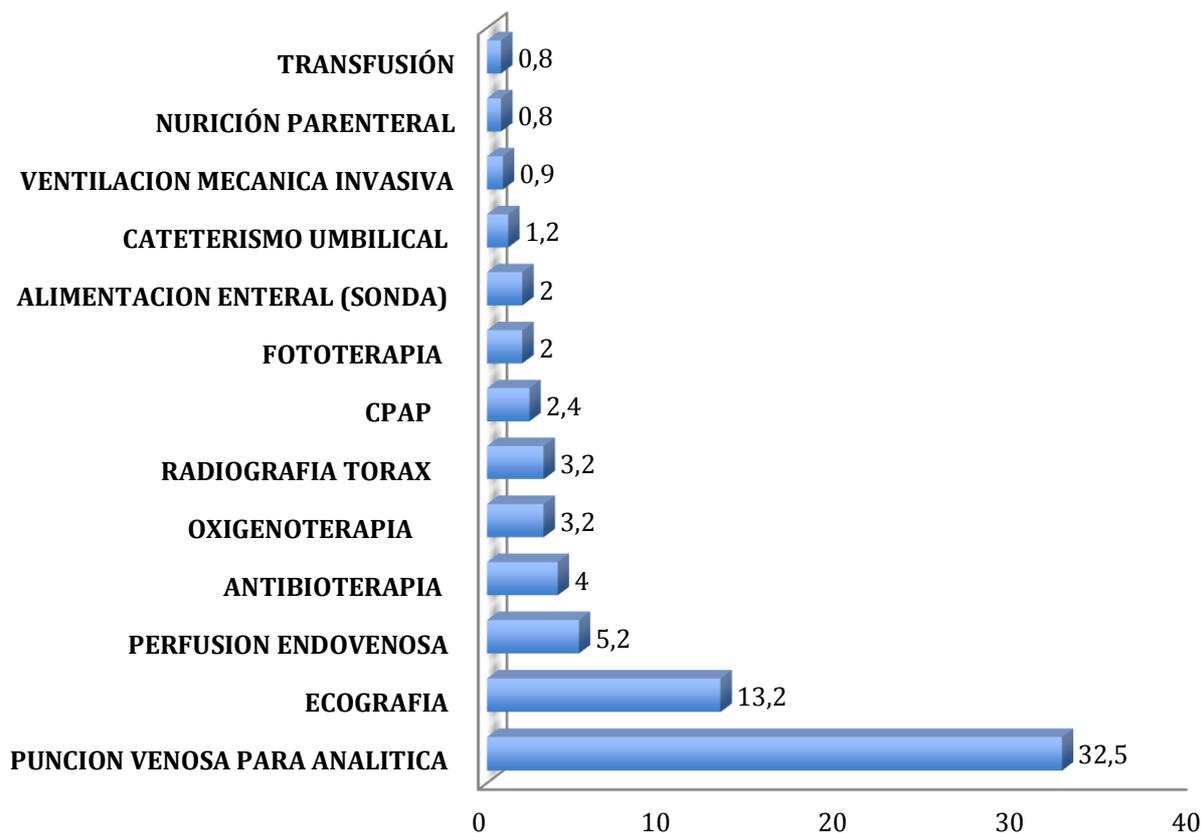
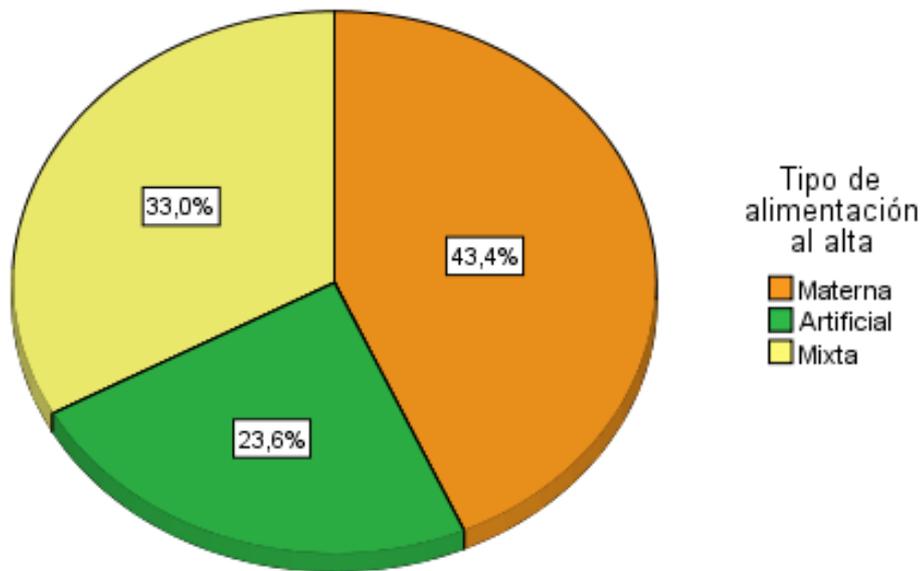


TABLA 36. Porcentajes de procedimientos diagnósticos y terapéuticos más frecuentes.

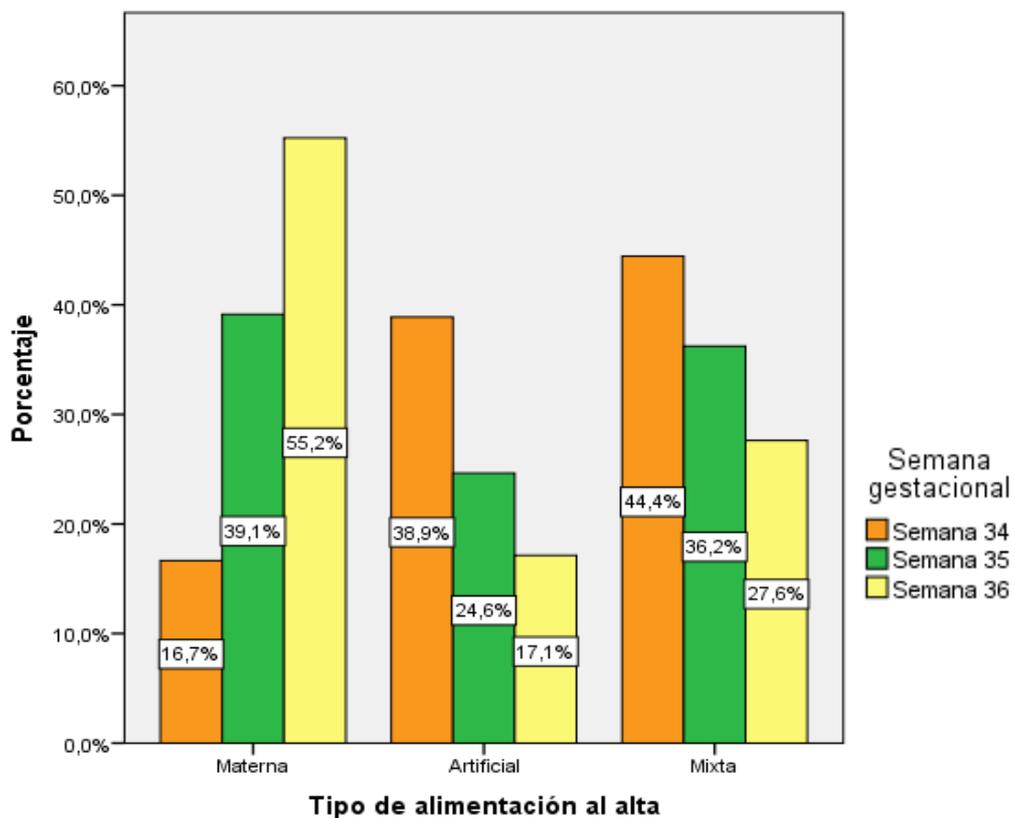
En el momento del alta de la unidad de neonatología o de la planta de maternidad la alimentación que recibía el recién nacido PT fue lactancia materna exclusiva en el 43% de los casos (n=92), artificial en el 23,8% (n=51) y mixta en el 33,2 % (n=71). (GRÁFICA 53)

En el caso de necesitar al alta suplementación con leche artificial, se recomendó el uso de leche de fórmula de inicio en el 58,2% de los niños, fórmula de prematuros en el 2,5%, fórmula especial bajo peso en el 33,6 % y fórmula de hidrolizado de proteínas en el 5,7% de los casos.



GRÁFICA 53: Tipo de alimentación al alta.

Al estudiar la alimentación al alta por semanas de edad gestacional se observó que había diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$), siendo la lactancia materna exclusiva al alta más frecuente a medida que se suman semanas de embarazo. (GRÁFICA 54)

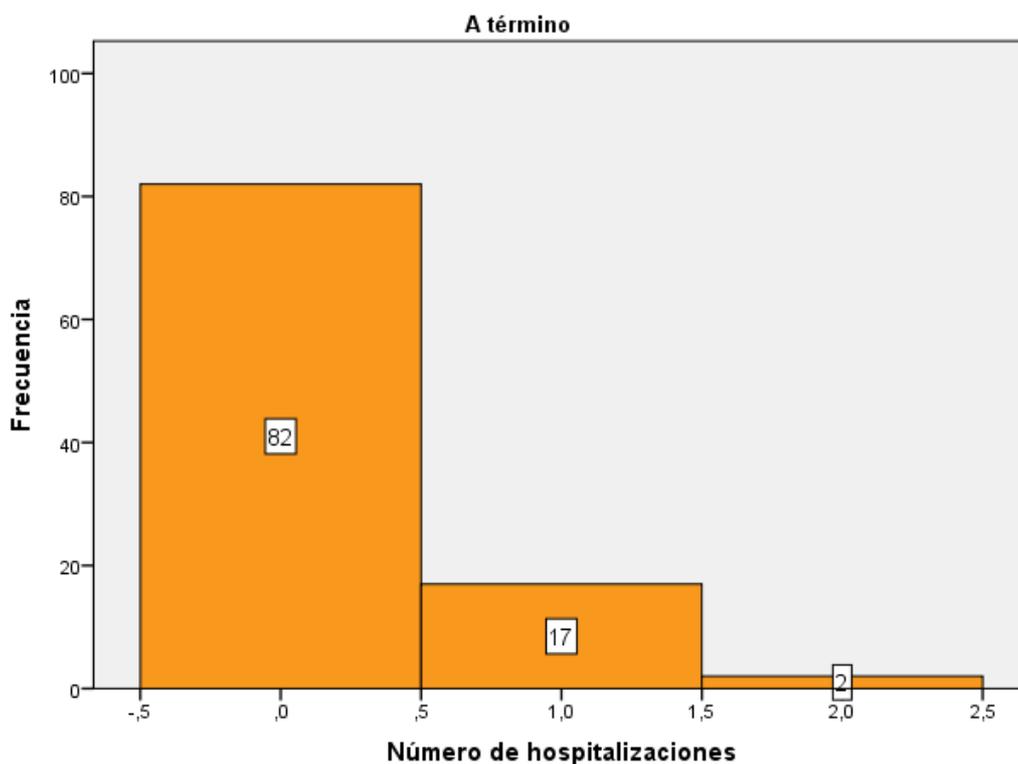


GRÁFICA 54: Alimentación al alta en relación con semanas de edad gestacional.

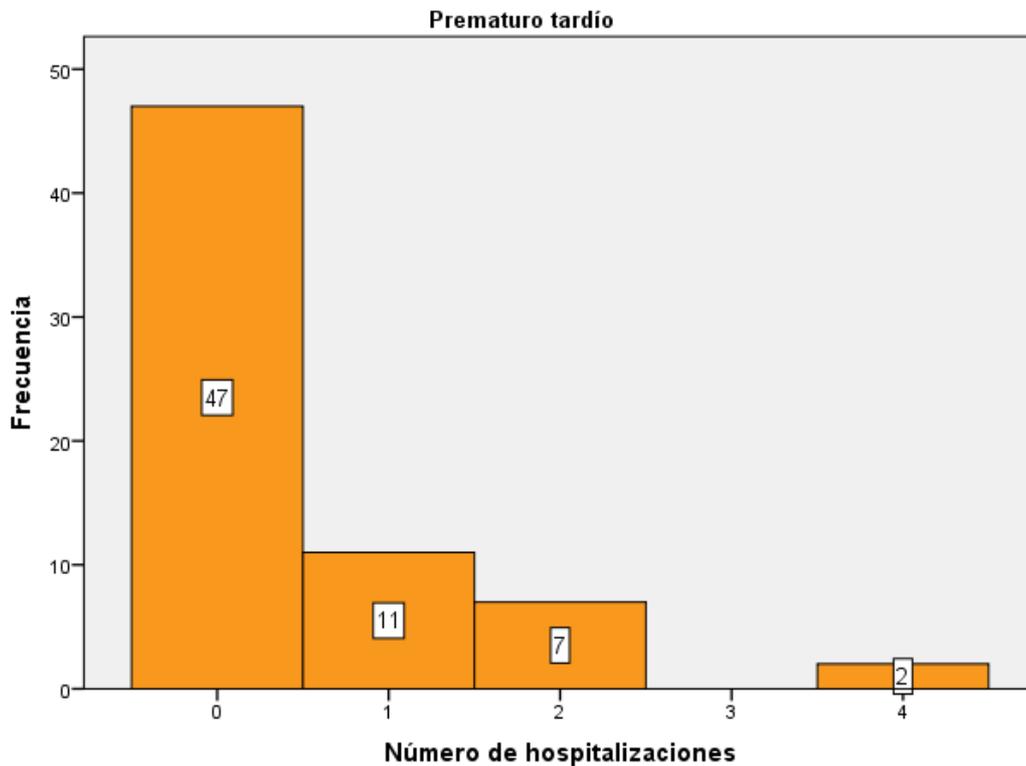
2. RESULTADOS EN LOS PRIMEROS 2 AÑOS DE VIDA

Durante los dos primeros años de vida se realizó un seguimiento, en consultas externas de neonatología, a la cohorte expuesta. En este seguimiento se registraron unas pérdidas del 40,4% de la muestra (n=46). Esta pérdida fue motivada en el 13,3% de los casos por traslado del domicilio (n=6), en el 11,1% por decisión de los padres de interrumpir el seguimiento (n=5), y por causas desconocidas en el restante 75,6% (n=34).

Al analizar los ingresos hospitalarios que habían requerido en los primeros dos años, se observó que la mediana de número de ingresos en la población de PT fue de 0 ingresos (mínimo 0, máximo 2) (GRÁFICA 55) y en la de RNT de 0 ingresos (mínimo 0, máximo 4) (GRÁFICA 56), sin que se llegasen a encontrar diferencias estadísticamente significativas ($p=0,052$).



GRÁFICA 55: Frecuencia de hospitalización en los primeros dos años en la cohorte no expuesta.



GRÁFICA 56: Frecuencia de hospitalización en los primeros dos años en la cohorte expuesta.

La edad en el primer ingreso presentó una mediana de 0 meses (P25: 0, P75: 3.5) en PT y en la de RNT de 6,5 meses (P25: 3, P75: 17), encontrando diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

En cuanto al número de días de hospitalización en los PT se obtuvo una mediana de 0 días (mínimo 0, máximo 15) y en la de RNT de 0 días (mínimo 0, máximo 12), sin que se llegase a obtener diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,056$). La estancia media durante los ingresos hospitalarios en los primeros dos años de vida fue de 7,3 días en la cohorte expuesta y de 10,45 días en la cohorte no expuesta.

Los diagnósticos más frecuentes al ingreso en la cohorte de PT fueron: gastroenteritis aguda ($n = 7$), bronquiolitis/bronquitis ($n = 5$), infecciones respiratorias altas/viriasis ($n = 3$), IPLV ($n = 2$), crisis febriles ($n = 2$), cirugías programadas ($n = 3$).

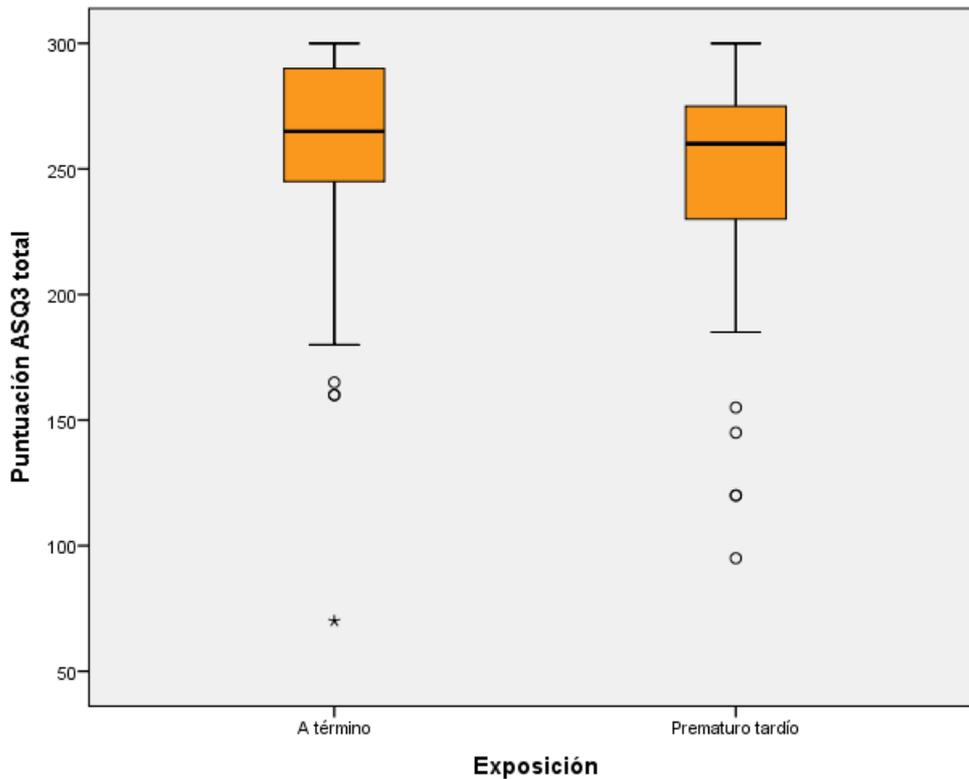
En la cohorte no expuesta el 6% de los niños ($n = 6$) tienen un diagnóstico a los dos años de edad de trastorno del neurodesarrollo. En la cohorte expuesta el 19,4% de los niños ($n = 13$) también tienen este trastorno, siendo los diagnósticos más frecuentes en este grupo los relacionados con trastornos del lenguaje con un 12,1% de los PT (retraso simple del lenguaje o trastorno específico del lenguaje) ($n = 8$), seguidos por el retraso motor simple

4,5% (n=3) y trastorno generalizado del desarrollo 3% (n=2). Al analizar la muestra total en función del diagnóstico de trastorno del neurodesarrollo según estuviesen expuestos o no, se obtuvieron diferencias que fueron estadísticamente significativas ($p=0,008$).

Al evaluar la muestra de PT no había diferencias estadísticamente significativas ($p=0,659$) al analizar el diagnóstico de trastorno del neurodesarrollo por semanas de edad gestacional (16,7% a las 34 semanas (n=2), el 25% a las 35 (n=5) y el 15,2% a las 36 semanas (n=5)). El riesgo relativo de exposición frente a discapacidad es 3.23 (IC 95%: 1.29 a 8.1).

3. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE TRASTORNOS DEL DESARROLLO PSICOMOTOR

Al analizar la puntuación global del test ASQ3, que se obtiene de la suma de las puntuaciones en las cinco áreas, en relación con la exposición, la mediana de puntuación en la población total fue de 260,0 (235,0 a 285,0), en los RNT de 265,0 (242,5 a 290,0) y en los PT de 260,0 (230,0 a 260,0). (GRÁFICA 57) No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,488$). Asumiendo que la distribución fuese normal y haciendo la comparación de media tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,158$).



GRÁFICA 57: Diagrama de cajas. Diferencia de medianas en la puntuación global ASQ3 en relación con exposición.

Cuando se estudió la puntuación del test en cada área de evaluación en relación con la exposición, se obtuvieron los siguientes resultados:

- En el área de comunicación se obtuvo una mediana de puntuación en la población total de 60,0 (50,0 a 60,0). Siendo en los RNT de 60,0 (55,0 a 60,0) y en los prematuros de 57,5 (43,75 a 60,0). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,091$).
- En el área motora gruesa se obtuvo una mediana de puntuación en la población total de 60,0 (50,0 a 60,0). Siendo en los RNT de 60,0 (52,5 a 60,0) y en los prematuros de 60,0 (50,0 a 60,0). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,427$).
- En el área motora fina se halló una media de puntuación en la población total de 48,6 (9,0 DS). Siendo en los RNT de 49,2 (9,0 DS) y en los prematuros de 47,7 (8,9 DS). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,315$).
- En el área de resolución de problemas se obtuvo una media de puntuación en la población total de 47,3 (11,24 DS). Siendo en los RNT de 48,0 (10,4 DS) y en los

prematurados de 46,1 (12,5 DS). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,291$).

- En el área de comunicación se encontró una mediana de puntuación en la población total de 55,0 (50,0 a 60,0). Siendo en los RNT de 55,0 (50,0 a 60,0) y en los prematurados de 55,0 (48,75 a 276,3). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,180$).

Al analizar la valoración normal o anormal del test ASQ3 en cada área de evaluación, según los puntos de corte que ofrece el manual del ASQ3, en relación con la exposición, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las áreas. (TABLA 37)

Área	PT	RNT	Significación
Comunicación	13,6%	9,9	$p=0,457$
Motora gruesa	6,1	5,0	$p=0,741$
Motora fina	13,6	9,9	$p=0,457$
Resolución de problemas	10,6	3	$p=0,052$
Socio-individual	7,6	2,0	$p=0,114$

TABLA 37: Porcentajes en cada área de puntuación por debajo del punto de corte del test

Al analizar, en relación con la exposición, la puntuación global del test ASQ3 considerándola normal o anormal según el punto de corte de 188 puntos que ofrece el estudio de Kerstjens de 2015,²⁰¹ se obtuvo un 9,1% de puntuaciones anormales en PT frente a un 5,9% en RNT, y tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,543$).

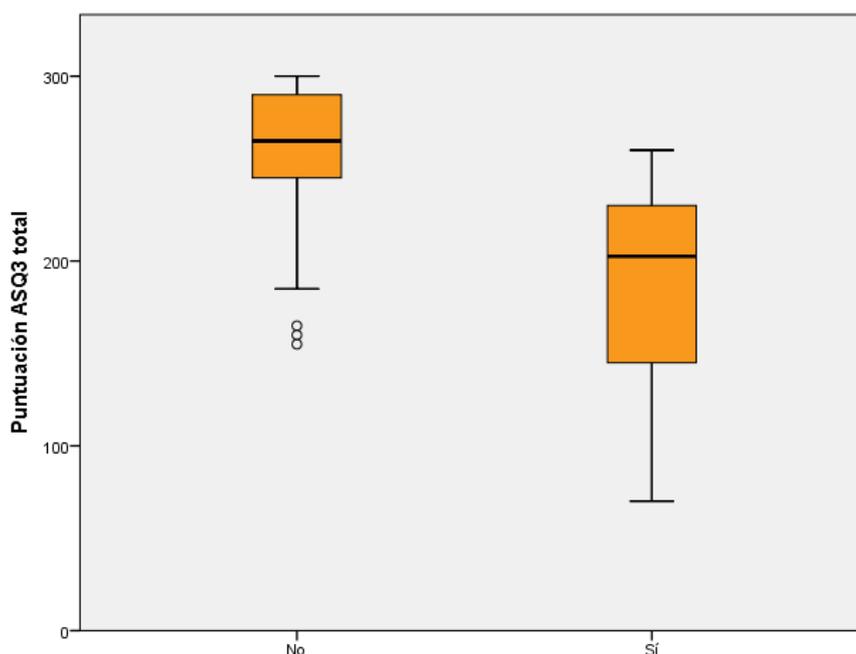
Al valorar la influencia de ser PT sobre la puntuación total del ASQ3, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizarlo de manera aislada ni ajustándolo al resto de variables que fueron significativas en el análisis univariable mediante regresión lineal multivariable. (TABLA 38).

Tras hacer el estudio de regresión lineal múltiple con objetivo descriptivo, se obtuvo que las variables que influían en la puntuación total del ASQ3 eran: embarazo múltiple con -28,3 puntos (IC95%: -46,7 a -9,9; p=0.003), antecedente gestacional de preeclampsia con -35,6 puntos (IC95%: -59,4 a -11,9; p=0.003), y el sexo femenino con 13,6 puntos (IC95%: 1,5 a 25,8; p=0.028).

Tipo de modelo	Coefficiente B	IC 95%	Significación
Sin ajustar	-10,3	-23,2 a 2,6	p=0,117
Ajustada *	7,6	-12,6 a 27,9	p=0,458

TABLA 38: * Ajustada por sexo, preeclampsia y tipo de gestación (patológica/normal)

Se evaluó también la puntuación global del test ASQ3 en relación con la variable trastorno del neurodesarrollo y se obtuvo una media de diferencia de 76,04 puntos (IC 95%: 48,12 a 103,95) en la puntuación entre PT y RNT, con una asociación estadísticamente significativa (p=0,008). (GRÁFICA 58)



GRÁFICA 58: Diagrama de cajas. Diferencia de medias en la puntuación global ASQ3 en relación con trastorno en el neurodesarrollo.

Se estudió la puntuación total del test, en la cohorte expuesta, en relación con la EG al nacimiento, y aunque no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,442$), se advirtió una tendencia lineal ascendente (34 semanas: media de 236,25 (49,87 DS), 35 semanas: 241,30 (54,54 DS), 36 semanas: 257,06 (33,47 DS)).

Se analizó la puntuación en cada área de evaluación del test, en la cohorte expuesta, en relación con cada semana de EG, encontrándose diferencias en el área de resolución de problemas entre los PT de 34 semanas (39,6 (13,6)) y los PT de 35 (44,0 (13,4)) y 36 semanas (49,7 (10,4)) con una asociación estadísticamente significativa ($p=0,033$).

Se estudió en la cohorte expuesta la normalidad o no de cada área del test ASQ en relación a las semanas de EG, y se encontró en la puntuación en el área socio-individual diferencias estadísticamente significativas ($p=0,043$). En el resto de las áreas no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. (TABLA 39)

Área alterada	34 semanas	35 semanas	36 semanas	Significación
Comunicación	2 (16,7%)	4 (20,0%)	3 (9,1%)	$p=0,512$
Motora gruesa	2 (16,7%)	2 (10,0%)	0 (0,0%)	$p=0,083$
Motora fina	2 (16,7%)	1 (5,0%)	6 (18,2%)	$p=0,384$
Resolución de problemas	3 (25,0%)	2 (10,0%)	2 (6,1%)	$p=0,192$
Socio-individual	0 (0,0%)	4 (20,0%)	3 (3,0%)	$p=0,043^*$

TABLA 39: Análisis de asociación de la normalidad o no de las áreas del ASQ3 en relación con las semanas de EG. * diferencia estadísticamente significativa

De esta misma manera, en la cohorte expuesta también se estudió la normalidad o no de cada área de evaluación del test en relación con las semanas de EG frente a la cohorte no expuesta, encontrándose diferencias estadísticamente significativas únicamente entre los PT de 34 semanas y los RNT en el área de resolución de problemas y entre los PT de 35 semanas y los RNT en el área socio-individual. (TABLA 40)

Área alterada	34 sem	RNT	35 sem	RNT	36 sem	RNT
Comunicación	16,7%	10,0%	20,0%	10,0%	9,1%	10,0%
Motora gruesa	16,7%	5,0%	10,0%	5,0%	0,0%	5,0%
Motora fina	16,7%	10,0%	5,0%	10,0%	18,2%	10,0%
Resolución de problemas	25,0%	3,0%*	10,0%	3,0%	6,1%	3,0%
Socio-individual	0,0%	2,0%	20,0%	2,0%**	3,0%	2,0%

TABLA 40: Porcentajes de alteración en cada área de evaluación del test ASQ3 por semanas de EG.

*Con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,007$).

**Con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,016$).

Por último, también se estudió la puntuación en cada área de evaluación del test en relación con cada semana de EG frente a la cohorte no expuesta, encontrándose diferencias estadísticamente significativas únicamente entre los PT de 34 semanas y los RNT en el área de motricidad fina y de resolución de problemas, y entre los PT de 35 semanas y los RNT en el área de comunicación. (TABLA 41)

Área	34 sem	RNT	35 sem	RNT	36 sem	RNT
Comunicación	60,0 (55,0 a 60,0)	60,0 (55,0 a 60,0)	60,0 (32,5 a 60,0)	60,0 * (55,0 a 60,0)	60,0 (48,8 a 60,0)	60,0 (55,0 a 60,0)
Motora gruesa	55,0 (50,0 a 60,0)	60,0 (51,3 a 60,0)	60,0 (55,0 a 60,0)	60,0 (51,3 a 60,0)	60,0 (50,0 a 60,0)	60,0 (51,3 a 60,0)
Motora fina	48,3 (7,7)	49,1** (90)	52,5 (45,0 a 55,0)	50,0 (45,0 a 55,0)	50,0 (43,8 a 55,0)	50,0 (45,0 a 55,0)
Resolución de problemas	39,6 (13,6)	48,0 *** (10,4)	45,0 (35,0 a 55,0)	50,0 (40,0 a 55,0)	52,5 (43,8 a 60,0)	50,0 (40,0 a 55,0)
Socio-individual	50,0 (45,0 a 58,8)	55,0 (50,0 a 60,0)	55,0 (42,5 a 60,0)	55,0 (50,0 a 60,0)	55,0 (50,0 a 60,0)	55,0 (50,0 a 60,0)

TABLA 41: Diferencia de medianas de puntuación de cada área de evaluación del test ASQ3 por semanas de EG.

*Con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,015$).

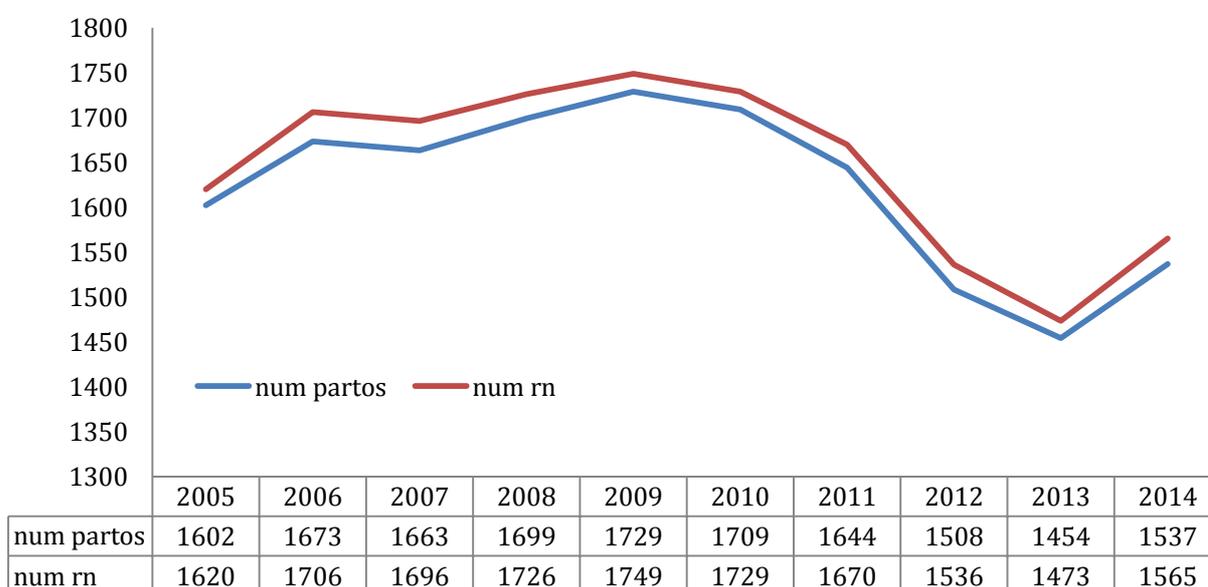
** Diferencia de medias de 5,3 (-0,066 a 10,7).

*** Diferencia de medias de 8,4 (1,9 a 14,9), con asociación estadísticamente significativa ($p=0,012$).

CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN

CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN

La natalidad en el área de salud de Mérida ha sufrido una tendencia ascendente durante la primera década del siglo XXI (con un máximo de 1729 partos en el año 2009), que se ha seguido, coincidiendo con la crisis financiera, de un descenso del 10,5% en el número de partos anuales desde el año 2009 al año 2014, con su mínimo en 2013 (1454 partos anuales). En el año 2014 se ha registrado un repunte en la natalidad. (GRÁFICA 58)



GRÁFICA 59: Evolución de la natalidad en el área de salud de Mérida en la última década.

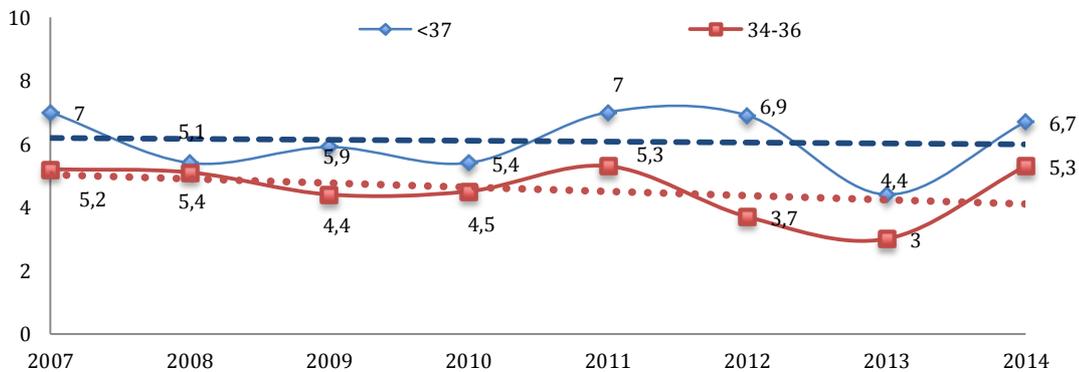
Máximo en 2009 con 1729 partos anuales
 Mínimo en 2013 con 1454 partos anuales
 Media en los últimos 10 años: 1617 partos anuales

En estos últimos diez años la prematuridad total en el área estudiada ha sido del 6,5%, y de 0,9% para menores de 32 semanas de EG. Del total de menores de 32 semanas el porcentaje de RN menores de 28 semanas ha sido del 30%.

En este mismo periodo la tasa de prematuridad tardía ha sido del 4,56%, representando el 72,6% de todos los prematuros. Los datos de las áreas de salud más próximas a la nuestra

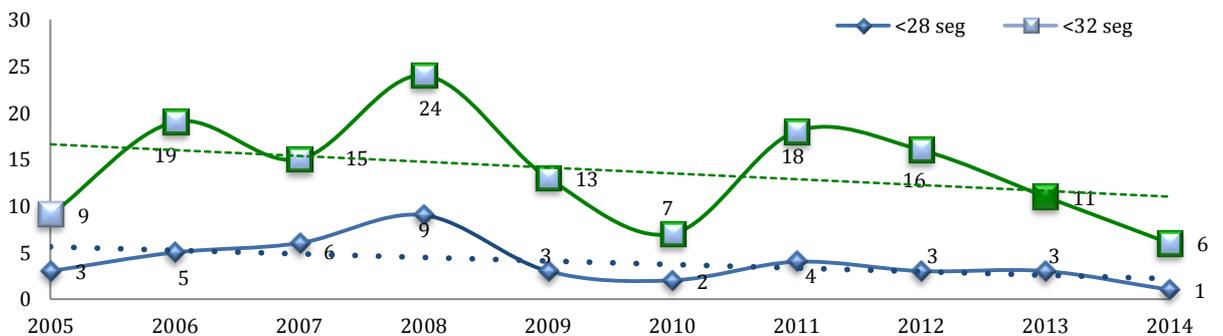
son algo mayores, siendo los PT el 5,22% (n=289) de todos los RN vivos de las maternidades de los hospitales de Cáceres, Don Benito, Navalmoral de la Mata y Plasencia (5529 RN, dato correspondiente al año 2012).

En este contexto de descenso de natalidad vivido en los últimos años, el número absoluto de PT también ha descendido de una manera proporcional, siendo el porcentaje de PT del total de RN un valor relativamente estable durante la última década al igual que el porcentaje de prematuridad total (<37 semanas de EG) que se ha mantenido alrededor del 6,2% ($\pm 0,8\%$) desde el año 2007 al año 2014 (GRÁFICA 59).



GRÁFICA 60: Evolución de los porcentajes de prematuridad y prematuridad tardía en el área de salud de Mérida

Sin embargo el número anual de partos de menos de 32 semanas de EG en la última década ha presentado una tendencia lineal ligeramente descendente, por lo que es probable que la tasa total de prematuridad se haya mantenido a costa de los prematuros de más de 32 semanas de edad gestacional, donde se incluyen a los PT. (GRÁFICA 60)



GRÁFICA 61: Tendencia del número de partos de menores de 32 y de menores de 28 semanas de edad gestacional.

En la muestra de PT estudiada, comprendida por 249 niños nacidos entre la semana 34 y la semana 36 de gestación, la distribución por semanas fue similar a la de otras series publicadas. El porcentaje de sexo varón en PT fue mayor que el encontrado entre el total de RN del mismo período (57% en la población de PT vs 50,8% en el total de RN). Esta diferencia fue estadísticamente significativa entre los PT y los RNT de la muestra total estudiada.

El 8,4% de los embarazos de PT fueron logrados mediante técnicas de fecundación in vitro, y aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con la cohorte no expuesta, sí llama la atención la diferencia con respecto al porcentaje de embarazos que en la población general se deben a técnicas de reproducción asistida que es del 1-4%.²⁰²

El 30,5% de los embarazos de PT fueron múltiples, y además de encontrar diferencias significativas con la cohorte no expuesta, se consideró este dato muy elevado cuando se compara con el porcentaje de embarazos múltiples en el total de los partos durante ese mismo periodo que fue del 1,75%, valor similar a la incidencia en España de gestaciones gemelares, que es del 1,6%.²⁰³ Esta diferencia se pronuncia aún más, cuando se tuvo en cuenta exclusivamente a los RNT del total de partos, de los cuales solo el 1,4% fueron embarazos gemelares. Esta elevada tasa de embarazos gemelares tiene importancia tanto en el origen como en las consecuencias de la prematuridad tardía. Como se ha comentado en la introducción, el embarazo gemelar es uno de los motivos de inicio del parto en PT, a esto se suma que la indicación de finalización de la gestación siguiendo criterios no basados en la evidencia ocurre con más frecuencia en los embarazos múltiples que en los embarazos de un solo feto. La patología neonatal tanto respiratoria como no respiratoria ocurre con más frecuencia entre los PT gemelares que en los RNT gemelares, con un RR de 13,7 (IC 95% 1,8 a 101,8) y de 5,5 (IC 95% 1,1 a 27,6) respectivamente en la cohorte de Shamshiraz publicada de 2014.³⁴

La edad media de la madre en el momento del parto de los PT fue de 32,01 años, edad superior a la media de edad de las primíparas en España que fue de 30 años durante los años 2011-2014. Sin embargo coincide con la media de edad de la madre en cualquier parto, que es de 32 años.²⁰⁴ Quizás no se hallan encontrado diferencias con la cohorte no expuesta debido a que en nuestro estudio no se tuvo en cuenta cual era el número de partos de las madres.

La incidencia de embarazo de edad avanzada fue del 28%, superior a la incidencia en la población general que está en el 23,66%,²⁰⁵ con el consiguiente aumento del riesgo de

presentar patología gestacional y maternas crónicas, que fue del 66,3% y del 20,5% respectivamente, con diferencias estadísticamente significativas al comparar ambas cohortes.

La incidencia de patología materna previa al embarazo, aunque mayor entre los PT, fue discretamente inferior a la encontrada en otras series (29%), coincidiendo en que la patología endocrinológica es la que se recoge con mayor frecuencia.²⁰⁶ La tasa de morbilidad en los PT aumenta cuando se añaden factores de patología materna como hipertensión, diabetes, hemorragia preparto, enfermedad pulmonar crónica o aguda, infección materna o enfermedad cardíaca o renal.

En cuanto a la gestación considerada como patológica, había una asociación estadísticamente significativa entre esta clasificación y el ser PT, con una tendencia lineal decreciente al estudiarlo por semanas de edad gestacional en la cohorte expuesta.

La patología gestacional más frecuente coincide con la descrita en otras series. Tomando especial consideración la preeclampsia y el crecimiento intrauterino retardado donde se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre las dos cohortes, con una tendencia lineal decreciente a medida que se sumaban semanas de EG. Esto tiene mayor importancia si se tiene en cuenta que ambos antecedentes se han relacionado con un mayor riesgo de morbilidad neonatal, particularmente intensificado cuando el niño está expuesto prenatalmente a hipertensión crónica, patología que se constata con una elevada frecuencia en la población de PT estudiada (síndrome hipertensivo durante la gestación: 9,6%).^{92,207}

Presentaban el antecedente de haber tenido hijos previos prematuros el 8,4% de las madres, similar a lo encontrado en la serie de Trilla y col. donde encontraron diferencias estadísticamente significativas al compararlos con RNT.²⁰⁶ Habían recibido profilaxis con corticoides prenatales el 25,5% de las gestaciones, similar a otras series.²⁰⁸

La madre se declaraba fumadora durante la gestación tan solo en el 8,4% de los casos (n=21), dato llamativamente bajo si tenemos en cuenta que según la OMS el porcentaje de mujeres embarazadas que fuman es del 20% en los países desarrollados, por lo que consideramos que se pueden estar infradetectedo los casos de tabaquismo durante la gestación, probablemente por no investigarlo de manera activa.

Llama la atención que, de los problemas sociales que se declaraban en la muestra total estudiada, el 94,1% de ellos eran PT, ya que el estatus socioeconómico se considera un factor de riesgo independiente para presentar morbilidad neonatal.²⁸

En los PT el 60% de los nacimientos se consideran no espontáneos en publicaciones previas. Existe un importante debate sobre la necesidad de realizar cesáreas electivas o inducciones para finalizar el parto con el objetivo de prevenir la mortalidad fetal y materna, frente a la pérdida de sensibilidad por parte de los obstetras al riesgo de morbilidad y mortalidad que presentan los PT, tratándolos como RNT, programando o permitiendo nacimientos antes de tiempo sin estar estrictamente indicado.³⁶ En concreto, y teniendo en cuenta que la vía de elección del parto en los PT con presentación cefálica es la vía vaginal, llama enormemente la atención el elevado porcentaje de nacimientos por cesárea en la cohorte expuesta, sobre todo cuando se comprobó que el 43,9% de las cesáreas eran programadas y hasta el 11,1% se consideró que se realizaban por motivos no conocidos o injustificados. La tasa de cesáreas para el total de partos en el mismo periodo fue del 24,5%, valor significativamente menor que el que presentó el grupo de PT estudiado (51,8%).

El número de partos que se habían iniciado debido a una inducción fue muy elevado en el grupo de PT, al igual que publica Murphy en 2009.³² Este dato es más significativo aun cuando se analizaron los motivos de la inducción, ya hasta en el 25% de los casos no se debían ni a causa fetal ni a causa materna.

Estos hechos quedaban reflejados a la hora de consignar la causa de la prematuridad, donde en un 37,1% de los casos no se encuentra causa conocida y en el 1,5% se reconoce como injustificada. Al analizarlo por semanas de EG no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas cohortes en relación a los motivos de prematuridad. Sin embargo, se detectó que los únicos casos catalogados como de prematuridad injustificada se encontraban en el grupo de las 36 semanas. Este hallazgo parece concordar con la tendencia a banalizar la prematuridad tardía, sobre todo en la semana 36 y, en parte también, en la semana 35 de edad gestacional.

Aunque en publicaciones anteriores se pone de manifiesto una mayor necesidad de asistencia en el parto⁷, con más necesidad de reanimación y puntuaciones menores en el test de Apgar, en el estudio fueron pocos los RN que precisaron reanimación en ambas cohortes, no encontrando diferencias significativas entre ambas muestras.

Es bien conocido que la edad gestacional es el factor de riesgo dominante a la hora de evaluar el riesgo de que aparezca patología durante el periodo neonatal, pero hay otros factores que también tienen mucho peso y deben ser tenidos en cuenta. Entre ellos destaca: nacer pequeño para la edad gestacional, las gestaciones múltiples, la falta de

administración de corticoides prenatales y nacer por cesárea urgente.⁴⁰ Se comprobó que todos estos factores de riesgo están también presentes de forma elevada en la muestra de PT estudiada (gestaciones múltiples 30,5%, falta de administración de corticoides prenatales 72,0% y nacer por cesárea urgente 58,9%).

Como era de esperar, se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al peso al nacimiento, aunque no se encontraron diferencias en el número de niños que estaban por debajo del percentil 3 de peso al nacimiento. Nos parece importante resaltar la diferencia estadísticamente significativa en la media de percentiles de peso al nacimiento que se hallaron entre ambas cohortes, siendo inferiores en la cohorte expuesta.⁴⁰

La mayor incidencia de ingresos en la unidad de neonatología o en la UCI neonatal encontrada en la muestra de PT al ser comparados con los RNT, en ambos casos con una tendencia lineal decreciente con el aumento de la edad gestacional, concuerda con lo ya publicado anteriormente por otros autores.^{5,10,60} Este porcentaje está justificado a las 34 semanas ya que la política de nuestra unidad recomienda el ingreso en neonatología por el alto riesgo de presentar complicaciones perinatales, sin embargo los elevados porcentajes de ingreso se mantienen a las 35 y 36 semanas de edad gestacional. El mayor número de ingresos y la estancia media más prolongada en el periodo neonatal, pone de manifiesto la mayor vulnerabilidad de estos recién nacidos PT al ser comparados con la cohorte no expuesta.

De entre los diagnósticos al alta destacan la ictericia, la hipoglucemia y dificultades en la alimentación por su frecuencia, siendo la hipoglucemia uno de los diagnósticos al alta hasta en el 27,5% de los prematuros de 34 semanas de edad gestacional. Estos porcentajes son coincidentes con los publicados en otras series.⁶⁰

Sobre los procedimientos requeridos en el periodo postnatal inmediato, merece la pena destacar el 3,2% de PT que necesitaron ventilación mecánica (CPAP 2,4%, ventilación mecánica invasiva 0,8%) y oxigenoterapia (3,2%), de acuerdo con los descrito por Escobar¹²⁰ y McIntire¹⁰. Sin embargo, a pesar del elevado número de pacientes que presentaron ictericia neonatal como diagnóstico al alta (21,2%) solo el 2% precisaron fototerapia, por lo que es posible que la mayoría de estas ictericias fuesen leves. Este probable elevado alto porcentaje de ictericias leves puede ser un riesgo a la hora de desensibilizar a los profesionales ante la ictericia del PT, ya que se debe estar alerta por el riesgo de mayor afectación neurológica con niveles más bajos de bilirrubina que los RNT.⁴⁶

Se sabe que los PT tienen mayor probabilidad de ser sometidos a la realización de exploraciones complementarias para descartar infección y de recibir tratamiento antibiótico intravenoso,^{60,209} circunstancia que queda reflejada en la muestra estudiada por el elevado porcentaje de niños que requirieron antibioterapia (4%) y punciones venosas para extracción de analíticas (32,5%). Esto podría justificarse en parte por la diferencia estadísticamente significativa hallada entre las dos cohortes en un factor de riesgo de infección como es presentar más de 18 horas de bolsa rota en el momento del parto. Por este motivo, es necesario en más ocasiones la extracción de sangre o la necesidad de iniciar tratamiento profiláctico antibiótico por sospecha de infección.

A pesar de que se ha descrito una mayor mortalidad en la población de PT, no hubo ningún caso de exitus en la muestra estudiada que pueda sustentar esta afirmación, como tampoco se encontró en la serie de Rojas y col.⁷⁴⁰

Es muy importante destacar la baja tasa de lactancia materna exclusiva conseguida al alta. Así, observamos un elevado aporte de lactancia artificial entre los PT, que concuerda con el frecuente diagnóstico de dificultad para la alimentación que encontramos en este grupo y que hace más complicado conseguir una buen agarre y una succión eficaz al pecho materno.⁶⁷

En cuanto a los resultados en el seguimiento en los primeros dos años de vida cabe destacar la mayor tasa de hospitalización entre los PT, aunque sin diferencias estadísticamente significativas cuando lo comparamos con el grupo de RNT. Sin embargo sí se pone de manifiesto que los PT tienden a ingresar a una edad más joven y con estancia media más larga que los RNT. Los diagnósticos que motivaron estos ingresos y que ocurren con más frecuencia en estos dos primeros años de vida coinciden con los descritos previamente en otras series, aunque en la muestra estudiada el diagnóstico más frecuente lo encabeza la patología gastrointestinal.¹²²

La alta tasa de pérdidas, en la mayor parte de las ocasiones, es de causa desconocida. Se trata de pacientes que no acuden a las revisiones programadas sin que el pediatra responsable pueda conocer los motivos que lo motivaron. Es posible que esta alta tasa haya sido debida a la apreciación de los padres, e incluso de sus pediatras de atención primaria, de que su hijo es un niño sano y que no precisa más seguimiento que el que se realiza en las consultas de atención primaria en el contexto del Programa de Salud Infanto-Juvenil. A esto hay que sumar las amplias distancias que en algunos casos separan los domicilios de los

pacientes del hospital de Mérida, donde se realizaba el seguimiento. Esto puede hacer sopesar a los padres los beneficios de completar el seguimiento de un niño que ven sano con la contrapartida de pérdida de tiempo y en ocasiones de gastos generados que les supone cumplir el seguimiento. En este aspecto, se debe puntualizar que los PT deberían seguirse preferiblemente por los pediatras de atención primaria, teniendo en cuenta la necesidad de un seguimiento específico por su mayor riesgo de patología del neurodesarrollo así como por su mayor riesgo de presentar problemas de salud con más riesgo de ingresar que los RNT. Si el seguimiento de estos niños fuese realizado en atención primaria, con un mejor acceso a todos los pacientes, se mejoraría mucho la capacidad de detección de problemas en el neurodesarrollo.

En el análisis de la puntuación del ASQ3 por áreas de estudio, en relación a ser prematuro o no, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, como tampoco se hallaron para la puntuación global del test en relación con la exposición. Sin embargo en este último hay más diferencias a favor de los recién RNT que de los PT, y aunque no lleguen a ser significativas, con el aumento del tamaño muestral sí podrían llegar a serlo. Estos hallazgos son similares a los encontrados por Demestre y col. que tampoco encuentran diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones del ASQ3 entre PT y RNT a los 48 meses de edad.

Es importante señalar en este punto, que en el estudio se han realizado las valoraciones y las hemos puntuado en función de la edad corregida de los pacientes PT. La corrección de la edad en los prematuros, aunque se recomienda en todos los programas y estándares de seguimiento de prematuros, no es una práctica habitual en los estudios de investigación. En el año 2010 Romeo y col. realizaron un estudio donde comparaban puntuaciones de un test de evaluación del neurodesarrollo a las 12 y a los 18 meses de edad en un grupo de PT de bajo riesgo frente a un grupo de RNT. En los resultados encontraron diferencias significativas en las puntuaciones, siendo peores en los niños PT, pero estas diferencias desaparecían cuando se corregía la edad de los pacientes.

Es importante destacar que al cumplir los dos años de vida era más frecuente que los PT presentaran un diagnóstico de trastorno del neurodesarrollo que los niños de la cohorte no expuesta, con un riesgo relativo de exposición frente a trastorno del neurodesarrollo de 3.23 (IC95%: 1.29 a 8.1). Además se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al relacionar la puntuación total del ASQ3 frente el diagnóstico de trastorno del

neurodesarrollo. Ambos hallazgos hacen pensar que los puntos de corte por áreas que ofrece el manual no hacen al test suficientemente sensible para identificar a los niños en riesgo en nuestra población.

Tampoco encontramos la sensibilidad esperada con el punto de corte para la puntuación total establecido en la validación del test frente al test de Bayle que realizaron Kerstjens y col. En este trabajo, realizado en los Países Bajos, hallaron una excelente sensibilidad (100%) y una aceptable especificidad (76%) para el cuestionario a la hora de detectar trastornos del neurodesarrollo en niños prematuros a la edad corregida de dos años, con un valor predictivo negativo del 100%.²⁰¹ Por este motivo pensamos que si obtuviésemos una validación del test en España, con los puntos de corte de una población más similar a la nuestra, podrían cambiar los resultados obtenidos.

Al analizar las puntuaciones en cada área del test por semanas de edad gestacional sólo se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el área socio individual. Por otra parte, se encontraron algunas otras asociaciones estadísticamente significativas al analizar las puntuaciones por áreas en relación con la exposición. Las áreas de desarrollo socio-individual y de resolución de problemas son las que con más frecuencia presentaron puntuaciones por debajo de lo que se considera normal para las semanas 34 y 35. Éstas asociaciones no fueron para las mismas semanas de edad gestacional ni para misma área de una forma coherente, por lo que no podemos darle suficiente valor a estos hallazgos. Se necesitaría una muestra más grande para poder identificar exactamente en qué semanas y en qué áreas hay un mayor riesgo de problemas de neurodesarrollo.

Sin embargo, y aunque no se encontró una asociación estadísticamente significativa, sí que se advierte que las puntuaciones globales en el área de lenguaje son las que más se afectan y en las que hubo más dispersión en ambos grupo, por lo que es posible que la puntuación de corte a esta edad para la valoración del área de lenguaje no esté suficientemente adecuada a la cultura o los hábitos de desarrollo del lenguaje de la población local estudiada.

DEBILIDADES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

- DEBILIDADES DEL ESTUDIO

- El alto número de pérdidas en el seguimiento en la cohorte expuesta es un posible sesgo del estudio. Puede que los niños que hayan cumplido el seguimiento sean aquellos cuyos padres tienen alguna preocupación por su desarrollo. Puede que los más sanos, sin problemas de salud, sean los que hayan abandonado el seguimiento.
- Se desconoce el número de niños de la cohorte no expuesta que rechazaron participar en el estudio rellenando el cuestionario. Un posible sesgo del estudio es que los padres que hayan querido participar sean aquellos que sienten alguna preocupación por el desarrollo psicomotor de sus hijos.
- Los test eran cumplimentados por los padres, por lo que puede haber habido algún problema a la hora de comprender todas las preguntas que se le realizaban, o de todos los términos usados en el documento, ya que el test fue validado al castellano en un país latinoamericano.

- FORTALEZAS

- Base de datos creada específicamente para la recogida de datos de PT, creada y validada por la SENEo.
- En la cohorte expuesta el seguimiento se realiza por neonatólogos expertos en la detección de problemas del neurodesarrollo.
- Los diagnósticos de alteraciones en el neurodesarrollo fueron confirmados por el gabinete de Neuropediatría del Área.

CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES

CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES

- En los últimos años, se ha descrito de manera unánime la tendencia ascendente de prematuridad, soportada de manera fundamental por el aumento de la prematuridad tardía, sin embargo en nuestro estudio no se advirtió esta tendencia, probablemente por el corto periodo de tiempo analizado.
- El mayor porcentaje de antecedentes maternos, patología gestacional y patología neonatal se describe en la serie estudiada de manera similar a lo ya publicado. De los resultados perinatales destacamos el alto porcentaje de madres añosas, de gestaciones múltiples y de gestaciones por técnicas de fecundación in vitro
- El nacimiento por cesárea, motivada por casusas desconocidas o injustificadas, al igual que las inducciones sin un motivo claro, alcanzan valores preocupantes. Es por tanto necesario sensibilizar a nuestros compañeros obstetras para favorecer un cambio de actitud, para que se consideren las semanas de gestación de la 34 a la 36 un periodo no exento de riesgos, evitando la prematuridad tardía siempre que sea posible. Para ello sería interesante el desarrollo de protocolos comunes entre pediatras y obstetras sobre el manejo perinatal de estos niños, buscando un equilibrio entre el riesgo de mortalidad fetal en las gestaciones patológicas y el riesgo que conlleva la prematuridad tardía.
- Se confirma un riesgo elevado de ingreso en el periodo neonatal inmediato de los PT frente a los RNT, y de precisar más procedimientos durante su ingreso.
- Es muy importante resaltar la alta incidencia de hipoglucemia en estos niños, puesto que algunos autores la señalan como el principal inductor de mala evolución neurológica, lo que apoya la actitud de vigilancia de la glucemia en las primeras horas de vida.
- A la vista de la baja tasa de alimentación con lactancia materna al alta, los profesionales dedicados a la atención de estos pacientes nos debemos plantear que el asesoramiento a las madres de los PT debe ser reforzada, y el personal sanitario encargado de la atención de esta población debería ser formado de manera específica en la problemática del PT.
- Los PT ingresan con más frecuencia que los RNT, encontrando una asociación

significativa con el ingreso a una edad menor que los RNT.

- Existe un mayor riesgo de tener un diagnóstico de trastorno del neurodesarrollo durante los dos primeros años de vida en los PT frente a los RNT.
- No hay diferencias estadísticamente significativas entre la valoración del riesgo de trastornos del neurodesarrollo a los 2 años de edad con el test ASQ3 entre los PT y los RNT. Un mayor tamaño de la muestra podría determinar la existencia de diferencias significativas entre las dos cohortes.
- Sería necesario validar el Test ASQ3 para la población española, o determinar que el test de screening tiene suficiente sensibilidad y especificidad para que sea útil para la detección precoz de trastornos del neurodesarrollo en la población española de PT.
- Se deben establecer protocolos de seguimiento de mayor exigencia para detectar precozmente las alteraciones en el desarrollo e iniciar las medidas terapéuticas y/o de soporte más adecuadas. Para ello sería conveniente el uso de métodos fáciles y fiables de cribado por parte de los profesionales responsables del seguimiento. Los pediatras de atención primaria deberían ser los responsables principales de este seguimiento, por lo que sería necesario un proceso de sensibilización de los mismos con el mayor riesgo de problemas en el neurodesarrollo de la población de PT.

Por tanto, con los datos obtenidos, se puede confirmar que en el área de Salud de Mérida los PT son una población de riesgo de presentar complicaciones perinatales, por lo que hay que considerarlos subsidiarios de un manejo inicial cuidadoso y un seguimiento específico por el riesgo de trastornos del neurodesarrollo en los dos primeros años de vida.

ANEXOS

ANEXO 1.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO
PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO:**

**PREMATUROS TARDÍOS: ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO Y VALORACIÓN DEL
DESARROLLO PSICOMOTOR A LOS DOS AÑOS DE VIDA**

Don/Doña con DNI nº
..... como padre/madre/tutor del paciente
....., declaro que el Dr./Dra.
..... me ha explicado que los siguientes datos
obtenidos de la encuesta de desarrollo psicomotor ASQ3 serán utilizados de manera
exclusiva para fines científicos:

- Los datos de serán cuidadosamente tratados siguiendo las recomendaciones de tratamiento de confidencialidad
- Tras la recogida de datos, los registros personales quedan sustituidos por un código identificativo propio del estudio, por lo que en ningún caso serán utilizados los datos personales dentro del estudio.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por lo que doy mi consentimiento, a de de 2014

Firma:

Firma Médico:

Revoco mi consentimiento, sin necesidad de dar motivos de tal decisión:

Nombre y firma:

, a de de 2014

En las siguientes páginas Ud. encontrará una serie de preguntas sobre diferentes actividades que generalmente hacen los niños. Puede ser que su niño/a ya pueda hacer algunas de estas actividades, y que todavía no haya realizado otras. Después de leer cada pregunta, por favor marque la respuesta que indique si su niño/a hace la actividad regularmente, a veces, o todavía no.

Puntos que hay que recordar:

- Asegúrese de intentar cada actividad con su niño/a antes de contestar las preguntas.
- Complete el cuestionario haciendo las actividades con su niño/a como si fueran un juego divertido.
- Asegúrese de que su niño/a haya descansado y comido.
- Por favor, devuelva este cuestionario antes de esta fecha: _____

Notas:

A esta edad, muchos niños no cooperan cuando se les pide hacer cosas. Quizás Ud. tenga que intentar hacer las actividades más de una vez con su niño/a. Si es posible, intente hacer las actividades cuando su niño/a tenga buena disposición. Si su niño/a puede hacer la actividad, pero se niega a hacerla, marque "sí" en la pregunta.

COMUNICACION

	SI	A VECES	TODAVIA NO	
1. Sin enseñarle primero, ¿puede señalar con el dedo el dibujo correcto cuando Ud. le diga, "Enséñame dónde está el gatito", o le pregunta, "¿Dónde está el perro?" (Solamente tiene que identificar un dibujo correctamente.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	___
2. ¿Imita su niña una oración de dos palabras? Por ejemplo, cuando Ud. dice "Mamá juega", "Papá come", o "¿Qué es?", repite ella la misma frase? (Marque "sí" aun si sus palabras sean difíciles de entender.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	___
3. Sin darle pistas señalándole o usando gestos, ¿puede su niño seguir al menos tres de las siguientes instrucciones?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	___
<input type="radio"/> a. "Pon el juguete en la mesa". <input type="radio"/> d. "Busca tu abrigo".				
<input type="radio"/> b. "Cierra la puerta". <input type="radio"/> e. "Dame la mano".				
<input type="radio"/> c. "Tráeme una toalla". <input type="radio"/> f. "Agarra tu libro".				
4. Si Ud. señala un dibujo de una pelota (gatito, vaso, gorro, etc.) y le pregunta a su niña "¿qué es?", ¿puede identificar y nombrar al menos un dibujo?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	___
5. ¿Puede decir dos o tres palabras juntas que representen ideas diferentes, como: "Veo perro", "Mamá llega casa", o "¿Se fue gatito"? (No cuente las combinaciones de palabras que expresen una sola idea como "se acabó", "está bien", y "¿qué es?") Escriba un ejemplo de una combinación de palabras que dice su niño:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	___

COMUNICACION (continuación)

	SI	A VECES	TODAVIA NO	
6. ¿Puede usar correctamente al menos dos palabras como "mi", "yo", "mamá", o "tú"?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
TOTAL EN COMUNICACION				—

MOTORA GRUESA

	SI	A VECES	TODAVIA NO	
1. ¿Su niño puede bajar las escaleras si usted lo lleva de la mano? Puede agarrarse de la pared o de la barandilla también. (Ud. puede hacer esta observación en la tienda, en el parque, o en casa.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
2. Al enseñarle cómo se da una patada a un balón, ¿intenta su niño dar la patada moviendo la pierna hacia adelante o caminando hasta tocar el balón? (Si ya sabe dar una patada al balón, marque "sí" en esta pregunta.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
				
3. ¿Su niño sube o baja al menos dos escalones sin ayuda? Puede agarrarse de la pared o de la barandilla.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
				
4. ¿Su niña corre bien y sabe detenerse sin chocar con las cosas o caerse?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
				
5. ¿Puede saltar su niño, levantando ambos pies del suelo a la vez?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
				
6. Sin apoyarse en ningún objeto, ¿sabe su niño dar una patada a un balón moviendo la pierna hacia atrás y luego hacia adelante?*	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—*
				
TOTAL EN MOTORA GRUESA				—

*Si marcó "sí" o "a veces" en la pregunta 6, marque "sí" en la pregunta 2.

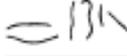
MOTORA FINA

	SI	A VECES	TODAVIA NO	
1. Normalmente, ¿puede su niño meterse la cuchara en la boca sin que se le caiga la comida?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
2. ¿Sabe darle la vuelta a las hojas de un libro sin ayuda? (Tal vez pase más de una hoja a la vez.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
3. ¿Rota (gira) la mano su niña al intentar abrir una puerta, darle cuerda a un jugueta, jugar con un trompo, o poner y quitar una tapa de un frasco?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
4. ¿Su niño prende y apaga interruptores (como el de la luz)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
5. ¿Puede su niña poner siete cubitos o juguetes uno sobre otro sin ayuda? (También puede usar carretes de hilo, cajitas, o juguetes que midan aproximadamente 1 pulgada, o 3 centímetros.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
6. ¿Sabe meter un cordón (o agujeta) por el agujero de objetos pequeños como cuentas de madera, sopa de macarrones o de rueditas, o por los agujeros de los zapatos?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—



TOTAL EN MOTORA FINA —

RESOLUCION DE PROBLEMAS

	SI	A VECES	TODAVIA NO	
1. Después de observarlo/la a Ud. dibujar una línea de arriba a abajo usando una crayola (o pluma o lápiz), ¿su niño intenta dibujar una línea recta en cualquier dirección en la hoja de papel? (Marque "todavía no" si su niño hace rayas o gambatos de un lado para otro.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
	Marque "si"  Marque "todavía no" 			
2. Después de dejar caer una migaja o un Cheerio (cereal de desayuno) en una pequeña botella transparente, ¿pone la botella al revés para sacarlo? (No le muestre cómo hacerla.) (Puede usar una botella de refresco o un biberón.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
3. ¿Su niña juega con objetos imaginándose que son otras cosas? Por ejemplo, ¿se pone un vaso junto a la oreja jugando como si fuera un teléfono? ¿Se pone una caja en la cabeza como si fuera un gorro? ¿Usa un cubito u otro juguete pequeño para revolver la comida?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
4. ¿Guarda su niño las cosas en el sitio apropiado? Por ejemplo, ¿sabe que sus juguetes deben estar en el estante, que su cobija se pone en la cama, y que los platos se ponen en la cocina?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
5. Si quiere algo que no alcanza, ¿busca su niña una silla o una caja para subirse encima y alcanzarlo (por ejemplo, para agarrar un juguete que está en el mostrador de la cocina o para "ayudarlo" en la cocina)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—

RESOLUCION DE PROBLEMAS

(continuación)

6. Mientras su niño lo/la observa, ponga cuatro objetos, como unos cubos o unos carritos, en línea recta. ¿Lo/la intenta imitar poniendo al menos cuatro objetos en línea recta? (También puede usar carretes de hilo, unas cajitas, u otros juguetes.)



SI A VECES TODAVIA NO _____

TOTAL EN RESOLUCION DE PROBLEMAS _____

SOCIO-INDIVIDUAL

1. ¿Sabe su niño beber de un vaso y bajarlo nuevamente sin que se le caiga mucho del contenido?
2. ¿Lo/la imita a Ud. su niña, haciendo las mismas actividades que Ud. hace, por ejemplo limpiar algo que se le ha caído, pasar la aspiradora, afeitarse, o peinarse?
3. ¿Come con un tenedor?
4. Al jugar con un animalito de peluche o con una muñeca, ¿lo mece, le da de comer, le cambia los pañales, lo acuesta, etc.?
5. ¿Su niño empuja un carrito con ruedas, un cochecito de bebé, u otro juguete con ruedas, evitando chocar con las cosas y saliéndose en reversa de un rincón si no puede girar?
6. ¿Su niña se refiere a sí misma diciendo "yo" más que su propio nombre? Por ejemplo, suele decir "yo lo hago" en lugar de "Susana lo hace".

SI A VECES TODAVIA NO _____

TOTAL EN SOCIO-INDIVIDUAL _____

OBSERVACIONES GENERALES

Los padres y proveedores pueden utilizar el espacio después de cada pregunta para hacer comentarios adicionales.

1. ¿Cree Ud. que su niño/a oye bien? Si contesta "no", explique:

SI NO

2. ¿Cree Ud. que su niño/a habla igual que los otros niños de su edad? Si contesta "no", explique:

SI NO

OBSERVACIONES GENERALES (continuación)

3. ¿Puede Ud. entender casi todo lo que dice su niño/a? Si contesta "no", explique: SI NO

4. ¿Cree Ud. que su niño/a camina, corre, y trepa igual que los otros niños de su edad? Si contesta "no", explique: SI NO

5. ¿Tiene algún familiar con historia de sordera o cualquier otro impedimento auditivo? Si contesta "sí", explique: SI NO

6. ¿Tiene Ud. alguna preocupación sobre la visión de su niño/a? Si contesta "sí", explique: SI NO

7. ¿Ha tenido su niño/a algún problema de salud en los últimos meses? Si contesta "sí", explique: SI NO

OBSERVACIONES GENERALES *(continuación)*

8. ¿Tiene alguna preocupación sobre el comportamiento de su niño/a? Si contesta "sí", explique:

 SÍ NO

9. ¿Le preocupa algún aspecto del desarrollo de su niño/a? Si contesta "sí", explique:

 SÍ NO



ASQ-3: Compilación de datos **24 meses** 23 meses 0 días a 25 meses 15 días

Nombre del niño/a: _____ Fecha de hoy: _____

de identificación del niño/a: _____ Fecha de nacimiento: _____

Nombre del programa/proveedor: _____

1. **CALIFIQUE EL CUESTIONARIO Y PASE EL PUNTAJE TOTAL DE CADA SECCION AL GRAFICO DE ABAJO:** Véase ASQ-3 User's Guide para obtener más detalles, incluyendo la manera de ajustar el puntaje si faltan respuestas a algunas preguntas. Califique cada pregunta (SI = 10, A VECES = 5, TODAVIA NO = 0). Sumo los puntos de cada pregunta, anotando el puntaje total en la línea provista al final de cada sección del cuestionario. En el gráfico de abajo, anote el puntaje total de cada sección, y rellene el círculo correspondiente.

Área	Límite	Puntaje Total	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Comunicación	25.17		●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○
Motora gruesa	38.07		●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○
Motora fina	35.16		●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○
Resolución de problemas	29.78		●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○
Socio-individual	31.54		●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○

2. **TRANSFIERA LAS RESPUESTAS DE LA SECCION TITULADA "OBSERVACIONES GENERALES":** Las respuestas escritas en negrita o con mayúsculas requerirán un seguimiento. Véase el capítulo 6 del ASQ-3 User's Guide para obtener información sobre las pautas a seguir.

- | | | | |
|---|-------|--|-------|
| 1. ¿Oye bien?
Comentarios: | SI NO | 6. ¿Preocupaciones sobre la vista?
Comentarios: | SI No |
| 2. ¿Habla como otros niños de su edad?
Comentarios: | SI NO | 7. ¿Hay problemas de salud recientes?
Comentarios: | SI No |
| 3. ¿Ud. entiende lo que dice su niño/a?
Comentarios: | SI NO | 8. ¿Preocupaciones sobre comportamiento?
Comentarios: | SI No |
| 4. ¿Camina, corre, y trepa como otros niños?
Comentarios: | SI NO | 9. ¿Otras preocupaciones?
Comentarios: | SI No |
| 5. Historial: ¿Hay problemas auditivos en la familia?
Comentarios: | SI No | | |

3. **INTERPRETACION DEL PUNTAJE Y RECOMENDACIONES PARA EL SEGUIMIENTO DEL ASQ:** Para determinar el nivel de seguimiento apropiado, hay que tomar en cuenta el Puntaje total de cada sección, las respuestas de la sección titulada "Observaciones generales", y también factores adicionales, tales como considerar si el niño/a tiene oportunidades para practicar las habilidades.

Si el Puntaje total está dentro del área , el puntaje del niño/a está por encima de las expectativas, y el desarrollo del niño/a parece estar bien hasta ahora.

Si el Puntaje total está dentro del área , el puntaje está apenas por encima de las expectativas. Proporcione actividades adicionales para ayudarle al niño/a y vigile su progreso.

Si el Puntaje total está dentro del área , el puntaje está debajo de las expectativas. Quizás se requiera una evaluación adicional más a fondo.

4. **SEGUIMIENTO DEL ASQ:** Marque todos los que apliquen.

- _____ Dar actividades adicionales y reevaluar en _____ meses.
- _____ Compartir los resultados con su médico familiar (primary health care provider).
- _____ Referirlo/la para una evaluación auditiva, visual, o de comportamiento. (Marque con un círculo todos los que apliquen.)
- _____ Referirlo/la a un médico familiar u otra agencia comunitaria (favor de escribir la razón): _____
- _____ Referirlo/la a un programa de intervención temprana/educación especial para niños preescolares para hacer una evaluación adicional.
- _____ No tomar medidas adicionales en este momento.
- _____ Medida adicional (favor de escribirla): _____

5. **OPCIONAL:** Anote las respuestas específicas (S = SI, V = A VECES, N = TODAVIA NO, R = falta esta respuesta).

	1	2	3	4	5	6
Comunicación						
Motora gruesa						
Motora fina						
Resolución de problemas						
Socio-individual						

P102240800

Age & Stage Questionnaire® in Spanish, Third Edition (ASQ-3™ Spanish), Squires & Bricker
© 2009 Paul H. Brookes Publishing Co. All rights reserved. Todos los derechos reservados.

ANEXO 3.

INSTRUCCIONES PARA COMPLETAR EL TEST ASQ3

Estimado compañero, el test **Ages & Stages Questionnaires®** in Spanish, Third Edition (ASQ-3™ Spanish) se trata de una evaluación sencilla del desarrollo psicomotor específica para los 24 meses de edad.

Los niños candidatos a completarla serán aquellos con edad de 20 meses 0 días a 27 meses 30 días, que acudan para el control de los dos años dentro del Programa de Salud Infanto-Juvenil. El único requisito a cumplir es que hayan nacido entre las 37 y las 40 semanas de edad gestacional.

El cuestionario puede ser completado por los padres o por el cuidador habitual del niño, habitualmente se emplearán unos 10 minutos. De manera conjunta con el cuestionario se les facilitará el consentimiento informado correspondiente, que deberán completar y firmar en caso de estar de acuerdo en participar en el estudio.

Esta herramienta está validada, también en su traducción al castellano. La traducción al castellano ha sido realizada en Chile, por lo que algunos de los términos empleados pueden no serles familiares a los padres, aunque el contenido es su conjunto muy sencillo y fácil de entender para cualquier familia.

INTERPRETACIÓN DEL PUNTAJE Y RECOMENDACIONES PARA EL SEGUIMIENTO DEL ASQ: En caso de que estéis interesados en la interpretación del cuestionario se realizará en base a las puntuaciones totales obtenidas en cada sección, de acuerdo a la siguiente tabla:

CALIFIQUE EL CUESTIONARIO Y PASE EL PUNTAJE TOTAL DE CADA SECCION AL GRAFICO DE ABAJO: Véase ASQ-3 User's Guide para obtener más detalles, incluyendo la manera de ajustar el puntaje si faltan respuestas a algunas preguntas. Califique cada pregunta (SI = 10, A VECES = 5, TODAVIA NO = 0). Sume los puntos de cada pregunta, anotando el puntaje total en la línea provista al final de cada sección del cuestionario. En el gráfico de abajo, anote el puntaje total de cada sección, y rellene el círculo correspondiente.

Área	Límite	Puntaje Total	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Comunicación	25.17		●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○
Motora gruesa	38.07		●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○
Motora fina	35.16		●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○
Resolución de problemas	29.78		●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○
Socio-individual	31.54		●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○

Si la puntuación está dentro del área blanca , el puntaje del niño/a está por encima de las expectativas, y el desarrollo del niño/a parece estar bien hasta ahora.

Si la puntuación está dentro del área gris, está apenas por encima de las expectativas. En este caso se podrá valorar ofrecer a los padres recomendaciones de trabajo en casa (página 3 de este documento) y vigilar los resultados.

Si la puntuación está dentro del área negra, está debajo de las expectativas. En este caso quizás se requiera una evaluación adicional más a fondo.

DATOS A RELLENAR POR EL PEDIATRA:

Es necesario completar unos datos mínimos de la historia perinatal que aparecerán en una tabla junto al cuestionario:

Edad gestacional (semanas)				
Sexo	Hombre	Mujer		
Peso al nacimiento (gr)				
Tipo de parto	Eutócico	Fórceps	Ventosa	Cesárea
Reanimación	si	no		
Edad madre parto (años)				
Enfermedad materna				
Control de embarazo	Si	No		
Madre fumadora	Si	No		
FIV	Si	No		
Problemas sociales	Si	No		
Embarazo múltiple	Si	No		
Tipo de gestación	Normal	Patológica		
Patología gestacional				
Procedimientos prenatales				

Es importante que consten la fecha de nacimiento, la fecha en la que se rellena el cuestionario y la persona que rellena el cuestionario.

ANEXO 4.

FICHA A RECOGER POR EL PEDIATRA				
Nombre *				
Sexo*		Hombre	Mujer	
Edad (meses)*				
Edad gestacional al nacimiento (semanas y días)				
Peso al nacimiento (gr)				
Tipo de parto	Eutócico	Fórceps	Ventosa	Cesárea
Reanimación		si	no	
Edad madre parto (años)				
Enfermedad materna				
Control de embarazo		Si	No	
Madre fumadora		Si	No	
FIV		Si	No	
Problemas sociales		Si	No	
Embarazo múltiple		Si	No	
Tipo de gestación		Normal	Patológica	
Patología gestacional				

* RECOGER SOLO EN CASO DE QUE NO CONSTEN EN EL CUESTIONARIO RELLENO POR LO PADRES

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. 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*. 2006;118:1207-14.
2. MacDorman MF, Kirmeyer S. Fetal and perinatal mortality, United States, 2005. *National vital statistics reports*; vol 57 no 8. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2009.
3. Euro-Peristat project with SCPE and Eurocat. European Perinatal Health Report. The health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010. May 2013
4. Langhoff-Roos J, Kesmodel U, Jacobsson B, et al. Spontaneous preterm delivery in primiparous women at low risk in Denmark: Population-based study. *BMJ*. 2006;332:937-9.
5. Guasch XD, Torrent FR, Martínez-Nadal S, Cerén CV, Saco MJ, Castellví PS. Late preterm infants: a population at underestimated risk. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:291-8.
6. Shapiro-Mendoza CK, Lackritz EM. Epidemiology of late and moderate preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17:120-5.
7. Rojas-Feria P, Pavón-Delgado A, Rosso-González M, Losada-Martínez A. Complicaciones a corto plazo de los recién nacidos pretérmino tardíos. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75(3):169-174
8. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371:75-84.
9. Ramachandrappa A, Jain L. Health issues of the late preterm infant. *Pediatr Clin N Am*. 2009;56:565-77.
10. McIntire DD, Leveno KJ. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. *ObstetGynecol*. 2008;111:35-41.
11. Shapiro-Mendoza CK, Lackritz EM. Epidemiology of late and moderate preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17:120-5.
12. Carter MF, Fowler S, Holden A, Xenakis E, Dudley D. The late preterm birth rate and its association with comorbidities in a population-based study. *Am J Perinatol*. 2011;28:703-7.

13. Engle WA, Kominiarek MA. Late Preterm Infants, Early Term Infants, and Timing of Elective Deliveries. *Clin Perinatol* 2008;35:325–341.
14. Fraser AM, Brockert JE, Ward RH. Association of young maternal age with adverse reproductive outcomes. *N Engl J Med* 1995; 332(17):1113-7.
15. Conde-Agudelo A, Belizán JM, Lammers C. Maternal-perinatal morbidity and mortality associated with adolescent pregnancy in Latin America: Cross-sectional study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(2):342-9.
16. Huang L, Sauve R, Birkett N, Fergusson D, van Walraven C. Maternal age and risk of stillbirth: a systematic review. *CMAJ*. 2008;178(2):165-72.
17. Álvarez Silveiras, E et al. Encuesta perinatal de la Sociedad Gallega de Obstetricia y Ginecología 2010-2011. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. 2014;57(2):109–116.
18. Kenny LC, Lavender T, McNamee R, O'Neill SM, Mills T, Khashan AS. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcome: evidence from a large contemporary cohort. *PLoS One* 2013; 8(2): e56583.
19. Yogev Y, Melamed N, Bardin R, Tenenbaum-Gavish K, Ben-Shitrit G, Ben-Haroush A. Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(6):558.e1-7.
20. Carolan MC, Davey MA, Biro M, Kealy M. Very advanced maternal age and morbidity in Victoria, Australia: a population based study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13(1):80.
21. Instituto Nacional De Estadística. [Sitio web]. 2015. Madrid: INE. [Consulta: 1 de octubre de 2015]. Disponible en: <http://www.ine.es/>.
22. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al. Births: Final data for 2010. *Natl Vital Stat Rep* 2012;61:1.
23. Barfield WD, Lee KG. Late preterm Infants. En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Consultado el 03 de octubre de 2014). Última actualización: Feb, 2014.
24. Hogue CJR, Hoffman S, Hatch M. Stress and preterm delivery: a conceptual framework. *Paediatric Perinatal Epidemiol*. 2001;15(Suppl):S136-58.
25. Mozurkewich L, Luke B, Avni M, Wolf FM. Working conditions and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2000;95:623-35.
26. Thompson J, Irgens LM, Rasmussen S, Daltveit Ak. Secular trends in socio-economic

- status and the implications for preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006;20:182-.
27. Smith LK, Draper ES, Manktelow BN, Dorling JS, Field DJ. Socioeconomic inequalities in very preterm birth rates. *Arch Dis Child. Fetal Neonatal Ed* 2007;92:11-4.
 28. Ruth C, Roos N, Hildes-Ripstein E, Brownell M. The influence of gestational age and socioeconomic status on neonatal outcomes in late preterm and early term gestation: a population based study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2012 12:62.
 29. Ramachandrappa A, Jain L. Health issues of the late preterm infant. *Pediatr Clin N Am* 2009;56(3):565-577.
 30. Shapiro-Mendoza CK, Lackritz EM. Epidemiology of late and moderate preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012;17(3):120-5.
 31. Wong AE, Grobman WA. Medically indicated-iatrogenic prematurity. *Clin Perinatol* 2011;38(3):423-39.
 32. Murthy K, Grobman WA, Lee TA, Holl JL. Obstetricians' rising liability insurance premiums and inductions at late preterm gestations. *Med Care* 2009;47:425-30.
 33. Morais M, Mehta C, Murphy K, Shah PS, Giglia L, Smith PA, Bassil K, McDonald SD. How often are late preterm births the result of non-evidence based practices: analysis from a retrospective cohort study at two tertiary referral centres in a nationalised healthcare system. *BJOG* 2013;120(12):1508-14.
 34. Shamshirsaz AA, Ravangard SF, Ozhand A, Haeri S, Shamshirsaz AA, Hussain N et al. Short-Term Neonatal Outcomes in Diamniotic. Twin Pregnancies Delivered after 32 Weeks and Indications of Late Preterm Deliveries. *Am J Perinatol* 2014;31:365-372.
 35. Laughon SK, Reddy UM, Sun L, Zhang J. Precursors for late preterm birth in singleton gestations. *Obstetrics and Gynecology* 2010;116(5):1047-1055.
 36. Gyamfi-Bannerman hon SK, Reddy UM, Sun L, Zhang J. Precursors for late preterm birth in singleton gestations. *Obstetrics and Gynecology* 2010;116(5):1047-1055.
 37. Reddy UM, Ko CW, Raju TN, Willinger M. Delivery indications at late-preterm gestations and infant mortality rates in the United States. *Pediatrics* 2009;124:234-40.
 38. Holland MG, Refuerzo JS, Ramin SM, Saade GR, Blackwell SC. Late preterm birth: how often is it avoidable? *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:404.e1-4.

39. Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Nannini A, Weiss J, and Declercq E. Effect of Late-Preterm Birth and Maternal Medical Conditions on Newborn Morbidity Risk. *Pediatrics* 2008;21:2e223-e232.
40. Dimitriou G, Fouzas S, Georgakis V, et al. Determinants of morbidity in late preterm infants. *Early Hum Dev* 2010;86:587–91.
41. De Almeida MF, Guinsburg R, da Costa JO, et al. Resuscitative procedures at birth in late preterm infants. *J Perinatol* 2007;27:761–5.
42. Machado LC Jr, Passini R Jr, Rosa IR. Late prematurity: a systematic review. *J Pediatr (RioJ)* 2014;90:221-31.
43. Melamed N, Klinger G, Tenenbaum-Gavish K, Herscovici T, Linder N, Hod M, Yogev Y. Short-term neonatal outcome in low-risk, spontaneous, singleton, late preterm deliveries. *Obstet Gynecol* 2009;114(2Pt1):253-60.
44. Adamkin DH. Late preterm infants: severe hyperbilirubinemia and postnatal glucosa homeostasis. *J Perinatol* 2009;29(2):S12-7.
45. Gouyon JB, Iacobelli S, Ferdynus C, Bonsante F. Neonatal problems of late and moderate preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Me.* 2012;17(3):146-52.
46. Watchko JF, Claasen D. Kernicterus in premature infants: current prevalence and relationship to NICHD phototherapy study exchange criteria. *Pediatrics.* 1994;93:996–9.
47. Wallenstein MB, Bhutani VK. Jaundice and Kernicterus in the Moderately Preterm Infant. *Clin Perinatol* 2013;40:679–688.
48. Kuzniewicz MW, Parker SJ, Schnake-Mahl A, Escobar GJ. Hospital Readmissions and Emergency Department Visits in Moderate Preterm, Late Preterm, and Early Term Infants. *Clin Perinatol* 2013;40:753–775.
49. Ginovart G. Inestabilidad térmica, riesgo de hipoglucemia e hiperbilirrubinemia. Módulo 6 Problemática clínica del Prematuro tardío. Máster de Neonatología de la Sociedad Española de Neonatología (ISBN: 978-84-9110-047-8).
50. Garg M, Devaskar SU. Glucose Metabolism in the Late Preterm Infant. *Clin Perinatol* 2006;33:853–870.
51. Sahni R, Polin RA. Physiologic Underpinnings for Clinical Problems in Moderately Preterm and Late Preterm Infants. *Clin Perinatol* 2013;40(4):645-63.
52. Petroff OA, Young RS, Cowan BE, et al. ¹H nuclear magnetic resonance spectroscopy study of neonatal hypoglycemia. *Pediatr Neurol* 1988;4(1):31–4.

53. Barkovich AJ, Ali FA, Rowley HA, et al. Imaging patterns of neonatal hypoglycemia. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19(3):523–8.
54. Horgan MJ. Management of the Late Preterm Infant. Not Quite Ready for Prime Time. *Pediatr Clin N Am* 201;62:439–451.
55. Rozance PJ, Hay W. Hypoglycemia in newborn infants: features associated with adverse outcomes. *Biol Neonate* 2006;90(2):74–86.
56. Sinclair JC, Steer PA. Neonatal hypoglycemia and subsequent neurodevelopment: a critique of follow-up studies. Presented at: CIBA Foundation discussion meeting: Hypoglycemia in Infancy; October 17, 1989; London, England.
57. Adamkin DH, Committee on fetus and newborn. Postnatal glucose homeostasis in late preterm and term infants. *Pediatrics* 2011; 127(3):575-9.
58. Hurtado JA, García M, Calvo MJ, Ginovart G, Jiménez A, Trincado MJ, Demestre X. Recomendaciones para el manejo perinatal y seguimiento del recién nacido prematuro tardío. *An Pediatr (Barc)*. 2014;81:327.e1-327.e7.
59. Lawrence RA, Lawrence RM. *Breastfeeding: A Guide for the Medical Profession* (6th ed). 2006. St Louis: Mosby.
60. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics* 2004;114:372.
61. Schonhaut L, Pérez M, Astudillo J. Prematuros tardíos: un grupo de riesgo de morbilidad a corto y largo plazo. *Rev Chil Pediatr* 2012;83(3):217-223.
62. Radtke JV. The paradox of breastfeeding-associated morbidity among late preterm infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2011;40:9.
63. Academy of Breastfeeding Medicine Clinical Protocol #10: Breastfeeding the Late Preterm Infant.
64. <http://www.bfmed.org/Media/Files/Protocols/Protocol%2010%20Revised%20English%206.11.pdf>.
65. Cooper BM, Holditch-Davis D, Verklan MT, et al. Newborn clinical outcomes of the AWHONN late preterm infant researchbased practice project. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2012;41:774–85.
66. Berseth CL. Gastrointestinal motility in the neonate. *Clin Perinatol* 1996; 23:179–90.
67. Adamkin D. Feeding problems in the late preterm infant. *Clin Perinatol* 2006;33: 831–7.
68. Meier P, Patel AL, Wright K, Engdtrom JL. Management of Breastfeeding During and

- After the Maternity Hospitalization for Late Preterm Infants. *Clin Perinatol* 2013;40:689–705
69. Goyal NK, Attanasio LB, Kozhimannil KB. Hospital Care and Early Breastfeeding Outcomes Among Late Preterm, Early-Term, and Term Infants. *BIRTH* 2014;41:4.
 70. Cleaveland K. Feeding challenges in the late preterm infant. *Neonatal Netw* 2010;29:37-41.
 71. Philips Rm et al. Multidisciplinary guidelines for the care of late preterm infants. *Journal of Perinatology* 2013;33, S5–S22.
 72. Kugelman A, Colin AA. Late preterm infants: near term but still in a critical developmental time period. *Pediatrics* 2013;132(4):741-51.
 73. Bedetta M, Fabiano A, Bressan K, Picone S, Paolillo P. Late-onset neonatal infection caused by group B Streptococcus in late preterm. *Early Hum De.* 2010;87 Suppl:S94-5.
 74. Stocker M, Berger C, McDougall J, Giannoni E; Taskforce for the Swiss Society of Neonatology and the Paediatric Infectious Disease Group of Switzerland. Recommendations for term and late preterm infants at risk for perinatal bacterial infection. *Swiss Med Wkly* 2013;143:w13873.
 75. Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C, Opmeer BC, van Kaam AH, van Wassenaer AG, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:374.e1-9.
 76. Picone S, Aufieri R, Paolillo P. Infection in late preterm infants. *Early Hum Dev* 2014;90 (1):S71-4.
 77. Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, Gregory K, Haberman S, Hoffman M, et al.: Consortium on Safe Labor. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA* 2010;304(4):419-25.
 78. Raju TN. Developmental physiology of late and moderate prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012;17(3):126-31.
 79. Kotecha S, Kotecha SJ. Long term respiratory outcomes of perinatal lung disease. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012;17(2):65-6.
 80. Horn SD, Smout RJ. Effect of prematurity on respiratory syncytial virus hospital resource use and outcomes. *J Pediatr* 2003;143(5):S133-41.
 81. Gunville CF, Sontag MK, Stratton KA, Ranade DJ, Abman SH, Mourani PM. Scope and impact of early and late preterm infants admitted to the PICU with respiratory

- illness. *J Pediatr* 2010;157(2):209-14.e1.
82. Sampalis JS. Morbidity and mortality after RSV-associated hospitalizations among premature Canadian infants. *J Pediatr* 2003; 143(5 Suppl):S150-6.
 83. Holman RC, Shay DK, Curns AT, Lingappa JR, Anderson LJ. Risk factors for bronchiolitis-associated deaths among infants in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(6):483-90.
 84. Mally PV, Bailey S, Hendricks-Muñoz KD. Clinical issues in the management of late preterm infants. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2010;40(9):218-33.
 85. Thermal protection of the newborn: a practical guide. Maternal and newborn health/ safe motherhood unit. Division of reproductive health. World Health Organization 1997.
 86. Kalyoncu Ö, Aygün C, Çetinoğlu E , Küçüködük S. Neonatal morbidity and mortality of late-preterm babies. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2010;23:7
 87. Colin A, McEvoy C, Castile RG. Respiratory morbidity and lung function in preterm infants of 32 to 36 weeks' gestational age. *Pediatrics* 2010;126(1):115–28.
 88. De Luca R, Boulvain M, Irion O, et al. Incidence of early neonatal mortality and morbidity after late-preterm and term cesarean delivery. *Pediatrics* 2009;123(6): e1064–71.
 89. Joshi S, Kotecha S. Lung growth and development. *Early Hum Dev* 2007;83:e789–94.
 90. Jain L, Eaton DC. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol* 2006;30:34.
 91. Boyle J, Boyle E. Born just a few weeks early: does it matter? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98(1):F85-8.
 92. Ghartey K, Coletta J, Lizarraga L, et al. Neonatal respiratory morbidity in the early term delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(4):292.e1-4.
 93. Villar J, Carroli G, Zavaleta N, et al. Maternal and neonatal individual risks and benefits associated with caesarean delivery: multicentre prospective study. *BMJ* 2007;335(7628):1025.
 94. Hansen AK, Wisborg K, Ulbjerg N, et al. Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section: cohort study. *BMJ* 2008; 336(7635):85–7

95. SEGO. Protocolos asistenciales. Corticoides antenatales para acelerar la maduración fetal. 2012.
96. http://www.prosego.com/docs/protocolos/pp_obs_012.pdf
97. Porto AM, Coutinho IC, Correia JB, Amorim MM. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomised clinical trial. *BMJ* 2011;12;342:d1696.
98. Darnall RA, Ariagno RL, Kinney HC. The late preterm infant and the control of breathing, sleep, and brainstem development: a review. *Clin Perinatol* 2006;33(4):883–914.
99. Gouyon, J.B, Vintejoux, A, Sagot P, et al. Neonatal outcome associated with singleton birth at 34-41 weeks of gestation. *Int J Epidemiol.* 2010;39:769–776.
100. Gunville CF, Sontag MK, Stratton KA, et al. Scope and impact of early and late preterm infants admitted to the PICU with respiratory illness. *J Pediatr* 2010;157(2):209–14.e1.
101. Dudell GG, Jain L. Hypoxic respiratory failure in the late preterm infant. *Clin Perinatol* 2006; 33(4):803–30.
102. Ramachandrappa A, Rosenberg E, Wagoner S, et al. Morbidity and mortality in late preterm infants with severe hypoxic respiratory failure on ECMO. *J Pediatr* 2011;159(2): 192–8.e3.
103. Clark RH. The Epidemiology of Respiratory Failure in Neonates Born at an Estimated Gestational Age of 34 Weeks or More. *Journal of Perinatology* 2005; 25:251–257
104. Santos IS, Matijasevich A, Domingues MR, Barros AJD, Victora CG, Barros FC. Late preterm birth is a risk factor for growth faltering in early childhood: a cohort study. *BMC Pediatrics* 2009;9:71.
105. Engle, W.A. Morbidity and mortality in late preterm and early term newborns: A continuum. *Clinics in Perinatology*,2011;38:493-516.
106. Boyle EM, Poulsen G, Field DJ, Kurinczuk JJ, Wolke D, Alfirevic Z, and Quigley MA. Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: population based cohort study. *BMJ* 2012; 344:e896.
107. Goyal NK, Fiks AG, Lorch SA. Persistence of underweight status among late preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166(5):424.
108. Bérard A, Le Tiec M, De Vera MA. Study of the costs and morbidities of late-preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(5):F329-34.

109. Colin A, McEvoy C, Castile RG. Respiratory morbidity and lung function in preterm infants of 32 to 36 weeks' gestational age. *Pediatrics* 2010;126(1):115-28.
110. Resch B, Paes B. Are late preterm infants as susceptible to RSV infection as full term infants? *Early Hum Dev* 2011;87 Suppl 1:S47-9.
111. Gouyon JB, Vintejoux A, Sagot P, Burguet A, Quantin C, Ferdynus C; Burgundy Perinatal Network. Neonatal outcome associated with singleton birth at 34-41 weeks of gestation. *Int J Epidemiol* 2010;39(3):769-76.
112. Friedrich L, Pitrez PM, Stein RT, Goldani M, Tepper R, Jones MH. Growth rate of lung function in healthy preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(12):1269-73.
113. Hoo AF, Dezateux C, Henschen M, Costeloe K, Stocks J. Development of airway function in infancy after preterm delivery. *J Pediatr* 2002;141(5):652-8.
114. Been JV, Lugtenberg MJ, Smets E, van Schayck CP, Kramer BW, Mommers M, et al. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014;11(1):e1001596.
115. Harju M, Keski-Nisula L, Georgiadis L, Räisänen S, Gissler M, Heinonen S. The Burden of Childhood Asthma and Late Preterm and Early Term Births. *J Pediatr* 2014;164(2):295-299.e1
116. Ramanathan R, Corwin MJ, Hunt CE, et al. Cardiorespiratory events recorded on home monitors: comparison of healthy infants with those at increased risk for SIDS. *JAMA* 2001;285(17):2199-207.
117. Malloy MH, Hoffman HJ. Prematurity, sudden infant death syndrome, and age of death. *Pediatrics* 1995;96:464.
118. Corwin MJ. Sudden infant death syndrome: risk factors and risk reduction strategies. Disponible en: <http://www.uptodate.com>. Actualizado por última vez: 8 de enero de 2015.
119. Thompson MW, Hunt CE. Control of breathing: development, apnea of prematurity, apparent life-threatening events, sudden infant death syndrome. In: *Avery's Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn*. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:535-552.
120. Bigger HR, Silvestri JM, Shott S, Weese-Mayer DE. Influence of increased survival in very low birth weight, low birth weight, and normal birth weight infants on the

- incidence of sudden infant death syndrome in the United States: 1985-1991. *J Pediatr* 1998;133:73-8.
121. Carpenter RG, Irgens LM, Blair PS, England PD, Fleming P, Huber J, et al. Sudden unexplained infant death in 20 regions in Europe: case control study. *Lancet* 2004;363: 185-91.
 122. Pharoah PO, Platt MJ. Sudden infant death syndrome in twins and singletons. *Twin Res Hum Genet* 2007; 10: 644-8.
 123. Clark RH, Greene JD. Short-term outcomes of infants born at 35 and 36 weeks gestation: we need to ask more questions. *Semin Perinatol* 2006;30(1):28-33.
 124. McLaurin KK, Hall CB, Jackson EA, et al. Persistence of morbidity and cost differences between late-preterm and term infants during the first year of life. *Pediatrics* 2009;123(2):653-9.
 125. Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Weiss J, Evans S. Risk factors for neonatal morbidity and mortality among "healthy" late preterm newborns. *Semin Perinatol* 2006;30(2):54-60.
 126. Escobar G, Joffe S, Gardner MN, Armstrong MA, Folck BF and Carpenter DM. Rehospitalization in the First Two Weeks After Discharge From the Neonatal Intensive Care Unit. *J. Pediatrics* 1999;104:e2.
 127. Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Weiss J, Kotelchuck M, Barfield W, Evans S, et al. Early discharge among late preterm and term newborns and risk of neonatal morbidity. *Semin Perinatol* 2006;30:61-68.
 128. Escobar GJ, Greene JD, Hulac P, et al. Rehospitalisation after birth hospitalisation: patterns among infants of all gestations. *Arch Dis Child* 2005;90:125-31.
 129. Escobar GJ, Fischer A, Kremers R, et al. Rapid retrieval of neonatal outcomes data: the Kaiser Permanente Neonatal Minimum Data Set. *Qual Manag Health Care* 1997;5:19-33.
 130. Goyal N, Zubizarreta JR, Small DS and Lorc SA. Length of Stay and Readmission Among Late Preterm Infants: An Instrumental Variable Approach. *Hospital Pediatrics* 2013;3;7.
 131. Escobar GJ, Clark RH, Greene JD. Short-term outcomes of infants born at 35 and 36 weeks gestation: we need to ask more questions. *Semin Perinatol* 2006;30(1): 28-33.

132. Ray KN, Lorch SA. Hospitalization of Early Preterm, Late Preterm, and Term Infants During the First Year of Life by Gestational Age. *Hospital Pediatrics* 2013;3:194.
133. Slimings C, Einarsdóttir K, Srinivasjois R, Leonard H. Hospital admissions and gestational age at birth: 18 years of follow up in Western Australia. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2014;28(6):536-44.
134. Jain S, Cheng J. Emergency department visits and rehospitalizations in late preterm infants. *Clin Perinatol* 2006;33:935-45.
135. Petrini JR, Dias T, McCormick MC, Massolo ML, Green NS, Escobar GJ. Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants. *J Pediatr* 2009;154(2):169-76.
136. Kinney HC. The near-term (late preterm) human brain and risk for periventricular leukomalacia: a review. *Semin Perinatol* 2006;30(2):81-8.
137. Munakata S, Okada T, Okahashi A, Yoshikawa K, Usukura Y, Makimoto M, et al. Gray matter volumetric MRI differences latepreterm and term infants. *Brain Dev* 2013;35:10-6.
138. Engle WA. Infants Born Late Preterm: Definition, Physiologic and Metabolic Immaturity, and Outcomes. *Neoreviews* 2009;10:e280.
139. Billiards SS, Pierson CR, Haynes RL, et al. Is the late preterm infant more vulnerable to gray matter injury than the term infant? *Clin Perinatol* 2006;33:915.
140. Haynes RL, Sleeper LA, Volpe JJ, Kinney HC. Neuropathologic studies of the encephalopathy of prematurity in the late preterm infant. *Clin Perinatol* 2013;40(4):702-722.
141. Kerstjens JM, Bocca-Tjeertes IF, de Winter AF, Reijneveld SA, and X Bos AF. Neonatal morbidities and developmental delay in moderately preterm-born children. *Pediatrics* 2012;130:1-8
142. Morse SB, Zheng H, Tang Y, Roth J. Early school-age outcomes of late preterm infants. *Pediatrics* 2009; 123(4):e622-9.
143. Lipkind HS, Slopen ME, Pfeiffer MR, McVeigh KH). School-age outcomes of late preterm infants in New York City. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(3):222.e1-6.
144. Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med* 2008;359:262.
145. Vohr B. Long-term outcomes of moderately preterm, late preterm, and early term infants. *Clin Perinatol* 2013; 40(4):739-751.

146. Darlow BA, Horwood LJ, Wynn-Williams MB, Mogridge N, Austin NC. Admissions of all gestations to a regional neonatal unit versus controls: 2-year outcome. *J Paediatr Child Health* 2009;45(4):187–193.
147. Romeo DM, Di Stefano A, Conversano M, Ricci D, Mazzone D, Romeo MG, et al. Neurodevelopmental outcome at 12 and 18 months in late preterm infants. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14(6):503-7.
148. Baron IS, Erickson K, Ahronovich MD, et al. Visuospatial and verbal fluency relative deficits in 'complicated' late-preterm preschool children. *Early Hum Dev* 2009;85:751–4.
149. Baron IS, Kerns KA, Muller U, et al. Executive functions in extremely low birth weight and late-preterm preschoolers: effects on working memory and response inhibition. *Child Neuropsychol* 2012;18:586–99.
150. Gurka MJ, LoCasale-Crouch J, Blackman JA. Long-term cognition, achievement, socioemotional, and behavioral development of healthy late-preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:525.
151. Hughes A, Greisen G, Arce J-C, Thornton S. Late preterm birth is associated with short-term morbidity but not with adverse neurodevelopmental and physical outcomes at 1 year. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93:109–112.
152. Roth J, Figlio DN, Chen Y, et al. Maternal and infant factors associated with excess kindergarten costs. *Pediatrics* 2004;114:720–8.
153. Stene-Larsen K, Brandlistuen RE, Lang AM, Landolt MA, Latal B, Vollrath ME. Communication impairments in early term and late preterm children: a prospective cohort study following children to age 36 months. *J Pediatr* 2014;165(6):1123-8.
154. Woythaler MA, McCormick MC, Smith VC. Late preterm infants have worse 24-month neurodevelopmental outcomes than term infants. *Pediatrics* 2011;127(3):e622-9.
155. Kerstjens JM, de Winter AF, Bocca-Tjeertes IF, ten Vergert EM, Reijneveld SA, Bos AF. Developmental delay in moderately pretermborn children at school entry. *J Pediatr* 2011;159:92-8.
156. Kerstjens JM, de Winter AF, Bocca-Tjeertes IF, Bos AF, Reijneveld SA. Risk of developmental delay increases exponentially as gestational age of preterm infants decreases: a cohort study at age 4 years. *Dev Med Child Neuro* 2012;54(12):1096–

157. Demestre X, Schonhaut L, Morillas J, Martínez-Nadal S, Vila C., Raspall F, Sala P. Riesgo de déficits en el desarrollo en los prematuros tardíos: evaluación a los 48 meses mediante el Ages & Stages Questionnaires®. *An Pediatr (Barc)* Ahead to print. Aceptado en febrero de 2015.
158. Schonhaut L, Armijo I, Pérez M. Gestational Age and Developmental Risk in Moderately and Late Preterm and Early Term Infants. *Pediatrics* 2015;135:e835.
159. Taige NM, Holzman C, Wang J, Lucia V, Gardiner J, Breslau N. Late-preterm birth and its association with cognitive outcomes at 6 years of age. *Pediatrics* 2010;126(6):1124-31.
160. McGowan JE, Alderdice FA, Holmes VA, Johnston L. Early childhood development of late-preterm infants: a systematic review. *Pediatrics* 2011;127:1111-24.
161. Chyi LJ, Lee HC, Hintz SR, et al. School outcomes of late preterm infants: special needs and challenges for infants born at 32 to 36 weeks gestation. *J Pediatr* 2008;153:25.
162. Williams BL, Dunlop AL, Kramer M, Dever BV, Hogue C, Jain L. Perinatal Origins of First-Grade Academic Failure: Role of Prematurity and Maternal Factors. *Pediatrics* 2013;131:693.
163. Kirkegaard I, Obel C, Hedegaard M, Henriksen TB. Gestational age and birth weight in relation to school performance of 10-year-old children: a follow-up study of children born after 32 completed weeks. *Pediatrics* 2006;118:1600-6.
164. Odd DE, Lingam R, Emond A, Whitelaw A. Movement outcomes of infants born moderate and late preterm. *Acta Pædiatrica* 2013;102:876-882.
165. Gray RF, Indurkha A, McCormick MC. Prevalence, stability, and predictors of clinically significant behavior problems in low birth weight children at 3, 5, and 8 years of age. *Pediatrics* 2004;114(3):736-743
166. Lindström K, Lindblad F, Hjern A. Preterm birth and attention-deficit/hyperactivity disorder in schoolchildren. *Pediatrics* 2011;127(5):858-865
167. Linnet KM, Wisborg K, Agerbo E, et al. Gestational age, birth weight, and the risk of hyperkinetic disorder. *Arch Dis Child* 2006;91(8):655-660.
168. Guy A, Seaton SE, Elaine M, Boyle EM, Draper ES, Field, DJ, Manktelow BN et al. Infants Born Late/Moderately Preterm Are at Increased Risk for a Positive Autism Screen at 2 Years of Age. *J Pediatr* 2015;166:269-75.

169. Buchmayer S, Johansson S, Johansson A, Hultman CM, Sparen P, Cnattingius S. Can association between preterm birth and autism be explained by maternal or neonatal morbidity? *Pediatrics* 2009;124:e817-25.
170. Rogers CE, Lenze SN, Luby JL. Late preterm birth, maternal depression, and risk of preschool psychiatric disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013;52:309-18.
171. Rogers CE, Barch DM, Sylvester CM, Pagliaccio D, Harms MP, Botteron KN, Luby JL. Altered Gray Matter Volume and School Age Anxiety in Children Born Late Preterm. *J Pediatr* 2014;165:928-35.
172. Heinonen K, Eriksson JG, Lahti J, et al. Late preterm birth and neurocognitive performance in late adulthood: a birth cohort study. *Pediatrics* 2015;135:e818-25.
173. Eide MG, Oyen N, Skjaerven R, et al. Associations of birth size, gestational age, and adult size with intellectual performance: evidence from a cohort of Norwegian men. *Pediatr Res* 2007;62:636-42.
174. Ekeus C, Lindstrom K, Lindblad F, et al. Preterm birth, social disadvantage, and cognitive competence in Swedish 18- to 19-year-old men. *Pediatrics* 2010;125:e67-73.
175. Lindstrom K, Lindblad F, Hjern A. Psychiatric morbidity in adolescents and Young adults born preterm: a Swedish national cohort study. *Pediatrics* 2009;123:e47-53.
176. ¹ Harris MN, Voigt RG, Barbaresi WJ, et al. ADHD and learning disabilities in former late preterm infants: a population-based birth cohort. *Pediatrics* 2013; 132:e630.
177. Jong, M. De, Verhoeven, M. Y van Baar, A.L. School outcome, cognitive functioning, and behaviour problems in moderate and late preterm children and adults: A review. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2012;17:163-169.
178. Taylor, H.G. Outcomes of late preterm birth: who is at risk and for what?. *American Journal of Obstetric and Gynecology* 2012;206(3):181-182.
179. Council on Children With Disabilities. Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: an algorithm for developmental surveillance and screening. *Pediatrics* 2006;118(1):405-420.
180. Boyle CA, Cordero JF, Trevathan E. The National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities: past, present and future. *Am J Prev Med* 2012;43(6):655-8.
181. Nordhov SM, Rønning JA, Dahl LB, Ulvund SE, Tunby J, Kaarsen PI. Early

- intervention improves cognitive outcomes for preterm infants: randomized controlled trial. *Pediatrics* 2010;126(5):e1088–94.
182. Nordhov SM, Rønning JA, Ulvund SE, Dahl LB, Kaaresen PI. Early intervention improves behavioral outcomes for preterm infants: randomized controlled trial. *Pediatrics* 2012; 129(1):e9–e16.
183. Winders-Davis D. Cognitive outcomes in school-age children born prematurely. *Neonatal Netw* 2003;22(3):27–38.
184. Bayley Scales of Infant and Toddler Development, third edition. San Antonio, TX,USA: Harcourt Assessment, Inc., 2006.
185. Bayley Scales of Infant Development. 3rd edition: Administration Manual <http://www.pediatricapta.org/events/ACP/2012/handouts/pedsfwdcampbell2/BayleyIII-CK.pdf>.
186. Glascoe FP. Screening for developmental and behavioral problems. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2005;11(3):173–9.
187. Squire J, Twombly E, Bricker D, Potter L. ASQ-3: User’s guide. Baltimore: Paul H. Brookes Publishing.
188. Schonhaut L, Salinas P, Armijo I, Schönstedt M, Álvarez J, Manríquez M. Validación de un Cuestionario Autoadministrado para la Evaluación del Desarrollo Psicomotor. *Rev Chil Pediatr* 2009;80(6):513-519.
189. Limbos MM, Joyce DP. Comparison of the ASQ and PEDS in screening for developmental delay in children presenting for primary care. *J Dev Behav Pediatr* 2011; 32(7):499–511.
190. Woodward BJ, Papile LA, Lowe JR, Laadt VL, Shaffer ML, Montman R, et al. Use of the Ages and Stages Questionnaire and Bayley Scales of Infant Development-II in neurodevelopmental follow-up of extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2011;31(10):641–6.
191. Gollenberg AL, Lynch CD, Jackson LW, McGuinness BM, Msall ME. Concurrent validity of the parent-completed Ages and Stages Questionnaires, 2nd Ed. with the Bayley Scales of Infant Development II in a low-risk sample. *Child Care Health Dev* 2010;36(4):485–490.
192. Flamant C, Branger B, Nguyen The Tich S, de la Rochebrochard E, Savagner C, Berlie I, et al. Parent-completed developmental screening in premature children: a valid tool for follow-up programs. *PLoS One* 2011;6(5):e20004.

193. Schonhaut L, Armijo I, Schonstedt M, Alvarez J, Cordero M. Validity of the ages and stages questionnaires in term and preterm infants. *Pediatrics* 2013;131(5):e1468-74.
194. Van Imhoff DE, Dijk PH, Hulzebos CV: BARTrial study group, Netherlands Neonatal Research Network. Uniform treatment thresholds for hyperbilirubinemia in preterm infants: background and synopsis of a national guideline. *Early Hum Dev* 2011;87(8):521-5.
195. Simard MN, Luu TM, Gosselin J. Concurrent validity of ages and stages questionnaires in preterm infants. *Pediatrics* 2012;130(1):e108-114.
196. Sarmiento-Campos JA, Squires J, Ponte J. Universal developmental screening: preliminary studies in Galicia, Spain. *Early Child Development and Care* 2011;181(4):475-485.
197. Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Davidoff MJ, Petrini JR. Differences in mortality between late-preterm and term singleton infants in the United States, 1995-2002. *J Pediatr* 2007;151:450-456.
198. Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauvé R, Liston R. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. *JAMA* 2000;284:843-849.
199. Mathews TJ, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2007 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep* 2011;59(6):1-30.
200. Araújo BF, Zatti H, Madi JM, Coelho MB, Olmi FB, Canabarro CT. Analysis of neonatal morbidity and mortality in late-preterm newborn infants. *J Pediatr (Rio J)* 2012;88(3):259-66
201. López Martínez A, Mantecón Fernández L, González Álvarez CE, Arias Llorente RP. Consumo de recursos sanitarios en atención primaria de los prematuros tardíos. Estudio caso-control en un centro de salud urbano. *An Pediatr (Barc)* 2015. 2015;83:213-215.
202. Petrou S, Khan K. Economic costs associated with moderate and late preterm birth: primary and secondary evidency. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012 Jun; 17(3):170-8.
203. Kerstjens JM, Nijhuis A, Hulzebos CV, van Imhoff DE, van Wassenaer-Leemhuis AG, van Haastert IC, et al. The Ages and Stages Questionnaire and Neurodevelopmental Impairment in Two-Year-Old Preterm-Born Children. *PLoS ONE* 2015;10(7):e0133087.

204. Protocolos De Medicina Materno-Fetal (Perinatología). Cabero L, Sánchez M. 4ª Edición, Noviembre 2013. Editorial ERGON.
205. Fabre E, Melchor JC, Martínez-Astorquiza T, Perales A. Preguntas clave, respuestas concretas en medicina materno-fetal. Tomo 2. Gestación gemelar y múltiple. Springer Health Care: Madrid; 2013.p.163-72.
206. Instituto Nacional De Estadística. [sitio web]. 2015. Madrid: INE. [Consulta: 1 de octubre de 2015]. Disponible en: <http://www.ine.es/>.
207. Álvarez Silvares, E et al. Encuesta perinatal de la Sociedad Gallega de Obstetricia y Ginecología 2010-2011. *Progresos de Obstetricia y Ginecología* 2014;57(3):109–116.
208. Trilla CC, Medina MC, Ginovart G, Betancourt J, Armengol JA, Calaf J. Maternal risk factors and obstetric complications in late preterm prematurity. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2014;179:105–109.
209. Abramovici D, Friedman S, Mercer B, Audibert F, Kao L, Sibai B. Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: Does the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome matter? *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:221-5.
210. Gázquez Serrano IM, Arroyos Plana A, Díaz Morales O, Herráiz Perea C, Holgueras Bragado A. Corticoterapia prenatal y morbimortalidad del prematuro tardío: estudio prospectivo. *An Pediatr (Barc)* 2014;81(6):374-382.
211. Mussi-Pinhata MM, Rego MA. Immunological peculiarities of extremely preterm infants: a challenge for the prevention of nosocomial sepsis. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81(1 Suppl):S59-68.

