

Universidad Abierta Interamericana

Sede Regional Rosario

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud



Título: “Relación entre factores de riesgo y variables maternos con el nacimiento en pretérmino tardío y resultados neonatales”.

Alumno: Ezaine Ramírez, Leonardo.

Tutor: Dra. Guftafsson, Mónica.

Cotutor: Dr. Ingrassia, Guillermo.

Lugar de realización: Sanatorio de la Mujer, Rosario.

Fecha de presentación: Junio del 2012.

ÍNDICE

1. Resumen.....	2
2. Introducción.....	3
3. Marco teórico.....	7
4. Problema.....	21
5. Objetivos.....	21
6. Material y métodos.....	22
7. Población.....	26
8. Resultados.....	26
9. Discusión.....	36
10. Conclusión.....	39
11. Bibliografía	42

RESUMEN

Los recién nacidos de pretérmino tardío son aquellos niños nacidos entre 34(0/7) a 36(6/7) semanas de gestación. Este grupo, por diferentes razones, su porcentaje está incrementándose en los últimos años y representa el 75% del total de los pretérmino. Son niños relativamente maduros, aunque en ocasiones tienen ciertas dificultades para adaptarse a la vida extrauterina.

En general, necesitan mayores controles, permanecen más tiempo en unidades especiales, se les solicitan más exámenes de laboratorio y se les realizan más procedimientos. Lo habitual es que los problemas sean leves, se resuelven frecuentemente en pocos días, pero dejan una sensación de preocupación en sus padres, no sólo en lo que se refiere a la vida, sino también a probables enfermedades, complicaciones o discapacidades en el futuro.

El objetivo de este estudio transversal observacional retrospectivo (casos- controles), fue conocer la asociación de los nacimientos de los pretérminos tardíos con variables, biológicas, patológicas y antecedentes obstétricos maternos, modo de nacimiento y resultados neonatales.

Se incluyeron 5316 nacimientos ocurridos en el Sanatorio de la Mujer desde el 01/01/2010 y 30/04/2012. La población de pretérmino tardío (casos) fue de 10,8% (N=576) y sus resultados fueron comparados con los recién nacido de término (referencia) (N=4236).

Una serie de variables maternas y neonatales fueron analizadas y se destacaron el grado de asociación entre las mismas en cada uno de los 2 grupos de estudio. Edades maternas mayores de 34 años, antecedentes obstétricos desfavorables, patologías de la madre como ser la hipertensión previa, pre-eclampsia, diabetes, corioamnionitis y rotura prematura de las membranas se asocian significativamente más en el grupo de pretérmino tardío que en el grupo de los nacidos a término. Las cesáreas y la mortalidad neonatal fueron mayores que en los niños de término.

Una mayor integración obstétrica neonatal, podría disminuir la incidencia de los pretérminos tardíos y mejorar los resultados.

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 1972, un parto se considera pretérmino cuando ocurre antes de la semana 37 de gestación. La diferenciación entre parto a término (= 37 semanas de gestación) y pretérmino está justificada por el incremento en la morbilidad y la mortalidad neonatales que supone el parto pretérmino. En diversas revisiones se ha podido observar que los partos pretérmino dan lugar a un 69 – 85% de las muertes neonatales tempranas no causadas por malformaciones fetales.¹

Dado que los prematuros tardíos frecuentemente muestran un tamaño y peso similares a los de algunos recién nacidos a término, ellos pueden ser tratados como niños sanos y con bajo riesgo de morbilidad por parte de padres y profesionales de salud. Esto es un concepto equivocado, pues son neonatos inmaduros en muchas de sus características fisiológicas y metabólicas, y como consecuencia, tienen una mayor probabilidad de presentar complicaciones y muerte durante el período posnatal inmediato². El prematuro tardío, confusamente así apreciado, puede ser admitido a la sala de niños sanos y egresado de manera precoz, con el riesgo consecuente de reingreso³. Hay información consistente en la literatura que evidencia una mayor frecuencia de morbilidad neonatal y un aumento de la mortalidad neonatal e infantil en los neonatos prematuros tardíos en comparación a los niños a término. En el año 2002, la tasa de mortalidad infantil de los prematuros tardíos en EE.UU. triplicó a la de los niños maduros, mientras que la tasa de mortalidad neonatal precoz fue también 4,6 veces más alta⁴.

Con respecto a los factores de riesgo se han descrito numerosas asociaciones sobre características demográficas, sociales y médicas que se dan en las gestantes con parto pretérmino. Dentro de ellos cabe mencionar la edad; ya que una edad inferior a 20 años tiene un mayor riesgo de presentar parto pretérmino. Un peso materno inferior a 55 kg en la semana 20 de gestación también guarda una estrecha relación con el parto pretérmino.²

Las causas de la incidencia creciente de niños prematuros tardíos no están del todo claras. Un factor posible es el aumento progresivo de cesáreas e inducciones, asociado a una tendencia obstétrica a efectuar estas intervenciones a edades gestacionales más tempranas⁵. Otras razones son el empleo sistemático de técnicas diagnósticas fetales que conducen a una mayor intervención médica durante el embarazo⁶, el auge de embarazos múltiples, la epidemia de obesidad en embarazadas que ha generado niños macrosómicos inmaduros y finalmente, la prematuridad relacionada con inducciones y cesáreas fundamentadas en cálculos errados de la edad gestacional^{7,8}. Con respecto a historia reproductiva, en lo que refiere a paridad, se ha encontrado relación tanto con la nuliparidad como con las gestantes con un número de partos igual o superior a 3. Una historia de abortos previos y una historia previa de partos pretérmino es otro factor de riesgo importante. Entre otros factores también podemos mencionar:

- *Clase social baja:* La cual está asociada a otros factores como corta edad de la gestante, bajo peso y hábitos tóxicos como el tabaco.
- *Sangrado vaginal.*
- *Tabaco:* Ha demostrado tener una relación dependiente de la dosis, mientras más fuma la gestante, más riesgo tiene de presentar un parto pretérmino
- *Defectos de placentación:* Comprende los casos de placenta previa o desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta (DPPNI). El 1% de todos los partos presenta el DPPNI, y un 60% de éstos dará como resultado una amenaza de parto pretérmino. La hemorragia anteparto, debida a un DPPNI o a una placenta previa ha sido asociada como el factor de riesgo más alto de parto pretérmino.⁹
- *Infeción intrauterina:* El mecanismo de producción del parto pretérmino se supone que se produce por la liberación de prostaglandinas, citocinas y péptidos vasoactivos originados por macrófagos y leucocitos.
- *Insuficiencia cervical.*
- *Causas inmunológicas.*
- *Traumatismos:* Cualquier traumatismo de importancia que sufra una gestante puede desencadenar una dinámica uterina, probablemente

debido a la secreción por las glándulas suprarrenales de adrenalina y noradrenalina, que pueden actuar sobre la musculatura lisa del útero produciendo contracciones.

- *Anomalías fetales:* Ya que se asocian con frecuencia a la presencia de polihidramnios, puede ser un desencadenante de una amenaza de parto pretérmino.
- *Embarazo múltiple:* Alrededor de un 57% de embarazos gemelares y un 92% finalizan en un parto pretérmino.¹

Estas y otras variables maternas (hipertensión arterial, diabetes, rotura prematura de las membranas y corioamnionitis), de la atención médica y los resultados neonatales son diferentes a la de los nacidos a término (entre 37 y 42 semanas)². Los resultados procedentes de la bibliografía muestran grandes diferencias entre el grupo de estudio (pretérmino tardío) y la referencia (nacidos a término).

Estas se manifiestan durante el período neonatal, en mayor frecuencia de problemas respiratorios, infecciosos y mayor necesidad de reanimación al nacer, lo que genera mayores ingresos en unidades de cuidado intensivo neonatal³. Esto último se traduce en 4 veces mayor estadía hospitalaria, 2,5 veces más rehospitalización⁴ y un costo de internación 10 veces superior⁵. McIntire (2008) encuentra que los pretérminos tardíos tienen 4 veces más dificultades en la alimentación (32% vs 7%), 3 veces más hipoglicemias (16% vs 5%), mayor frecuencia de ictericia (54% vs 38%), más apneas (6% vs 0,9%), la dificultad respiratoria fue 7 veces mayor (29% vs 4%) y mayor inestabilidad térmica que los nacidos a término⁶. La mortalidad neonatal puede ser 4 veces mayor que los nacidos a término⁷ y la infantil 3 veces⁸. Ella es aún mayor cuando existe retardo de crecimiento⁹.

Pero, estas diferencias no sólo se observan en el período neonatal y en el primer año de vida, sino que en ciertos casos pueden manifestarse en la edad escolar debido a alteraciones del comportamiento, discapacidad, hiperactividad, requiriendo muchos de éstos niños educación especial^{10,11}. Estudios publicados recientemente por Talger (2010) encuentra a los 6 años de

vida problemas del comportamiento y bajo cociente intelectual en los pretérminos tardíos y se pregunta si ello se asocia a complicaciones obstétricas, neonatales o ambas combinadas¹². Woythaler (2011) observa que a los 24 meses de vida, los pretérminos tardíos tienen un pobre neurodesarrollo que se manifiesta por retraso mental o psicomotor. Estos resultados justifican la magnitud y frecuencia del problema que se ha incrementado en forma importante en los últimos años¹³.

A pesar de las evidencias publicadas, no hay aún una firme percepción entre pediatras y obstetras del impacto que los prematuros tardíos implican para las tasas de morbilidad y mortalidad neonatal, y es posible que existan divergencias entre el personal de salud en cuanto al manejo sistematizado de estos niños¹². En parte, esto es debido a que la investigación sobre prematuridad está enfocada en el prematuro menor de 34 semanas, y no en el niño de 34 a 37 semanas; otra razón es la apreciación obstétrica, algo errada, de que las 34 semanas señalan un hito maduracional en el feto, cuando en realidad las últimas 6 semanas de la gestación son críticas para el desarrollo integral del cerebro y del pulmón fetal. Un paso inicial para modificar esta conducta estriba en la documentación de datos confiables sobre los pronósticos inmediatos relacionados al nacimiento prematuro tardío.

MARCO TEÓRICO

Históricamente, el embarazo a término ha sido definido como aquel en el que tienen transcurrido 260 a 294 días desde el primer día del último período menstrual. Los bebés nacidos antes de este intervalo (<37 semanas completas de gestación) se han clasificado tradicionalmente como los recién nacidos prematuros, mientras que las que se entreguen más allá de este intervalo (42 semanas y más allá) son designados como los niños posttérmino.^{14,15}

El parto pretérmino o prematuro es definido por la edad gestacional como un subrogado de la madurez. Es todo parto que ocurra antes de la semana 37 o antes de los 259 días posconcepcionales. No se debe aproximar hacia arriba. El paciente que tiene 36 semanas y 6/7 días es un prematuro menor de 37 semanas. A su vez la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado a los niños prematuros de acuerdo con su edad gestacional en:

- a) *Prematuro general*: < 37 semanas.
- b) *Prematuro tardío*: de la semana 34 con 0/7 días a la semana 36 con 6/7 días.
- c) *Muy prematuro*: aquellos nacidos antes de las 32 semanas.
- d) *Extremadamente prematuro*: menores de 28 semanas.

En los Estados Unidos y Latinoamérica se usa una clasificación según el peso. Y las definiciones son las siguientes:

- a) *Peso bajo*: menor de 2.500 g independientemente de la edad gestacional.
- b) *Peso muy bajo al nacimiento*: menor de 1.500 g.
- c) *Peso extremadamente bajo*: menor de 1.000 g.¹⁶

Se debe tener en cuenta que la edad gestacional es mejor predictor que el peso para la supervivencia de los prematuros. Se le ha dado relevancia al cálculo de la edad gestacional y cada vez hay métodos más precisos. Sin embargo, la evaluación de la madurez es muy importante y más aún cuando se desconoce la edad gestacional. Por ejemplo, un prematuro hijo de madre diabética de 37 semanas puede ser tan o más inmaduro que un prematuro de 34 semanas de una madre no diabética.¹⁴

Incidencia

En los Estados Unidos, el 12,5% de los partos corresponde a partos prematuros. La tendencia en los últimos años ha sido al aumento. Algunos grupos étnicos, como los afrodescendientes (17,5%), los grupos hispánicos y las mujeres de raza blanca no hispánica han mostrado un incremento mayor que el promedio.

Dentro de la distribución de la prematuridad en los Estados Unidos, en el 2006, se encontró que el 71,4% correspondió a prematuros de 34 semanas a 36 6/7; el 12,6%, de 32 a 33 semanas 6/7; el 10%, de 28 a 31 semanas 6/7, y el 5,9%, < 28 semanas (March of Dimes PeriStats). Según cifras del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), el 11,4% de los nacimientos en Colombia son de niños prematuros, (corresponde a un poco más de 100.000 niños anualmente), en el que el Eje Cafetero es la región que presenta las tasas más altas.¹⁷

Llama la atención que, en general, la incidencia en los países menos desarrollados es menor a pesar de la pobreza, la menor escolaridad de las embarazadas, los desplazamientos, el incremento de embarazos en la adolescencia, la inestabilidad de las parejas, el menor control prenatal, factores todos que aumentan la posibilidad de parto prematuro. No se ha descrito una mayor incidencia de prematuridad en la población afrodescendiente, pero puede ser más por falta de datos que porque ocurra de esa manera.^{16,18}

Fisiopatología

El desencadenamiento del parto a término comparte algunos eventos fisiológicos con el pretérmino, pero no son exactamente lo mismo. Es importante comprender los mecanismos que se suceden en el parto normal para compararlos con el pretérmino. El embarazo que se inicia con la implantación del blastocisto termina con el parto y el retorno del útero a su estado inicial (involución uterina). En la mayor parte del embarazo, el útero está en un estado de inactividad y permanece relajado. La actividad del útero es inhibida por sustancias como la progesterona, el óxido nítrico y la relaxina.^{4,7} Durante esta fase, rara vez se producen contracciones débiles, llamadas de

Braxton-Hicks. La progesterona es una hormona que favorece la quietud de las fibras musculares uterinas, inhibe la madurez cervical y disminuye la producción de citoquinas, que se piensa es la clave para la activación de la decidua. Los estrógenos ejercen el efecto contrario. Poco antes del inicio de trabajo de parto, el aumento de los estrógenos producidos por la placenta activan una cascada de eventos que incluyen contracciones uterinas de gran amplitud y regularidad, madurez del cérvix, activación de la decidua y las membranas fetales.¹⁹ Los estrógenos aumentan la expresión de la oxitocina, receptores de prostaglandinas y proteínas asociadas a las contracciones. Todos estos cambios promueven la contractilidad uterina.

Aunque la caída de los niveles de progesterona juega un papel importante en algunos mamíferos en la iniciación del parto, en humanos y grandes primates la progesterona aumenta a través de la gestación. Investigaciones recientes sugieren una alteración en la funcionalidad de los receptores de progesterona de la normal forma activa a una forma inactiva, promoviendo un incremento de la contractilidad uterina y de algunas sustancias inflamatorias que se liberan durante el período previo al inicio del trabajo de parto, bloqueando la función de la progesterona.^{8,20} La síntesis de estrógenos por la placenta está dada, en parte, por el feto, que le aporta como precursor los andrógenos adrenales. Se necesita que el eje hipotálamo-hipófisis adrenal fetal esté funcionando para que pueda dársele precursores de estrógenos a la placenta. La hormona que mantiene la actividad del eje es la hormona liberadora de corticotropina (HLC o CRH por su sigla en inglés) de origen placentario. La HLC es un neuropéptido de origen hipotalámico, pero también se expresa en la placenta y en las membranas, y se libera aumentándose a medida que transcurre la gestación de una manera exponencial tanto del lado materno como del fetal. Los niveles de HLC se correlacionan con la duración de la edad gestacional. La HLC se comporta como el “reloj placentario” determinante de gestaciones cortas o largas. Así mismo, promueve la producción de cortisol fetal y andrógenos, y estos a su vez estimulan la producción de HLC de origen placentario.²¹

Los cambios cervicales, de la decidua y de las membranas fetales son consecuencia de prostaglandinas, estrógenos, progesterona y citoquinas inflamatorias que promueven el metabolismo de la matriz extracelular y maduran el cérvix. El parto a término se origina por activación de mecanismos

nombrados de una manera fisiológica, mientras el pretérmino necesita mucha más estimulación, especialmente cuando ocurre antes de las 32 semanas, dada principalmente por sustancias inflamatorias.⁶

Etiología

La etiología de la prematurez rara vez está asociada con una sola condición. Se considera multifactorial y varía de acuerdo con la edad gestacional. Dentro de las principales causas, la infección tiene un rol importante, tanto la local uterina (responsable de la mayoría de los partos prematuros antes de la semana 28) como la sistémica; también están: el estrés materno, la trombosis uteroplacentaria y las lesiones intauterinas vasculares asociadas con sufrimiento fetal o hemorragia decidual, la sobredistensión intrauterina y la insuficiencia placentaria.²² Es frecuente que se combinen factores y que ocurra un parto prematuro por infección en la madre y abrupcio placentae.

Un parto pretérmino puede ocurrir de diferentes maneras:

- a) Trabajo de parto pretérmino con membranas intactas (espontáneo).
- b) Trabajo de parto pretérmino con ruptura prematura de membranas (RPM).
- c) Parto pretérmino iatrogénico por causas maternas o fetales.

El parto pretérmino programado ocurre cuando el parto es iniciado por intervención médica a causa de complicaciones del embarazo peligrosas para la madre y/o el feto. En contraste con las causas anteriores, el parto pretérmino por indicación materna está dado principalmente por preeclampsia y trastornos hipertensivos asociados al embarazo, diabetes mellitus, hipertiroidismo materno, enfermedad pulmonar restrictiva, nefropatía materna, asma, enfermedad cardíaca materna, lupus. La enfermedad materna por sí sola limita el flujo uteroplacentario, disminuyendo el aporte de nutrientes y oxígeno para el feto, lo cual se traduce en restricción del crecimiento intrauterino.¹¹

Otros factores de riesgo son la desnutrición materna, la obesidad o la historia anterior de parto pretérmino. En Latinoamérica, el 70% son partos pretérmino espontáneos; el 16-21%, por RPM, y el 11-15%, de forma iatrogénica (indicación médica).¹⁶ En los Estados Unidos, el 40-45% son espontáneos; el 25-40%, por RPM, y el 30-35%, por indicaciones médicas fetales o maternas. Los partos pretérmino de la semana 22 a la 37 no pueden ser todos

categorizados dentro de la misma etiología.¹⁷ Para los PP por debajo de las 32 semanas, es muy importante la infección/inflamación; mientras que los de 33 a 37 semanas están más relacionados con sobredistensión intrauterina y estrés.

Infección: relación de causalidad

Existen múltiples evidencias de causalidad entre la relación de infección/parto pretérmino. Las pacientes embarazadas con infecciones sistémicas, como pielonefritis, malaria, neumonía o infección periodontal, tienen más probabilidad de tener un parto prematuro. La bacteriuria asintomática aumenta el riesgo de PP y su tratamiento lo disminuye.²³ Sustancias inflamatorias inyectadas intramnióticamente en animales producen partos pretérmino. Es posible demostrar infecciones con pocas manifestaciones clínicas en algunas embarazadas que estimularon el comienzo del parto prematuro. En algunos grupos de mujeres embarazadas, el control de infección (más la ascendente) con antibióticos permite llegar a embarazos a término.

La primera línea de defensa para la infección son las barreras naturales piel y mucosas. La penetración de superficies epiteliales por microorganismos (mucosas) significa la inminencia del inicio de respuesta inflamatoria con el fin de contrarrestar el crecimiento bacteriano. Las formas como puede producirse la infección son:

- a) *Vía ascendente*: desde la vagina hasta el cérvix.
- b) *Hematógena*: a través de la placenta.
- c) *Retrógrada*: desde la cavidad pélvica.
- d) *Accidental*: trauma o procedimientos invasivos como cordocentesis o amniocentesis.^{13,19}

De todas las vías, la más frecuente aceptada como causante de corioamnionitis es la ascendente. Aunque las bacterias penetran la membrana amniótica intacta, el epitelio puede producir sustancias in situ, como péptidos antibacterianos que neutralizan y destruyen la bacteria dañando su membrana celular. Si el patógeno logra traspasar las primeras líneas de defensa y llega al feto, el órgano de choque fetal será el pulmón. En el pulmón, por los componentes proteicos del surfactante, especialmente las proteínas SP-A y SP-D, se ligan a los microorganismos, facilitando la opsonización por los

macrófagos. El surfactante también contribuye a la depuración de productos relacionados con bacterias, hongos y células apoptóticas y necróticas, disminuyendo la respuesta inflamatoria alérgica y ayudando a la resolución de la inflamación. Las bacterias como lactobacilos, que colonizan la vagina, influyen en el pH vaginal, disminuyéndolo y limitando el crecimiento de bacterias patógenas. Componentes innatos del sistema inmune reconocen la presencia de microorganismos, evitan la invasión y previenen el daño tisular y las respuestas inflamatorias exageradas. Dentro de estos componentes están los receptores de agentes neutralizantes, lectinas tipo C, receptores tipo Toll (TLRc) y receptores de patrón de reconocimiento intracelular, incluidos Nod I y Nod II, genes tipo 1 retinoico-inducido, que median reconocimiento de patógenos intracelulares (micoplasmas, virus).²⁴

La influencia de sustancias inflamatorias tipo citoquinas ha sido estudiada durante hace más de una década. Existe evidencia del rol de sustancias tipo interleuquina 1, factor de necrosis tumoral, interleuquina 8 y fibronectina. Se piensa que en la infección, principalmente de origen ascendente de la vagina al amnios, las bacterias estimulan la producción de citoquinas y mediadores inflamatorios (PAF, prostaglandinas, leucotrienos y especies reactivas de oxígeno, NO). Si la inflamación no fue suficiente para disparar el trabajo de parto pretérmino, las bacterias cruzan las membranas hasta la cavidad amniótica, donde acelerarán la respuesta inflamatoria por los macrófagos in situ, y, si no se logra controlar, terminará produciendo infección fetal. La interleuquina 1 fue la primera implicada como disparador para el PP, porque es producida en la decidua en respuesta a estímulos bacterianos; se encuentra aumentada en el líquido amniótico (LA) de partos pretérmino e infección, y estimula las contracciones uterinas, además de que la infusión de Il-1 en animales embarazados desencadena partos prematuros, y el uso de bloqueadores de la citoquina los frena.^{14,15}

Con el TNFa se han encontrado evidencias similares que con la Il-1. Aunque otras citoquinas como la Il-6, Il-10, Il-16 han sido implicadas en el comienzo del parto prematuro, la Il-1 y el TNFa tienen las más fuertes evidencias causales. La interacción y la magnificación de las interleuquinas inflamatorias son contrarrestadas por la respuesta antiinflamatoria de interleuquinas como la IL10, la Il-1 beta, que tiene el efecto contrario: frenar el parto prematuro. La

fibronectina fetal (FF), glicoproteína de origen fetal, que normalmente reside en la interfase decidua-corion, dentro del útero, se aumenta en los partos prematuros. Está presente en las secreciones cervicales en un 3 al 4% de mujeres embarazadas entre las semanas 21 y 37 (Goldenberg, 1996). La sensibilidad de la determinación de fibronectina para parto prematuro menor de 28 semanas la encontró Goldenberg en el 63%. Se incrementa cuando se comparan dos determinaciones con intervalo de dos semanas. La disponibilidad del test de fibronectina fetal puede disminuir las admisiones hospitalarias y los costos relacionados con el diagnóstico de "riesgo de parto prematuro".¹⁸ Combinada con ultrasonografía vaginal, la FF da un muy buen valor predictivo negativo (fibronectina negativa + longitud cervical por ultrasonido menor de 2,5 cm), evitando innecesarias hospitalizaciones y tratamientos con tocolíticos.^{5,17}

Las infecciones intrauterinas han sido reconocidas como una de las causas más frecuentes de PP. La prevalencia de infección corioamniótica antes de la semana 30 es del 73% en embarazadas que iniciaron su trabajo de parto espontáneamente contra un 16% en aquellas de la misma edad gestacional que no habían iniciado trabajo de parto y que fueron intervenidas por razones médicas (Hauth et al., 1998). La prevalencia de corioamnionitis histológica es inversamente proporcional a la edad gestacional y se ha encontrado en fetos de 20 a 24 semanas que terminaron su crecimiento hasta en el 90% de los casos.^{19,20} Además, las gestantes con partos pretérmino y evidencia de corioamnionitis responden menos a la terapia tocolítica (46%) que aquellas sin infección corioamniótica (77%).²²

La evidencia de la relación infección/parto prematuro fue difícil de establecer durante algún tiempo. Cuando se trata de detectar gérmenes por cultivos corrientes, como causantes de parto prematuro, se encuentran tasas muy bajas en LA, sobre todo en partos por debajo de las 30 semanas. Sin embargo, con técnicas de PCR y cultivos específicos para micoplasmas, Romero y colaboradores, en muestras de LA, han encontrado una cantidad apreciable. En mujeres embarazadas con parto prematuro y membranas intactas, la frecuencia de infección intraamniótica es del 22%; mientras que para mujeres con parto prematuro y RPM es hasta del 75%.

Los gérmenes más frecuentemente relacionados son micoplasmas, como el *Ureaplasma urealyticum*, el *Fusobacterium* y la *Gardnerella*; también se hallan en LA de madres que inician trabajo de parto con RPM y tienen menos de 28 semanas de edad gestacional.²¹ El estreptococo beta hemolítico de grupo B, la *Escherichia coli* y la *Klebsiella* están menos implicados en infección por debajo de las 30 semanas, pero pueden ser importantes por encima de las 32 semanas. De hecho, las neumonías en prematuros mayores de 32 semanas de aparición el primer día (congénitas o connatales) son producidas por el estreptococo beta hemolítico del grupo B hasta en el 90% de los casos. Graver ha demostrado en primates no humanos que la exposición a estreptococo beta hemolítico del grupo B produce aumento de las citoquinas proinflamatorias, como la IL-1, TNF, IL6 e IL8, prostaglandinas y MMP en LA que precede en 24 a 48 horas el comienzo de trabajo de parto. Se ve una causalidad entre exposición bacteriana, activación de citoquinas y trabajo de parto.^{8,25} La interleuquina más importante para iniciar el trabajo de parto no es la IL6, sino la IL-1. Los efectos adversos relacionados con la invasión bacteriana pueden estar relacionados por la proliferación per se de la bacteria y por la liberación de sustancias tipo toxinas. Los gérmenes gram negativos tienen lipopolisacáridos en su pared que producen shock séptico y muerte. A su vez, los gérmenes gram positivos poseen peptoglicanos y ácido lipoteicoico. Los micoplasmas poseen lipoglicanos. Muchos de estos productos son liberados durante la destrucción de la bacteria. Los productos de origen bacteriano son reconocidos por receptores tipo Toll y otros patrones de identificación molecular, y pueden evocar una respuesta inflamatoria.^{14,19} Las endotoxinas bacterianas en LA fueron descritas hace más de 20 años. Después se encontró que la concentración de estas sustancias estaba significativamente aumentada en gestantes con parto prematuro y RPM con respecto a las que tenían RPM pero no habían iniciado trabajo de parto. La concentración de endotoxinas en LA era de más de 500 picogramos (pcg)/ml para el primer grupo contra menos de 10 pcg/ml para el segundo.

En estudios experimentales, se demostró que la inyección de endotoxinas en la cavidad amniótica genera una respuesta inflamatoria que afecta de manera muy importante al pulmón fetal.^{13,15} Como consecuencia de la inflamación fetal, se puede producir parto prematuro, muerte intrauterina o síndrome de

respuesta inflamatoria fetal (SRIF). El término fue primero utilizado por Romero y colaboradores, usando el parámetro principal que se había propuesto para la descripción del síndrome de respuesta inflamatoria en los adultos: aumento de la IL-6 (1997).

De la corioamnionitis se pueden derivar diferentes secuelas que están relacionadas con el proceso infeccioso (ej.: síndrome de respuesta fetal inflamatoria, sepsis temprana) o con el proceso inflamatorio (parálisis cerebral, shock con vasodilatación, displasia broncopulmonar). Prenatalmente se presenta en el feto expuesto a estímulos (citoquinas) inflamatorios usualmente producidos por gérmenes. Cuando se describió el SRIF, se hizo prenatalmente por cordocentesis, y el examen que definió la patología fue la interleuquina 6 mayor de 11 pcg/ml. Los fetos con SRIF tienen más riesgo de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria, sepsis neonatal temprana, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular y enterocolitis necrotizante. Por estudios patológicos, el hallazgo de funisitis y vasculitis coriónica hacen el diagnóstico de SRIF.^{21,22} La funisitis aumenta el riesgo de sepsis temprana y de alteraciones en el neurodesarrollo. La leucomalacia periventricular relacionada con inflamación se ha encontrado más en los prematuros tardíos (mayores de 34 semanas) que en los menores. Puede estar relacionada con una capacidad mayor de respuesta inflamatoria al estímulo bacteriano.

La interleuquina 6 estimula en alrededor de seis horas la producción de proteína C reactiva y los linfocitos T. El SRIF puede llevar a respuesta sistémica con compromiso orgánico múltiple, presentándose shock y muerte intrauterina cuando el parto no se programa pretérmino. El compromiso endocrino lleva a un incremento del cortisol y en general de las hormonas del estrés. Posnatalmente el paciente con SRIF tiene alto riesgo de shock resistente a vasopresores debido a la depleción y a la alteración de la producción de cortisol. El diagnóstico histológico se hace demostrando funisitis y vasculitis coriónica. La activación endotelial dada por la funisitis es un mecanismo clave para el daño a órganos blancos, y los neonatos que desarrollan funisitis tienen riesgo inmediato de sepsis temprana (OR 7,2) (IC 1,8-29) y a largo plazo pueden desarrollar parálisis cerebral (PC) y displasia broncopulmonar. La ruptura prematura de membranas en el parto pretérmino con interleuquinas elevadas fetales lleva al desencadenamiento del parto

premature, lo que indica que el feto con inflamación juega un papel importante en la génesis del PP. La proteína C reactiva se eleva en los fetos expuestos a estímulos inflamatorios y, por lo tanto, encontrarla elevada en cordón umbilical (> 10 mg/l) en el momento del nacimiento hace el diagnóstico de SRIF. El diagnóstico prenatal del SRIF lo define la medición por cordocentesis de la interleuquina 6.

La corioamnionitis clínica materna no es un prerrequisito para el SRFI. Algunas madres desarrollan corioamnionitis subclínica, pero todas uniformemente tienen elevada la IL6, que es el marcador inflamatorio. Se han propuesto los siguientes parámetros para definición posnatal de SRIF:

1. Antecedente de RPM de membranas > 18 horas o corioamnionitis y/o interleuquina 6 > 11 pcm/ml o 2. De los siguientes resultados tomados inmediatamente después del parto:

a) Leucocitos < 4.000/mm³ con PMN < 2.000/mm³ y/o relación inmaduros/totales > 0,16.

b) Proteína C reactiva > 10 mg/l (o marcador inflamatorio similar como procalcitonina).

c) Glóbulos rojos nucleados aumentados no relacionados con restricción del crecimiento intrauterino o hipoxia crónica.

d) Cortisol < 15 mcg/dl.

e) Disfunción diastólica ventricular izquierda.

f) Leucomalacia periventricular precoz no relacionada con hemorragia intraventricular.

g) Signos clínicos taquipnea (FR > 60) o FC > 180, pero siempre acompañada de un marcador inflamatorio precoz positivo (PCR, IL6, procalcitonina).

El compromiso ventricular izquierdo en SRFI se presenta porque la invasión microbiana del pulmón fetal crea una respuesta inflamatoria local y la sangre que regresa del pulmón a la aurícula izquierda viene con altas concentraciones de factor de necrosis tumoral (FNTa) e interleuquinas, hecho que no ocurre con la sangre que llega a la aurícula derecha. Los hallazgos de disfunción temprana por Doppler son más fáciles de detectar debajo de la válvula mitral que de la tricúspide, por la configuración propia de las ondas E y A. Existe una aparente asimetría en el compromiso miocárdico durante la diástole en infección intraamniótica y ruptura prematura de membranas en pretérmino. Yanowits

también ha reportado que los pacientes nacidos con antecedente de RPM o corioamnionitis tienen anormalidades hemodinámicas: disminución de la presión arterial media y de la diastólica, y que hay una correlación inversa entre interleuquina 6 y presión arterial. Estos cambios comienzan in útero y contribuyen a la fisiopatología de la leucomalacia periventricular y de la parálisis cerebral. Además, la inflamación y la hipotensión son factores que aumentan la posibilidad de daño cerebral. Así mismo, se ha observado que el tratamiento con antibióticos (disminución de inflamación-infección) ayuda a disminuir las secuelas de SRIF (menos sepsis, menos PC).^{3,12,17}

En mujeres con amenaza de parto pretérmino RPM, el uso de antibióticos se asocia a reducción significativa de corioamnionitis (OR 0,57 95% IC 0,37-0,86). Igualmente, se redujeron con la intervención (antibióticos) los siguientes marcadores: infección neonatal (OR 0,68 IC 0,53-0,87), oxigenoterapia (OR 0,86 IC 0,81-0,96), ecografías transfontanelares anormales en el momento del egreso (OR 0,88 IC 0,68-0,98). La recomendación es dar antibióticos a la embarazada que tiene RPM.

Influencia genética en parto prematuro

Hay evidencias de la predisposición genética al parto pretérmino y de la existencia de interacciones genéticas/ambientales. Un estudio de Noruega demostró la influencia genética en el parto pretérmino. El riesgo relativo de tener partos pretérmino entre mujeres que habían nacido antes de término con respecto a aquellas a término era 1,54 (IC 1,42-1,67). Para los padres pretérmino, el riesgo era de 1,12 (IC 1,01 a 1,25). Si la madre había nacido antes de las 35 semanas, ese riesgo se incrementaba al 1,85% (IC 1,52-2,27) y para los padres se disminuía.^{20,25} La investigación sugiere que los genes de la madre son más determinantes para el parto pretérmino que los del padre. Los tóxicos medioambientales que pueden contribuir al parto pretérmino han sido más difíciles de identificar, pero el cigarrillo y la exposición al plomo son factores comprobados que aumentan el riesgo de parto pretérmino.

La alergia. ¿Cuál es la evidencia?

Otra de las etiologías involucradas dentro del parto pretérmino es la alergia. Se han encontrado los siguientes hechos con respecto al parto prematuro y la alergia. Cuando el organismo se expone a un alérgeno (proteína), puede responder produciendo grandes cantidades de inmunoglobulina E (reacción tipo I). Las características de la reacción tipo I son: exposición al alérgeno, reconocimiento del alérgeno por células dendríticas, producción de inmunoglobulina E por linfocitos tipo B. La IgE se une a los mastocitos. La reexposición al alérgeno produce degranulación del mastocito con sustancias tipo histamina, la cual se une a receptores de mastocitos, dando como resultado un cuadro clínico como el asma, la anafilaxis o el parto prematuro.

Todas las condiciones están dadas en el útero para que se produzca una reacción tipo I. Es frecuente que los ácaros del medio ambiente puedan desencadenar respuesta de alergia en la embarazada.^{20,26} Las concentraciones de algunos alérgenos se han encontrado más altas en el feto que en la madre, y fetos de edades gestacionales tan tempranas como 22 semanas son capaces de expresar una respuesta de suficiente intensidad para producir degranulación del mastocito. Durante el embarazo hay predominio de Th2 que pueden llevar a aumentar la producción de inmunoglobulina E por los linfocitos B. Aumento que genera contracciones uterinas. En shock anafiláctico en embarazadas, se incrementa el riesgo de parto prematuro. En conejillas de indias embarazadas sensibilizadas con albúmina de huevo y luego retadas con el antígeno se dio actividad uterina. La decidua contiene células inmunes capaces de identificar antígenos locales extraños, incluidos macrófagos, linfocitos tipo B, tipo T y células dendríticas.^{27,28}

Además, el útero es muy rico en mastocitos y productos de los mastocitos, como la histamina y las prostaglandinas, que producen contractilidad uterina. Dentro de las causas del parto pretérmino, debe, por lo tanto, pensarse en la posibilidad de una respuesta a alérgenos como provocadores del parto prematuro.

Secuelas del parto prematuro

Teniendo en cuenta los factores desencadenantes del parto prematuro y las características de inmadurez, se pueden deducir sus secuelas. Como eventos agudos asociados están los descritos SDR, hemorragia intraventricular, sepsis neonatal, shock con vasodilatación y cardiogénico, enterocolitis necrotizante, pero en los últimos 10 años se le ha dado relevancia a los eventos a largo plazo que se pueden producir en los prematuros o niños de bajo peso. Barker hace más de 20 años describió la relación que había entre bajo peso y enfermedades metabólicas del adulto como diabetes tipo II, hipertensión y enfermedad cardiovascular.^{5,19} Se ha descrito una relación entre bajo peso al nacimiento seguido por una ganancia de peso excesiva temprana en los primeros años y enfermedades del adulto. La prematurez per se se asoció con más posibilidades de presiones arteriales altas en la adolescencia y alteración del metabolismo de los carbohidratos si el prematuro tenía una ganancia excesiva de peso en el primer mes de vida. Por otra parte, también se ha descrito una mayor posibilidad de alteración en el neurodesarrollo cuando el prematuro no gana peso adecuadamente (alrededor del 1,5% de su peso diario).^{1,6} Las patologías que alteran la adecuada ganancia de peso, como la displasia broncopulmonar y la enterocolitis necrotizante, ponen en riesgo el futuro neurológico del paciente. Es de cuidado el prematuro que ganó peso suficiente para su crecimiento cerebral pero no tanto para evitarle enfermedades de adulto.

Con respecto a los esteroides, después de la ventilación mecánica, fue una de las estrategias que más impacto tuvo en la evolución del SDR antes de la utilización rutinaria de surfactante. Es recomendación universal actual que todos los embarazos con amenaza de parto prematuro, de 24 a 34 semanas, reciban dos dosis de betametasona de 12 mg con intervalo de 12 horas (betametasona mejor que dexametasona). Debe limitarse únicamente a esas dos dosis. Si no hay parto después de aplicado el corticoide, no se repite la dosis. Además de disminuir los SDR severos, los corticoides previenen la injuria cerebral.

En conclusión, mucho se ha hecho en los últimos años con respecto al manejo de los niños que nacen prematuros. A pesar del conocimiento, la tecnología, la disposición de exámenes de detección de diversas patologías más avanzados,

la prematurez sigue aumentando. La prematurez sigue imponiendo retos muy importantes con respecto a la prevención. En el momento, aunque se ha progresado en el diagnóstico y se pueden identificar embarazadas con riesgo de parto prematuro, las intervenciones que se hacen no siempre son exitosas para disminuir la incidencia de partos prematuros.²³ El conocimiento de la multifactoriedad del parto prematuro llevará en el futuro próximo a que se puedan hacer intervenciones más exitosas en la prevención del parto prematuro.

PROBLEMA:

¿Cuál es la relación entre factores de riesgo y variables maternos con el nacimiento en pretérmino tardío y resultados neonatales?

OBJETIVOS

Evaluar la posibilidad de predecir el nacimiento de neonatos de pretérmino tardío a través de su asociación con antecedentes obstétricos, variables biológicas y patológicas de las madres, en comparación con las características de las madres que tuvieron hijos a término.

Comparar la evolución en el período neonatal entre los neonatos de pretérmino tardío y los de término en cuanto a modo de nacimiento, depresión al nacer y sobrevivencia con los recién nacidos de término.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional. La fuente de datos fue el Sistema Informático Perinatal (SIP) desarrollado por el Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano (Organización Panamericana de la Salud OPS/OMS) e implementado en 1987. El mismo fue utilizado en varias maternidades de América Latina y el Caribe. El Sanatorio de la Mujer dispone de esta información.

La información fue recolectada desde el 01/01/2010 hasta el 30/04/2012 en el Sanatorio de la Mujer de la ciudad de Rosario, Argentina. Los datos obtenidos fueron transcritos en una grilla, de modo tal que la filiación del paciente y su derecho a la confidencialidad fueron resguardados acorde con lo dispuesto por la ley N° 26.529.

La planilla de recolección provee datos demográficos de la madre, antecedentes obstétricos y del embarazo y parto actual así como información sobre los recién nacidos, junto a su nivel de cuidado, patologías al nacer y durante su estadía y egreso. *Estudio transversal, donde la población de estudio fueron los pretérmino tardío comparados con la población de referencia (término) (casos-controles)*. Ello se realizó con el Riesgo Relativo (RR) típico con un Intervalo de Confianza (IC) del 95%.

La recolección de datos perinatales comienza al ingreso de la paciente y son completados al alta de la madre y del recién nacido.

Riesgo Relativo (RR) responde a la pregunta ¿Cuántas veces es más probable (o menos probable) la ocurrencia de un factor de exposición entre los Pretérmino Tardío, comparando la exposición de ese mismo factor en los de Término? Es habitual utilizar un Intervalo de Confianza (IC) 95%.

Su cálculo:

$$RR = \frac{\text{Incidencia del factor de exposición en pretérminos tardíos (PT)}}{\text{Incidencia del factor de exposición en los de término (T)}}$$

Las variables por las que se caracterizó el proceso incluyeron:

1. *La edad materna:*

- a. Entre 10 – 19 años.
- b. Entre 20 – 34 años.
- c. Mayores de 34 años.

2. *Antecedentes prenatales:*

- a. Cesárea anterior: 1 ó más cesáreas previas al nacimiento en estudio.
- b. Muerte fetal previa: 1 ó más muertes fetales previas al nacimiento en estudio.
- c. Muerte neonatal precoz previa: 1 ó más muertes neonatales (que se hayan dado entre el parto y la primera semana de vida) previos al nacimiento en estudio.
- d. Muerte neonatal tardía previa: 1 ó más muertes neonatales (que se hayan dado entre 8 y 28 días de vida) previos al nacimiento en estudio.

3. *Patologías maternas:*

- a. Preeclampsia: Cuadro clínico caracterizado por hipertensión, edemas y proteinuria inducidas por el embarazo.
- b. Hipertensión: Cifras de presión arterial mayor a 130 de presión sistólica y 80 de presión diastólica, previos al embarazo, durante 1 año como mínimo.
- c. Infección urinaria: Cualquier infección del tracto urinario que se haya suscitado en el embarazo.
- d. Anemia crónica: Concentración de hemoglobina menor a 11 gr/dl por lo menos durante un año, previos al embarazo.
- e. Diabetes: Glicemia basal superior a 125 mg/dl en dos tomas separadas o bien superior a 200 mg/dl en una sola determinación.
- f. Corioamnionitis: Cuadro clínico de etiología polimicrobiana caracterizado por temperatura axilar $> 37,8^{\circ}\text{C}$, frecuencia cardíaca fetal > 160 latidos/min, sensibilidad a la palpación uterina, líquido amniótico purulento de mal olor.

- g. Ruptura prematura de membranas: Solución de continuidad espontánea de la membrana corioamniótica antes del inicio del trabajo de parto, en cualquier momento de la gestación.
- h. Obesidad: Índice de masa corporal igual o mayor a 30kg/m^2 .
- i. Embarazo múltiples: Partos gemelares previos al nacimiento en estudio.
- j. Período intergenésico < 1 año: Por definición, es el tiempo entre las 2 fechas de dos nacimientos vivos sucesivos, menos la edad gestacional del nacimiento más reciente; en este caso el nacimiento en estudio.
- k. Hemorragia del 1er trimestre: Pérdida de sangre de distinta etiología durante el primer trimestre del embarazo.
- l. Hemorragia del 3er trimestre: Pérdida de sangre de distinta etiología durante el tercer trimestre del embarazo.

4. *Modo de nacimiento:*

- a. Espontáneo (vaginal).
- b. Cesárea.
- c. Fórceps o ventosas.

5. *Depresión Neonatal:*

- a. APGAR (<7) al 1er minuto.
- b. APGAR (<7) a los 5 minutos.

APGAR: En un recién nacido evalúa los siguientes parámetros:

Tabla 1.

	0	1	2
FRECUENCIA CARDIACA	AUSENTE	<100	>100
FRECUENCIA RESPIRATORIA	AUSENTE	IRREGULAR	REGULAR O LLANTO
TONO MUSCULAR	FLACIDEZ	FLEXION MODERADA	MOVIMIENTOS ACTIVOS
RESPUESTA REFLEJA	SIN RESPUESTA	MUECAS	LLANTO VIGOROSO
COLOR DE PIEL Y MUCOSAS	PALIDEZ Y/O CIANOSIS	CIANOSIS DISTAL	ROSADO

Los datos obtenidos se volcaron en una base de datos de Microsoft Excel. Los datos se tabularán para su presentación. Para su análisis se confeccionarán tablas y gráficos, se utilizarán medidas de resumen de tendencia central (media aritmética, mediana, modo) y de dispersión (desvío estándar), técnicas estadísticas descriptivas (distribuciones de frecuencias, promedios, porcentajes) e inferenciales (prueba chi cuadrado de Pearson), para un nivel de significación $p < 0,05$.

POBLACION

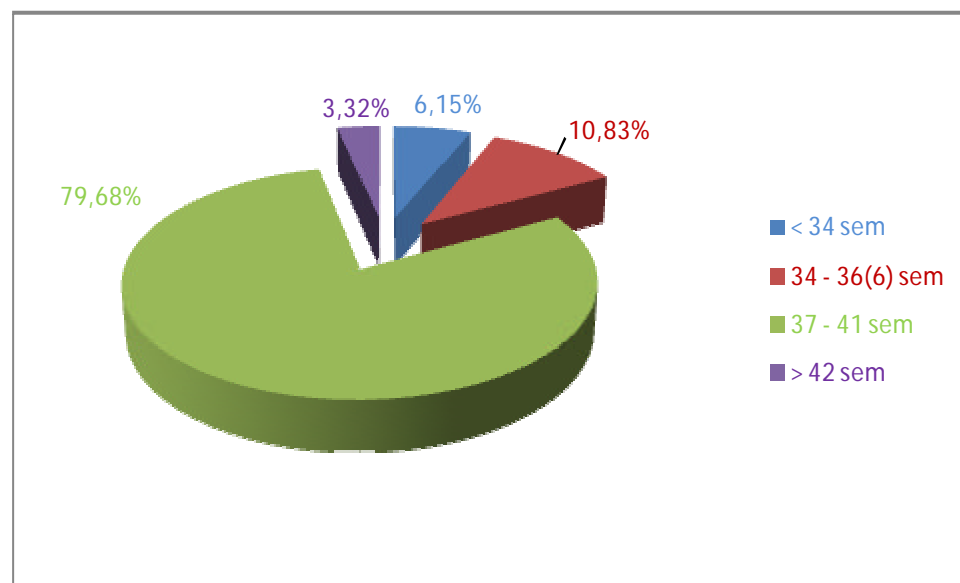
De un total de 5316 nacimientos, se incluyeron 576 nacidos de pretérmino tardío entre el 01/01/2010 y el 30/04/2012, en la Maternidad privada del Sanatorio de la Mujer de la ciudad de Rosario (Argentina), entre 34 y 36 semanas de gestación (grupo de estudio) y sus resultados fueron comparados con 4236 neonatos nacidos a término en el mismo período de tiempo con edades gestacionales entre 37 y 41 semanas (grupo de referencia); que actuó como control.

RESULTADOS:

Durante el tiempo de análisis ocurrieron 5316 partos. En el gráfico 1 se muestra la distribución de esta población. Del total de nacimientos solo un 10,83% fueron pretérminos tardíos y 79,68% fueron a término, siendo ésta la población de referencia.

Gráfico 1.

Distribución de las frecuencias relativas de la edad gestacional de la población estudiada

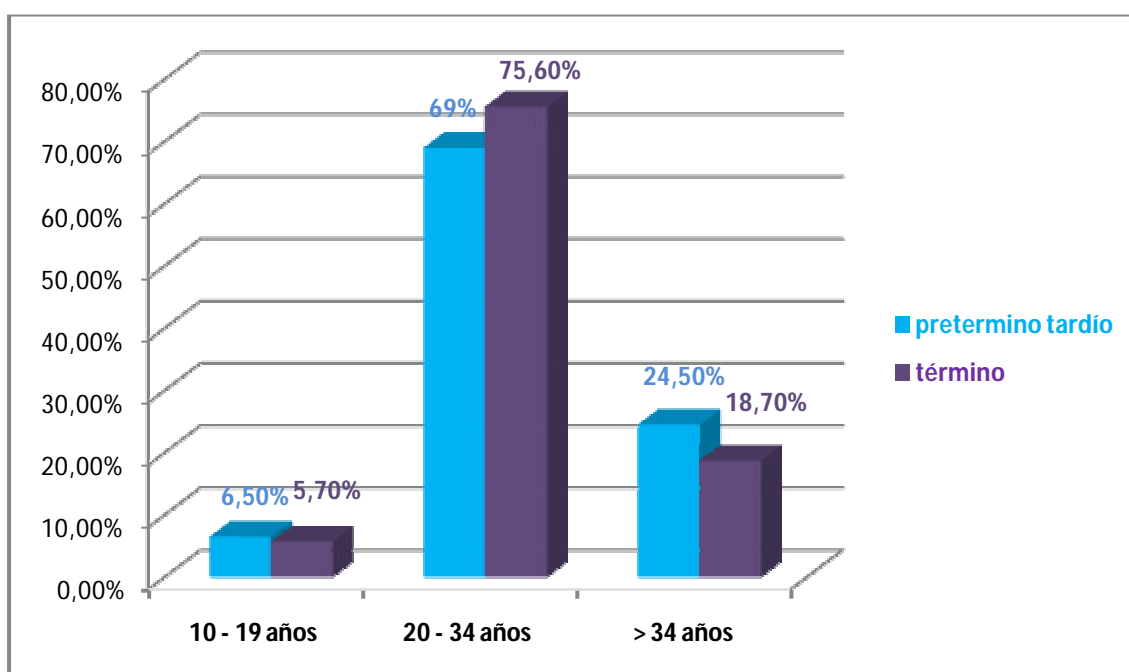


Edades Maternas

La población en estudio (pretérmino tardío) presenta una edad mínima de 18 años y una edad máxima de 39 años, con una media aritmética de 27.8 años (DS \pm 5.9), una mediana de 27.5 años y un modo de 30 años.

Gráfico 2.

Distribución de las frecuencias relativas de Edad Materna en la población estudiada



S: Diferencias significativas ($p < 0.05$)

NS: Diferencias no significativas ($p > 0.05$)

Del total de la población, las madres de más de 34 años fueron significativamente más frecuentes en el grupo de estudio que en el de referencia (24,5% vs 18,7%) (RR=1,31 IC95% 1,1 a 1,54) $p=0,001$.

Las madres con edades entre 20 y 34 años (grupo de referencia), en el grupo pretérmino tardío (69%) y las madres de grupo de término de esas edades (75,6%) fueron significativamente menos en los pretérmino tardío. RR = 0,91 (IC 95% 0,86 a 0,97) $p=0,008$.

En cambio, no hubo diferencias significativas entre las edades del grupo de madres menores de 20 años, en el grupo pretérmino tardío (6,5%) y en el de madres del grupo

de término (5,7%) en lo que se refiere al riesgo de ocurrencia (RR = 1,14) (IC 95% 0,80 a 1,62) $p=0,46$; en lo que se refiere al riesgo de ocurrencia.

Antecedentes Obstétricos:

La cesárea anterior (11,5% vs 10,6%) y las muertes neonatales precoces previas (1,1% vs 0,5%) no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos. En cambio la muerte fetal previa (2,2% vs 0,5%) fue significativamente mayor en el grupo pretérmino tardío, que en el de referencia, lo mismo que muerte neonatal tardía previa (0,9% vs 0,2%).

Tabla 2.

Distribución de las frecuencias relativas de Antecedentes Obstétricos en la población estudiada

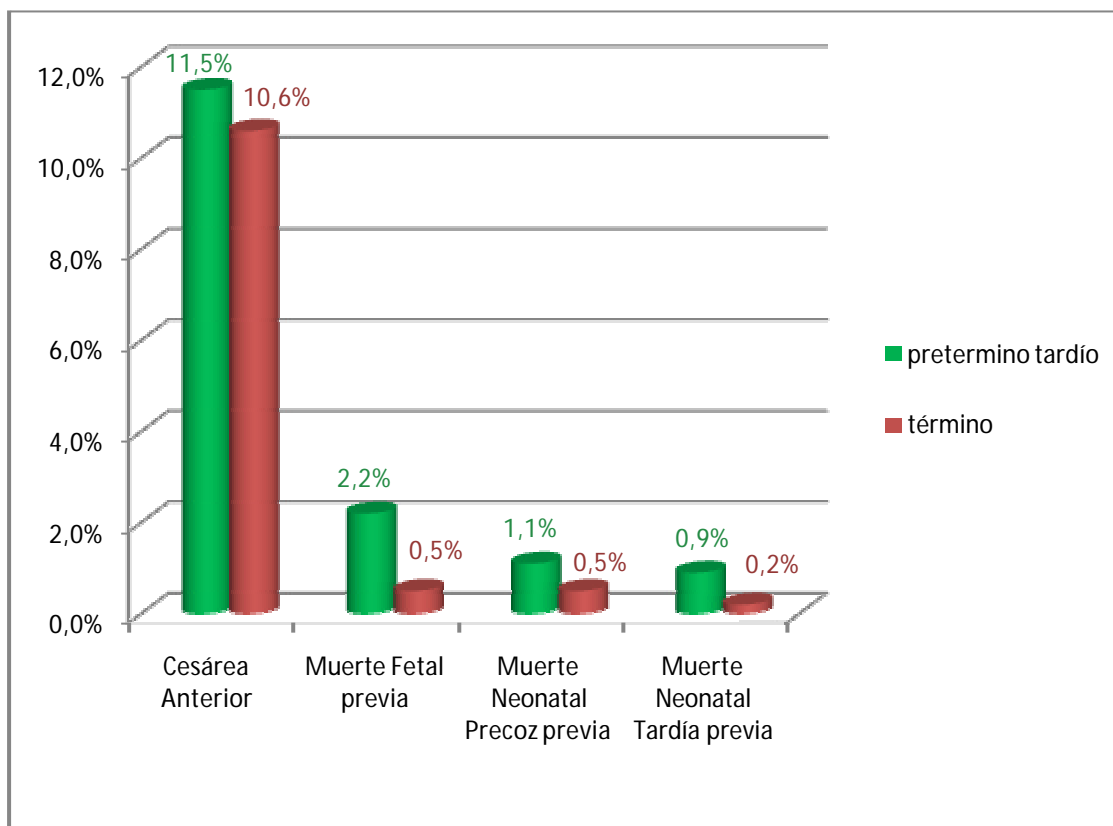
Antecedentes	Pretérmino Tardío	Término	RR – IC 95%	P
Cesárea anterior	11,5%	10,6%	RR= 0,99 IC 95% 0,74 a 1,33	0,49 NS
Muerte fetal Previa	2,2%	0,5%	RR= 4,01 IC 95% 2,1 a 7,8	0,0004
Muerte neonatal precoz previa	1,1%	0,5%	RR= 2,24 IC 95% 0,9 a 5,6	0,08 NS
Muerte neonatal tardía previa	0,9%	0,2%	RR= 4,6 IC 95% 1,1 a 13,6	0,004

S: Diferencias significativas ($p < 0.05$)

NS: Diferencias no significativas ($p > 0.05$)

Gráfico 3.

Distribución de las frecuencias relativas de Antecedentes Obstétricos en la población estudiada



S: Diferencias significativas ($p < 0.05$)

NS: Diferencias no significativas ($p > 0.05$)

Patologías Maternas

Las siguientes patologías fueron significativamente más frecuentes en el grupo de madres con hijos de pretérmino tardío que el grupo de referencia.

Dentro de éstas tenemos dos grupos: las patologías independientes de la gravidez (*Gráfico 4*) y las que son dependientes de la misma (*Gráfico 5*).

Ellas fueron: la Hipertensión arterial previa (2% vs 0,6%), Infección Urinaria (2,8% vs 1,6%), Obesidad (4,5%vs 2,1%), la Pre-eclampsia (13,8% vs 3,6%); Diabetes (2,8% vs 0,9%), Anemia Crónica (1,1% vs 0,4%), Corioamnionitis (1,3 vs 0,8%) y Rotura prematura de membranas (5,3% vs 1,1%). No hubo diferencias entre ambos con otras patologías.

Tabla 3.

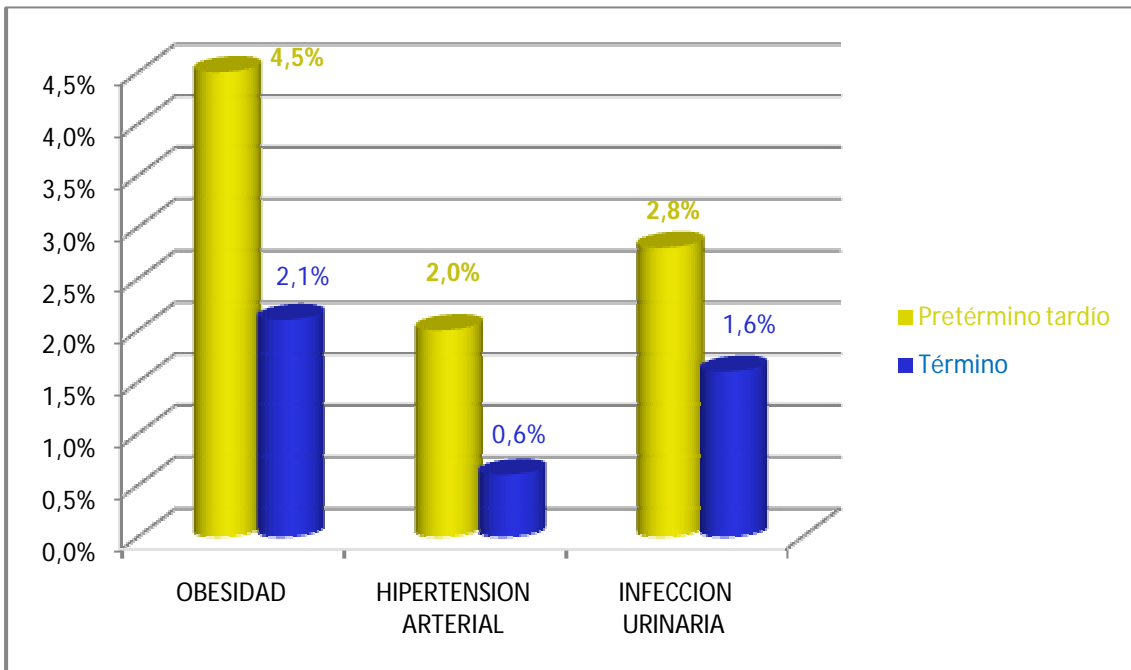
Patología Materna	Pretérmino Tardío	Término	RR – IC 95%	P
Hipertensión arterial previa	2,0%	0,6%	RR= 3,44 IC 95% 1,7 a 6,9	0,0005
Infección Urinaria	2,8%	1,6%	RR= 1,80 IC 95% 1,03 a 3,1	0,038
Pre-eclampsia	13,8%	3,6%	RR= 3,9 IC 95% 3,0 a 4,9	0,0001
Anemia Crónica	1,1%	0,4%	RR=2,7 IC 95% 1,07 a 6,8	0,0035
Diabetes	2,8%	0,9%	RR=3,3 IC 95% 1,9 a 5,8	0,0005
Corioamnionitis	1,3 %	0,8%	RR=1,625 IC 95% 1,9 a 3,8	0,032
Ruptura prematura de membrana	5,3%	1,1%	RR=4,8 IC 95% 0,9 a 7,7	0,005
Obesidad	4,5 %	2,1%	RR= 2,14 IC 95% 1,,8 a 6,7	0,0004

S: Diferencias significativas ($p < 0.05$)

NS: Diferencias no significativas ($p > 0.05$)

Gráfico 4.

Distribución de las frecuencias relativas de Patologías independientes de la gravidez en la población estudiada

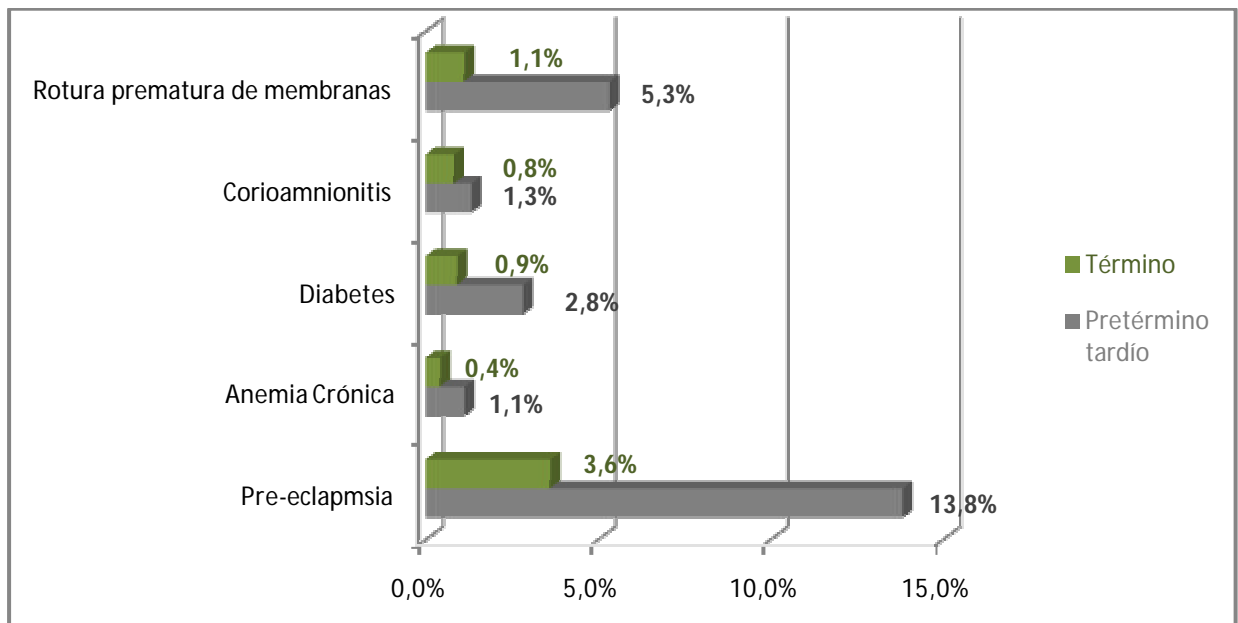


S: Diferencias significativas ($p < 0.05$)

NS: Diferencias no significativas ($p > 0.05$)

Gráfico 5.

Distribución de las frecuencias relativas de Patologías dependientes de la gravidez en la población estudiada



S: Diferencias significativas ($p < 0.05$)

NS: Diferencias no significativas ($p > 0.05$)

Se consideraron otras variables como período intergenésico < 1 año (4,2% vs 0,7%), Embarazos múltiples (1,1% vs 0,7%), Hemorragia del primer trimestre (0,7 vs 0,2%) y Hemorragia del tercer trimestre (12,6% vs 5,8%).

Tabla 4.

Distribución de las frecuencias relativas de otras variables en la población estudiada

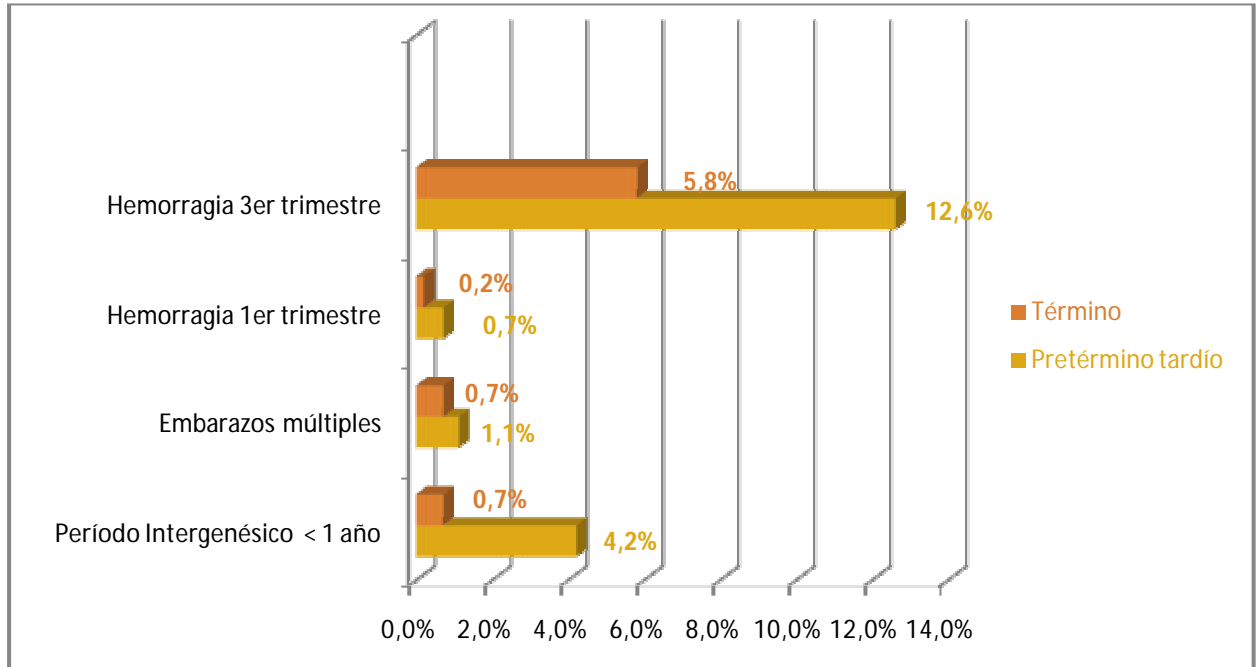
Patología Materna	Pretérmino Tardío	Término	RR – IC 95%	P
Período intergenésico <1 año	4,2%	0,7%	RR= 5,96 IC 95% 2,5 a 6,9	0,0005
Embarazos múltiples	1,1%	0,7%	RR= 1,57 IC 95% 1,0 a 4,9	0,08 NS
Hemorragia del primer trimestre	0,7%	0,2%	RR= 3,5 IC 95% 1,5 a 12,4	0,004
Hemorragia del segundo trimestre	12,6%	5,8%	RR= 2,17 IC 95% 1,8 a 5,2	0,0001

S: Diferencias significativas ($p < 0.05$)

NS: Diferencias no significativas ($p > 0.05$)

Gráfico 6.

Distribución de las frecuencias relativas de otras variables en la población estudiada



S: Diferencias significativas ($p < 0.05$)

NS: Diferencias no significativas ($p > 0.05$)

Modo de Nacimiento

Las cesáreas fueron más frecuentes en las madres con hijos pretérmino tardío (54,6%) que las madres con hijos a término (35,4%). No hubo diferencias entre cesáreas electivas e intraparto entre ambos. Con respecto a utilización de fórceps o ventosas, fueron más frecuentes en los parto pretérmino tardío que en los nacidos a término (17,7% vs 8,3%) y los partos espontáneos (27,7% vs 56,3%).

Tabla 5.

Distribución de las frecuencias relativas de Modo de nacimiento en la población estudiada

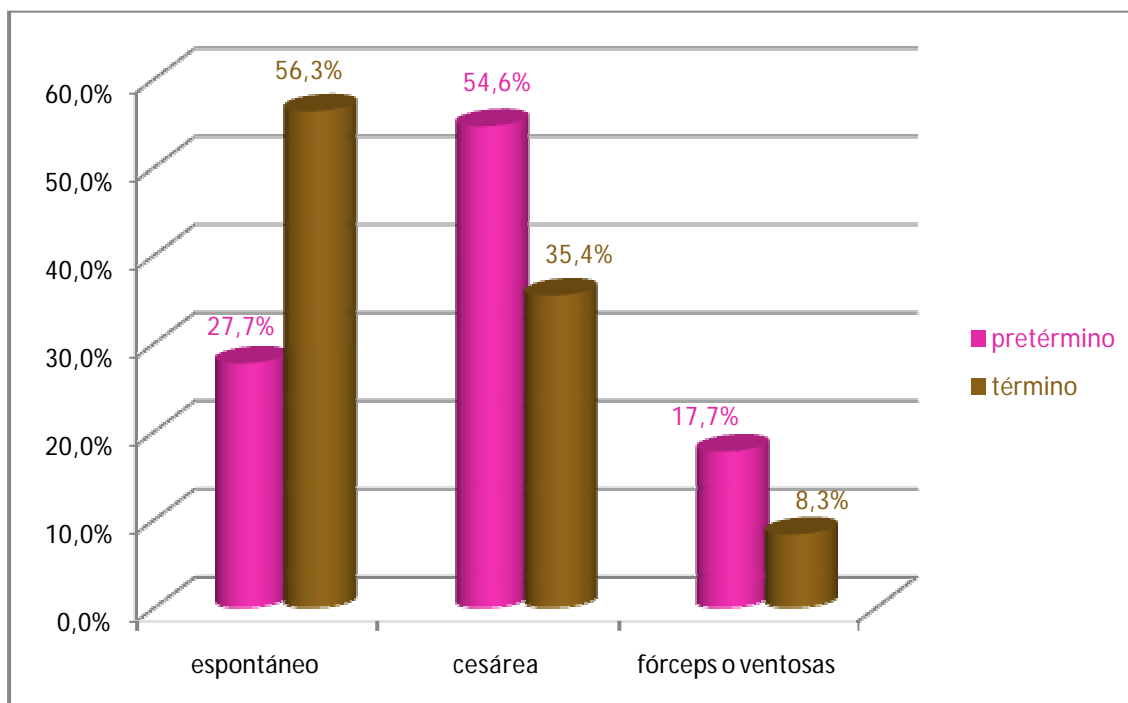
Modo de Nacimiento	Pretérmino Tardío	Término	RR – IC 95%	P
Cesárea	54,6%	35,4%	RR=1,54 IC 95% 1,4 a 21,7	< 0,001
Vaginal espontáneo	27,7%	56,3%	RR= 0,49 IC 95% 0,22 a 0,63	< 0,001
Fórceps	17,7%	8,3%	RR= 2,13 IC 95% 1,05 a 3,4	0,038

S: Diferencias significativas ($p < 0.05$)

NS: Diferencias no significativas ($p > 0.05$)

Gráfico 7.

Distribución de las frecuencias relativas de Modo de Nacimiento en la población estudiada



S: Diferencias significativas ($p < 0.05$)

NS: Diferencias no significativas ($p > 0.05$)

Resultados neonatales

La depresión neonatal (Apgar < de 7) al 1er minuto fue de 2,3% en los pretérmino tardío y 1,9% en los de término diferencias no fueron significativas. Tampoco las hubo en la depresión neonatal al 5to minuto (0,4% y 0,3% respectivamente) entre el grupo de estudio y la referencia. La mortalidad neonatal fue de 0,63% en los pretérminos tardíos y 0,14% en los de término.

Tabla 6.

Distribución de las frecuencias relativas de Resultados Neonatales en la población estudiada

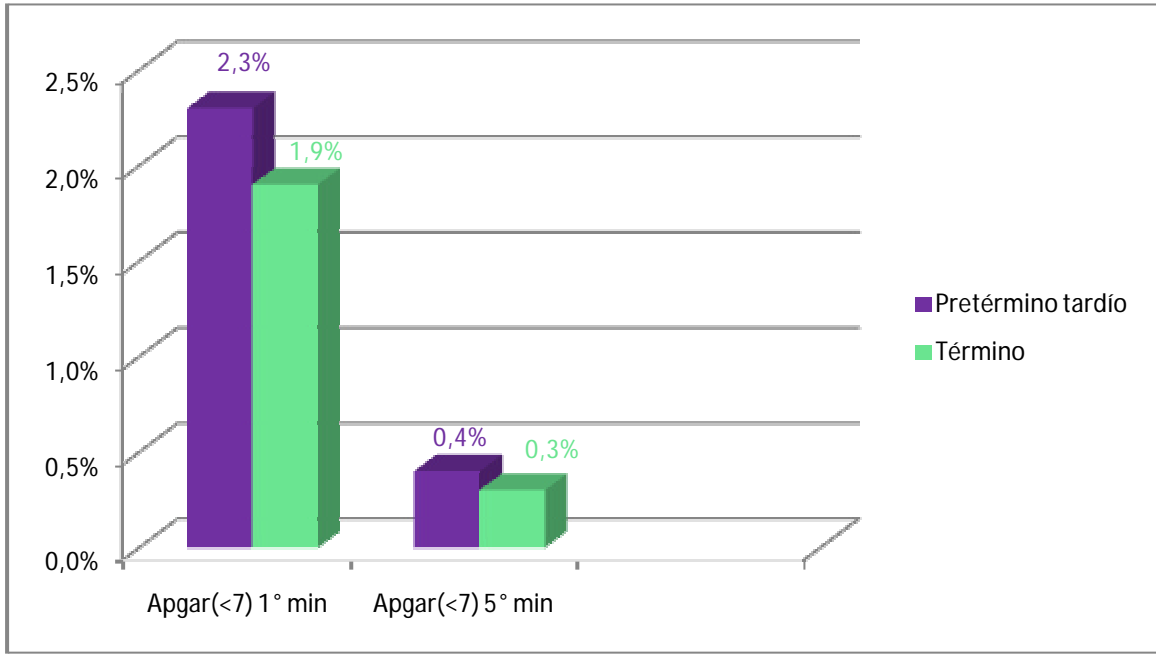
Resultados neonatales	Pretérmino Tardío	Término	RR – IC 95%	P
Apgar 1er min (<7) depresión neonatal	2,3	1,9	RR= 1,24 IC 95% 0,7 a 2,3	0,48 NS
Apgar 5to min (<7) depresión neonatal	0,4	0,3	RR= 1,33 IC 95% 0,35 a 0,60	0,59 NS
Muerte Neonatal	0,63	0,14	RR= 4,46 IC 95% 1,29 a 15,1	0,018

S: Diferencias significativas ($p < 0.05$)

NS: Diferencias no significativas ($p > 0.05$)

Gráfico 8.

Distribución de las frecuencias relativas de Resultados Neonatales (APGAR) en la población estudiada

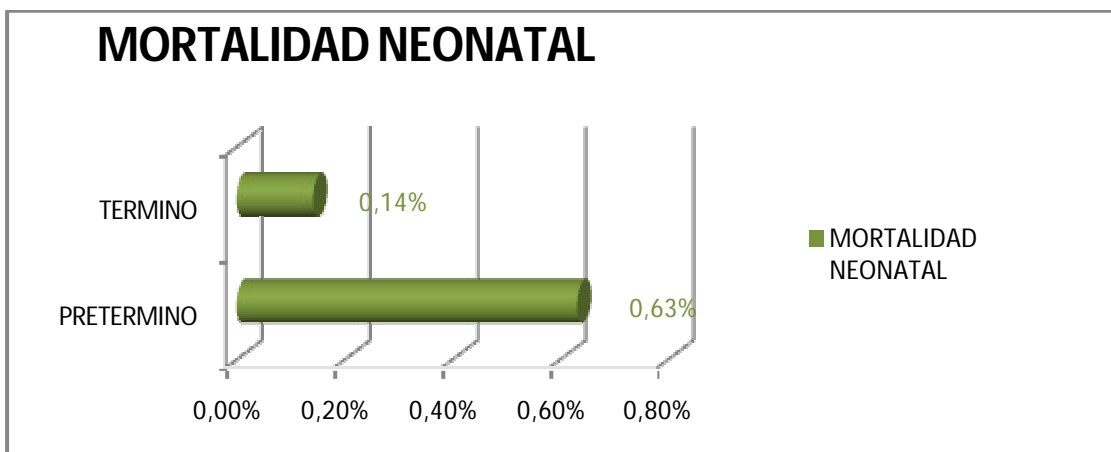


S: Diferencias significativas ($p < 0.05$)

NS: Diferencias no significativas ($p > 0.05$)

Gráfico 9.

Distribución de las frecuencias relativas de Mortalidad Neonatal en la población estudiada



S: Diferencias significativas ($p < 0.05$)

NS: Diferencias no significativas ($p > 0.05$)

DISCUSIÓN

El presente estudio confirma no sólo que los neonatos prematuros tardíos experimentan una mayor morbilidad y mortalidad neonatal que los recién nacidos a término, sino que algunas de sus complicaciones no son transitorias ni benignas, como ha sido la percepción habitual entre los profesionales de salud. Los resultados que hemos observados en este estudio son similares a los de la bibliografía en general.

En el presente trabajo la frecuencia de presentación de nacimientos en pretérmino tardío fue del 10,83% en la población estudiada desde el 01/01/2012 hasta el 30/04/2012, en el Sanatorio de la Mujer de la ciudad de Rosario. Un estudio realizado por Moraes y Madera en el Centro Hospitalario Pereira Rosell de Montevideo, año 2009, demostró una frecuencia de nacimientos en pretérmino tardío del 14,91%.²⁹

Varios son los factores asociados al nacimiento de niños pretérmino tardío, que podrían predecir la probabilidad de que ocurra el nacimiento en esta edad gestacional (34 0/7- 36 6/7 semanas). Si bien muchos de estos niños nacen espontáneamente, con o sin factores de riesgo elevado, ciertas veces son consecuencia de intervenciones inadecuadas que generan iatrogenias negativas.

Variables maternas biológicas, como es los hijos de madres mayores de 34 años eran significativamente más frecuentes en el grupo pretérmino tardío (24,5% vs 18,7%) pero no se encontraron diferencias en el grupo de madres menores de 20 años con respecto al grupo de referencia (6,5% vs 5,7%).

En un estudio realizado en el Hospital A. Isola, Puerto Madryn se demostró una frecuencia de nacimientos en pretérmino tardío de 17,4% en madres mayores a 35 años y un 11,8% en madres menores de 20 años.³⁰

Aquellas gestantes con patologías dependientes de la gravidez como ser la pre-eclampsia, corioamnionitis y rotura prematura de las membranas se asocian a mayor frecuencia de nacidos de pretérmino tardío, al igual que las madres con patologías independientes de la gravidez como ser la hipertensión

previa y la infección urinaria.³¹ también adiciona a la trombofilia como factor predisponente.

Un estudio realizado en el Sanatorio de la Mujer, estudia 15.900 nacimientos acaecidos entre los años 2005 y 2010 (Documento interno no publicado) encuentra que los hijos de pre-eclámpticas (N=598) tienen 16,7% de niños nacidos entre la 33 y 36 semanas y en el grupo de hipertensas gestacionales (N=573) el 8,8%.³²

En el presente trabajo se demostró una frecuencia de preeclampsia en nacidos en pretérmino de 13,8% frente a un 3,6% de los nacidos a término.

Un estudio realizado en el año 2007 en la Universidad Cayetano Heredia en Lima, Perú, demostró una frecuencia de infección urinaria de 11,8%, Ruptura prematura de membrana 7,3% y Anemia Crónica 4,2% en madres que tuvieron hijos en pretérmino tardío. En el presente estudio se obtuvo una frecuencia de infección urinaria de 2,8%, Ruptura prematura de membrana 5,3% y Anemia crónica 1,1% en nacimientos en pretérmino tardío.³³

Ciertos antecedentes obstétricos desfavorables como ser la mortalidad fetal previa (2,2% vs 0,5%) y la mortalidad neonatal tardía (0,9% vs 0,2%) fueron significativamente más en el grupo de pretérmino tardío que en la referencia. En cambio no hubo diferencias entre ambos grupos en caso de antecedente de cesárea anterior (11,5% vs 10,6%) y/o en mortalidad neonatal precoz (1,1% vs 0,5%).

La operación cesárea fue más frecuente en las madres con hijos pretérmino tardío que las madres que tuvieron hijos a término (54,6% vs 35,4%) y un elevado porcentaje de las mismas, puede estar asociado con el incremento de los nacidos con pretérmino tardío. Por otro lado no se encontraron diferencias entre ambos grupos en la proporción de cesáreas electivas versus las intraparto.

La depresión al nacer (Puntaje de Apgar < 7) fue similar en ambos grupos tanto al 1ero (2,3% vs 1,9%) como al 5to minuto (0,4% vs 0,3%) , sin embargo la

mortalidad neonatal fue significativamente mayor en el grupo de neonatos de pretérmino tardío (0,63 vs 0,14%)

Por otro lado la fertilización asistida puede tener alguna responsabilidad en la mayor frecuencia de embarazos múltiples y con ello incrementarse el nacimiento de nacidos de pretérmino en general incluyendo los pretérmino tardíos.³⁴ En el presente estudio se demostró una frecuencia de embarazos múltiples de 1,1% vs 0,7% la cual no fue significativa.

En una muestra de 1381 prematuros tardíos, Vachharajani ³⁵ describió una frecuencia de 51% de complicaciones, mientras que Kramer MS ³⁶, encontró un porcentaje menor de complicaciones, 22%, en los prematuros tardíos, pero esta incidencia fue aún 7 veces más alta que en los niños a término.

CONCLUSIÓN

El propósito central de este trabajo fue determinar la relación entre los factores de riesgo y variables maternas con el nacimiento en pretérmino tardío y sus resultados neonatales ya que en los últimos años se ha ido incrementando el porcentaje de nacimientos en este grupo etario.

Se pudo observar una mayor frecuencia de nacimientos en pretérmino tardío en madres que presentaron los factores de riesgo y/o variables mencionadas, en comparación con la población de referencia como lo son los nacimientos a término.

Con respecto a la edad materna, en madres mayores de 34 años se pudo observar que fueron más frecuentes en el grupo de estudio (pretérmino) que en grupo de referencia, en las madres menores de 20 años no hubo diferencia significativa entre ambos grupos. De esto podemos inferir que una edad mayor a 34 años es un factor de riesgo significativo de nacimiento en pretérmino tardío.

Con respecto a cesárea anterior (11,5% vs 10,6%) y las muertes neonatales precoces previas (1,1% vs 0,5%) no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos. En cambio la muerte fetal previa (2,2% vs 0,5%) fue

significativamente mayor en el grupo pretérmino tardío, que en el de referencia, lo mismo que muerte neonatal tardía previa (0,9% vs 0,2%). Entonces en el presente estudio encontramos asociación significativa como factor de riesgo la muerte fetal previa y muerte neonatal tardía previa.

Las siguientes patologías fueron significativamente más frecuentes en el grupo de madres con hijos de pretérmino tardío que el grupo de referencia. La Hipertensión arterial previa (2% vs 0,6%), Infección Urinaria (2,8% vs 1,6%), Obesidad (4,5%vs 2,1%), la Pre-eclampsia (13,8% vs 3,6%); Diabetes (2,8% vs 0,9%), Anemia Crónica (1,1% vs 0,4%), Corioamnionitis (1,3 vs 0,8%) y Rotura prematura de membranas (5,3% vs 1,1%). Cabe destacar el hecho de poder predecir un nacimiento en pretérmino tardío en madre que presenten estas enfermedades como factor de riesgo.

Con respecto a otras entidades como embarazos múltiples no se encontró una relación significativa (1,1% vs 0,7%). Sin embargo hemorragias del primer (0,7 vs 0,2%) y tercer trimestre del embarazo (12,6% vs 5,8%) si guardan relación con respecto a mayor frecuencia de presentación de nacimientos en pretérmino tardío; lo mismo sucede con los embarazos con período intergenésico < 1 año (4,2% vs 0,7%).

Con respecto a Resultados Neonatales, la depresión neonatal (Apgar < de 7) al 1er minuto fue de 2,3% en los pretérmino tardío y 1,9% en los de término, las diferencias no fueron significativas. Tampoco las hubo en la depresión neonatal al 5to minuto (0,4% y 0,3% respectivamente) entre el grupo de estudio y la referencia. Podemos inferir que no existe relación entre el nacimiento en pretérmino tardío y depresión neonatal, ya que los resultados arrojados en el presente trabajo son similares tanto en el grupo de estudio como en el grupo de referencia. La mortalidad neonatal fue de 0,63% en los pretérminos tardíos y 0,14% en los de término.

El neonato de pretérmino tardío es un desafío a la perinatología. Los riesgos de la salud de un feto en un ambiente uterino desfavorable es un problema no fácil de resolver, ya que la vida de la madre y/o del feto pueden estar amenazadas.

Se debe poner en la balanza también los riesgos que pueden tener estos niños en el ambiente extrauterino debido no sólo a su labilidad, sino al tipo y severidad de complicaciones a que están sometidos en comparación con los neonatos nacidos a término. No sólo la mayor mortalidad, sino mayor morbilidad y mayor posibilidad de discapacidad en el período neonatal, pueden extenderse más allá de la edad escolar.

Hay que considerar a su vez que el tiempo de estadía en unidades de terapia intensiva neonatal pueden generar insatisfacción de padres y familias e incrementar en forma importante los costos de la atención.

Un inadecuado control prenatal puede influenciar en la calidad de la atención de los profesionales de la salud encargados de control y cuidados del embarazo y del recién nacido. Una integración obstétrica neonatal podría mejorar estos resultados y optimizar la toma de decisiones en cuanto a consensuar un balance de los beneficios y perjuicios de una determinada intervención y con ello disminuir el riesgo materno feto neonatal.

La implementación de normas estrictas y respaldadas por la evidencia científica, podría reducir el nacimiento de estos niños. EN SUMA: Detectar factores asociados a nacimientos de pretérminos, facilitará la implementación de estrategias que permitan reducir su prevalencia.

BIBLIOGRAFIA:

1. González-Merlo J, González Basquet E, Laila Vicens JM, Fabre Gonzales E. 2006. Obstetricia. 5ª Edición. Ed Masson. Barcelona. 603.
2. Engle WA, Kominiarek MA. Late preterm infants, Early Term infants and Timing of Elective Deliveries. Clin Perinatol 2008 Jun;35 (2):325-341. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456072>
3. Kalyoncu O, Aygun C, Cetinoglu E, Kucukoduc S. Neonatal morbidity and mortality of late-preterm babies. J Matern Detal Neonatal Med. 2010 Jul;23(7):607-12. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
4. McLaurin KK, Hall CB, Jackson EA, Owens OV, Mahadevia PJ. Persistence of morbidity and cost differences between late-preterm and term infants during the first year of life. Pediatrics 2009 Feb;123(2):653-9. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19171634>
5. McIntire DD, Leveno KJ. Neonatal mortality and morbidity rate in birth preterm birth compared with birth rate term. Obstet Gynecol 2008;111:35-41. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18165390>
6. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Munson ML. Birth: data final 2002. Natal Vital Stat Rep 2003;52:1-114. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14717305>
7. Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Davidoff MJ, Petrini JR. J Differences in mortality between late-preterm and term singleton infants in United Status, 1995-2002. Pediatr. 2007 Nov;151(5):450-6, 456.e1. Epub 2007 Jul 24. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17961684>
8. Pulver LS, Guest-Warnick G, Stoddard GJ, Byington CL, Young PC. Weight for gestational age affects the mortality of late preterm infants. Pediatrics, 2009Jun;123(6):e1072-7. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19482740>
9. Linnet KM, Wisborg K, Agerbo E, Secher NJ, Thomsen PH, Henriksen TB. Gestational age, birth weight, and the risk of hyperkinetic disorder. Arch Dis Child 2006;9:655-60.

- Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16754656>
10. Adams-Chapman I. Neurodevelopmental outcome of the late preterm infant. *Clin Perinatol* 2006;30:947-64. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17148014>
 11. Talger NM, Holzman C, Wang J, Lucia V, Gardiner J, Breslau N. Late-preterm birth and its association with cognitive and socioemotional outcomes at 6 years of age. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21098151>
 12. Woythaler MA, McCormick MC, Smith VC. Late preterm infants have worse 24-month neurodevelopmental outcomes than term infants. *Pediatrics* 2011 Mar;127(3):e622-9. Epub 2011 Feb 14. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
 13. Young PC, Glasgow TS, MStat XL, Guest-Warnick G, Stoddard G. Mortality of Late Preterm (Near Term) Newborns in Utah. *Pediatrics* 2007; 119: 659-65.
 14. Gouyon JB, Vintejoux A, Sagot P, Burguet A, Quantin C, Ferdynus C; the Burgundy Perinatal Network. Neonatal outcome associated with singleton birth at 34-41 weeks of gestation. *Int J Epidemiol*. 2010 Mar 18. Epub ahead of print.
Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20304783>
 15. Lubow JM, How HY, Habli M, Maxwell IR, Sibai BM. Indications for delivery and short-term neonatal outcomes in late preterms compared with term births. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: e30–3.
 16. Schwartz R, Fescina R, Duverges C. "Obstetricia". 6ª Edición. Ed. "El Ateneo".2005.
 17. Behrman RE, Stith BA. Preterm birth: causes, consequences, and prevention. 1st ed. Editors Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes National Academies Press; 2007.
 18. Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Eng J Med* 2010;362(6):529-35.
 19. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG* 2006;113 Suppl 3:17-42.

- 20.Gravett MG, Rubens CE, Nunes TM; GAPPS Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science. BMC Pregnancy Childbirth 2010;10 Suppl 1:S2.
- 21.Di Renzo GC, Roura LC; European Association of Perinatal Medicine- Study Group on Preterm Birth. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor. J Perinat Med 2006;34(5):359-66.
- 22.Andrews WW, Hauth JC, Goldenberg RL. Infection and preterm birth. Am J Perinatol 2000;17(7):357-65.
- 23.Euser AM, Wit CC, Finken MJ, Rijken M, Wit JM. Growth of preterm born children. Horm Res 2008;70(6):319-28.
- 24.American Academy of Pediatrics/American College of Obstetricians and Gynecologists. Appendix D. standard terminology of reporting of reproduce health statistics in the United States. In: Guidelines of Perinatal care. 6th Edition. Elk Grove (IL) American Academy of Pediatrics/American College of Obstetricians and Gynecologists; 2007. P. 389 – 404.
- 25.Fleishman AR. Oinuma M, Clark SL. Rethinking the definition of term pregnancy. Obstet Gynecol. 2010;116:136 – 9.
- 26.Bailit JL, Gregory KD, Reddy UM, et al. Maternal and neonatal outcomes by labor onset type and gestational age. Am J Obstet Gynecol 2010;202:245,e1 – 12.
- 27.Davidoff MJ, Dias T, Damus K, et al. Changes in the gestational age distribution among U.Ss singleton births: impact on rates of late preterm birth, 1992 to 2002. Semin Perinatol 2006;30:8-15.
- 28.Farreras, Rozman. Medicina Interna. 15^a ed. Vol II. Editorial Elsevier.
- 29.Moraes M, Bustos R. Ictericia grave en el recién nacido sano. Arch Pediatr Urug 2004; 75(2): 139-42.
- 30.Samartino A, Levite J, Bugiafreddo G. Parto Prematuro: Factores y Marcadores de Riesgo. Archivos de Pediatría. Chubut. 2005; 46-58
- 31.Khashu M, Narayanan M, Bhargava S, Osiovich H. Perinatal outcomes associated with preterm birth at 33 to 36 week's gestation: a population-based cohort study. Pediatrics. 2009 Jan;123(1):109-13.

32. Capurro H, Ingrassia G, Malamud J, Rodriguez I. Desórdenes hipertensivos durante el embarazo. Documento interno, Sanatorio de la Mujer, Rosario Argentina. Agosto 2011.
33. Huamán J, Prado M, Contreras R. Factor de riesgo del parto prematuro. Revista peruana de Pediatría. sep dic 2007; (16) 3.
34. Lee YM, Cleary –Goldman J, D’Alton ME. Multiple gestations and late preterm (term) deliveries. Semin Perinatol. 2006 Apr;30(2):103-12.
Disponibile en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16731285>
35. Vachharajani AJ. Short-term outcomes of late preterms: an institutional experience. Clin Pediatr 2009; 48(4):383-388.
36. Kramer MS, Demissie K, Platt RW, Sauve 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: 843-9.
37. Harrison. Principios de Medicina Interna. Tomo 8. 16^a ed. Editorial McGraw-Hill Interamericana, 2008.
38. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and preterm birth. Obstet Gynecol 2005;105: 239-45.
39. Wang ML, Dorer DJ, Fleming M, Catlin EA. Clinical outcome of Near Term Infants. Pediatrics 2004; 114: 372-6.
40. 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 (3): 1207-1214.
41. Dudell GC, Jain L. Hipoxic respiratory failure in the Late Preterm Infants. Clin Perinatol 2006; 33: 803-30.
42. Garg M, Devastar S. Glucose metabolism in the Late Preterm Infant. Clin Perinatol 2006; 33: 853-70.
43. Cancela MJ, Repetto M, Moraes M, Latoff M, Kuczmicz S, Olivera A, et al Estrategias para disminuir la mortalidad y morbilidad en los recién nacidos menores de 1,000 gramos en el sector público. Archivos de Perdiatria. Uruguay. 2007; 78(4): 304.

44. Bhutani VK, Johnson L. Predictive ability of a pre-discharge hour specific bilirubin for subsequent hyperbilirubinemia in healthy term and near term newborns. *Pediatrics* 1999; 103:-14.
45. Leuthner SR, Das UG. Calificaciones de Apgar bajas y definición de asfixia al nacer. *Clin Pediatr Norteam* 2004; 3:695-704.
46. Gerdes JS. Diagnóstico y tratamiento de infecciones bacterianas en el recién nacido. *Clin Pediatr Norteam* 2004; 4:879-900.
47. Langhoff-Roos J, Kesmodel U, Jacobsson B, Rasmussen S, Vogel I; Julian Marie Centre, Department of Obstetrics. Spontaneous preterm delivery in primiparous women at low risk in Denmark: population based study. *BMJ* 2006; 332 (7547): 937-9.
48. Demestre Guasch X, Raspall Torrent F, Martínez-Nadal S, Vila Cerén C, Elizari MJ, Saco P, et al. Prematuros tardíos: una población de riesgo infravalorada. *An Pediatr(Barc)* 2009; 71(4): 291-8.
49. Bastek JA, Sammel MD, Paré E. Adverse neonatal outcomes: examining the risks between preterm, late preterm, and term infants. *AmJ Obstet Gynecol* 2008; 199; 367.e1-367.e8.
50. Morrison JJ, Rennie JM, Milton PJ. Neonatal respiratory morbidity and model of delivery at term: influence of timing of elective caesarean section. *Br J Obst Gynaecol* 1995; 102: 101-6.
51. Hansen AK, Wisborg K, Uldbjerg N, Henriksen TB. Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section: cohort study. *BMJ* 2008; 336: 85-7.
52. Sarici SU, Serdar MA, Kormaz A, Erdem G, Oran O, Tekinalp G, et al. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns *Pediatrics* 2004;13(1): 775-80.
53. Rubaltelli F, Dani C, Reali M, Bertini G, Wiechmann L, Tangucci M, Spagnolo A. Acute neonatal respiratory distress in Italy: a one-year prospective study. Italian Group of Neonatal Pneumology. *Acta Paediatr* 1998; 87(12):1261-1268.
54. Madar J, Richmond S, Hey E. Surfactant-deficiency respiratory distress after elective delivery at "term". *Acta Paediatr* 1999; 88(11):1244-1248.

55. Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B. The cost of prematurity: quantification by gestational age and birth weight. *Obstet Gynecol* 2003; 102(3):488-492.
56. Lupton A, Jackson GL. Cold stress and hypothermia in the late preterm ("near term") infant: impact on nursery admission. *Semin Perinatol* 2006; 30(1):24-27.
57. Watchko JF. Hyperbilirubinemia and bilirubin toxicity in the late preterm infant. *Clin Perinatol* 2006; 33(4):839-852.
58. Escobar GJ, Greene JD, Hulac P, Kincannon E, Bischoff K, Gardner MN, Armstrong MA, France EK. Rehospitalisation after birth hospitalization: patterns among infants of all gestations. *Arch Dis Child* 2005; 90(2):125-131.
59. Ananth CV, Joseph KS, Oyelese Y, Demissie K, Vintzileo AM. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. *Obstet Gynecol* 2005; 105 (5 Pt1):1084-1091.
60. Rosenberg TJ, Garber S, Lipkind H, Chiasson MA. Maternal obesity and diabetes as risk factors for adverse pregnancy outcomes: differences among 4 racial/ethnic groups. *Am J Public Health* 2005; 95(9):1545-1551.
61. Fuchs K, Wapner R. Elective cesarean section and induction and their impact on late preterm births. *Clin Perinatol* 2006; 33(4):793-801.
62. Rice Simpson K, Thorman KE. Obstetric "conveniences", elective induction of labor, cesarean birth on demand, and other potentially unnecessary interventions. *J Perinatol Neonatal Nurs* 2005; 19(2):134-144.
63. McCormick MC, Escobar GJ, Zheng Z, Richardson DK. Place of birth and variations in management of late preterm (near-term) infants. *Semin Perinatol* 2006; 30(1):44-47.
64. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1967; 71(2):159-163.
65. As-Sanie S, Mercer B, Moore J. The association between respiratory distress and nonpulmonary morbidity at 34-36 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(4):1053-1057.

66. Jain L, Eaton DC. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol* 2006; 30(1):34-43.
67. Yamazaki H, Torigoe K, Numata O. Neonatal clinical outcome after elective cesarean section before the onset of labor at the 37th and 38th week of gestation. *Pediatr Int* 2003; 4:379-382.
68. Jain L, Dudell GG. Respiratory transition in infants delivered by cesarean section. *Semin Perinatol* 2006; 30(15):296-304.
69. Snyder JM. Regularization of alveolarization. In: Polin RA, Fox WW, Abman SH, editors. *Fetal and Neonatal Physiology*. 3rd edition. New York: Elsevier; 2004:795-801.
70. Clark RH. The epidemiology of respiratory failure in neonates born at an estimated gestational age of 34 weeks or more. *J Perinatol* 2005; 25(4):251-257.
71. Fuchs K, Wagner R. Elective cesarean section and their impact on late preterm births. *Clin Perinatol* 2006; 33(4):793-801.
72. Stutchfield P, Whitaker R, Russell I. Antenatal Steroids for Term Elective Caesarean Section (ASTECS) research team: antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomized trial. *BMJ* 2005; 331(7518):662.
73. Ward RM. Drug disposition in the late preterm ("near-term") newborn. *Semin Perinatol* 2006; 30(1):48-51.
74. Sarici SU, Serdar MA, Korkmaz A, Erdem G, Oran O, Tekinalp G, et al. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics* 2004; 113(4):775-780.
75. Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Combining clinical risk factors to serum bilirubin levels to predict hyperbilirubinemia in newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159(2):113-119.