



Universidad de Oviedo

**Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.**

Título de la tesis:

**PREMATURIDAD TARDÍA. SEGUIMIENTO EVOLUTIVO.**

Nombre del Autor:

Félix Morales Luengo



Universidad de Oviedo

**Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.**

Título de la tesis:

**PREMATURIDAD TARDÍA. SEGUIMIENTO EVOLUTIVO.**

Nombre del Autor:

Félix Morales Luengo



**RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL**

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: PREMATURIDAD TARDÍA. SEGUIMIENTO EVOLUTIVO.	Inglés: LATE PREMATUREITY. FOLLOW UP DEVELOPMENT.

2.- Autor	
Nombre: FÉLIX MORALES LUENGO	DNI/Pasaporte/NIE: _____
Programa de Doctorado: Ciencias de la Salud.	
Órgano responsable: Comisión académica del programa de Doctorado Ciencias de la Salud. Línea de Investigación sobre " Enfermedades Pediátricas"	

**RESUMEN (en español)**

FOR-MAT-VOA-010 (Reg.2018)

**INTRODUCCIÓN:** Los prematuros tardíos (PT) son aquellos que nacen entre 34 y 36<sup>+6</sup> semanas de edad gestacional (SEG) y suponen, aproximadamente, el 70% de todos los prematuros. Los PT tienen una morbilidad aumentada en comparación con los recién nacidos a término (RNAT) desde el nacimiento hasta, al menos, los primeros años de vida, lo que conlleva una relevante carga sanitaria. Dentro de la Sociedad Española de Neonatología, el grupo SEN34-36 vigila, monitoriza y ofrece recomendaciones sobre los PT. Entre sus recomendaciones está la evaluación del desarrollo psicomotor (DPM) con el cuestionario para padres Agas & Stages Questionnaires 3® (ASQ3) a los 2 y 4-5 años. Los 5 años serían el último peldaño para detectar problemas de DPM que sean susceptibles de tratamiento.

**OBJETIVOS:** Analizar la morbilidad durante los 2 primeros años de vida en PT y compararla con RNAT. Analizar el riesgo de retraso de DPM entre PT y RNAT a los 5 años de edad.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio descriptivo retrospectivo de PT nacidos en un hospital (años 2008-12) desde el nacimiento hasta los 2 años de edad. Se recogieron datos prenatales, neonatales y hasta los 2 años. Para comparar con RNAT se realizó un estudio de casos (PT del año 2010) y controles (2 RNAT por cada PT). Para comparar el riesgo de retraso de DPM a los 5 años de edad se utilizó ASQ3. Análisis estadístico: el estudio se basa en la comparación de grupos independientes. Se empleó análisis de regresión logística para evaluar variables de confusión. Fue considerada estadísticamente significativa una  $p < 0,05$ . En el análisis de ASQ3 se obtuvo un punto que discriminará el riesgo de déficit del DPM comparando la proporción de resultados de la puntuación total entre PT y RNAT.

**RESULTADOS: INCIDENCIA PT:** 996 PT de 13.133 recién nacidos (7,6%). PT supusieron el 67,1% del total de los pretérminos. **PERIODO NEONATAL:** el 57,3% de PT ingresaron en la unidad de neonatología. De los ingresados el 39,1% precisaron cuidados intensivos (UCIN). PT de 34 SEG tuvieron mayor riesgo de ingreso en UCIN ( $p < 0,001$ ). La estancia de ingreso fue mayor a menor SEG ( $p < 0,001$ ). El 49,6% tuvieron patología metabólica (hiperbilirrubinemia fue la más frecuente). La patología digestiva ocurrió en el 18,6% de PT (dificultad de alimentación fue lo más frecuente). La patología respiratoria se observó en el 17,8% PT (taquipnea transitoria fue la más



diagnosticada). **INGRESO TRAS EL PERIODO NEONATAL HASTA LOS 2 AÑOS DE VIDA:** el 25,2% de PT precisaron ingreso. Las causas principales fueron infecciosas siendo la bronquiolitis la más frecuente. Los PT con antecedentes neonatales de ingreso en UCIN, malformaciones y patologías hematológica y neurológica ingresaron más frecuentemente tras el periodo neonatal. No se encontraron estas diferencias con las principales patologías neonatales, sexo ni bajo peso para la edad gestacional (BPEG). **MORTALIDAD:** fallecieron 7 PT (0,7%). 6 en el periodo neonatal. Crecimiento intrauterino retardado (CIR) y malformaciones se encontraron como antecedentes. **COMPARACIÓN PT Y RNAT:** 195 PT y 390 RNAT. Morbilidad neonatal: PT ingresaron más frecuentemente (59,5% vs 11,8%;  $p < 0,001$ ). El ingreso en UCIN también fue superior en PT (26,2% vs 3,1%;  $p < 0,001$ ). La estancia de los ingresos fue superior en PT ( $p < 0,001$ ). La mayoría de las patologías neonatales fueron más frecuentes en PT. Ingresos tras periodo neonatal hasta los 2 años de vida: 27,1% PT y 21,4% RNAT ( $p=0,08$ ). Factores de riesgo cercanos a la significación ( $p < 0,1$ ) fueron ingreso en neonatología, BPEG, malformaciones y patología hemodinámica. No se encontraron diferencias relevantes en los motivos de ingreso. Mortalidad: 3 PT (1,5‰) y 3 RNAT (7,5‰),  $p=0,4$ . **ASQ3:** 47% PT y 35% RNAT completaron ASQ3. La media de puntuación total y por dominios fueron menores en PT sin diferencias estadísticas. Se tomó como referencia de riesgo de déficit de DPM 254 puntos de la puntuación total. 11 niños estuvieron por debajo de esa puntuación, 7 PT (7,9%) y 4 RNAT (3%),  $p=0,1$ . Factores asociados fueron sexo varón y CIR.

**CONCLUSIONES:** Los PT suponen la mayoría de los prematuros y contribuyen de forma importante a la morbimortalidad neonatal siendo superior a la de los RNAT. En los ingresos tras el periodo neonatal no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. Los PT tienen un riesgo de déficit de DPM similar a RNAT a los 5 años de edad. CIR y varón influye negativamente en este riesgo.

#### RESUMEN (en Inglés)

**INTRODUCTION:** Late preterm infants (LPI) are those born between 34 and 36<sup>+6</sup> weeks gestational age (GA) and account for approximately 70% of all premature infants. LPI have an increased morbidity and mortality compared to term infants from birth to at least the first years of life, which carries a significant health burden. Within Spanish Neonatal Society, SEN34-36 group monitors and offers recommendations on LPI. Among his recommendations is the evaluation of psychomotor development (PMD) with the questionnaire for parents Ages & Stages Questionnaires 3® (ASQ3) at 2 and 4-5 years old. 5 years would be the last step to detect PMD disorders that are amenable to treatment.

**OBJECTIVES:** Analyze morbidity and mortality during the first 2 years of life in LPI and compare it with term infants. Analyze risk of delay of PMD between LPI and term infants at 5 years of age.

**MATERIAL AND METHODS:** Retrospective descriptive study of LPI born in a hospital (years 2008-12) from birth to 2 years of age. Data were collected on prenatal and neonatal period and up to 2 years. To compare with term infants, a study of cases (LPI born in 2010) and controls (2 term infants for each LPI) was carried out. ASQ3 was used to compare the risk of delay of PMD at 5 years of age. Statistical analysis: The study is based on the comparison of





independent groups. Logistic regression analysis was used to evaluate confounding variables.  $p < 0.05$  was considered statistically significant. In ASQ3 analysis, a point was obtained that would discriminate the risk of PMD deficiency by comparing the proportion of results of the total score between LPI and term infants.

**RESULTS: LPI INCIDENCE:** 996 LPI of 13,133 newborns (7.6%). LPI accounted for 67.1% of the total premature infants. **NEONATAL PERIOD:** 57.3% of LPI were admitted to neonatology unit. Of those admitted, 39.1% required intensive care (NICU). 34 weeks GA LPI had a higher risk of admission to NICU ( $p < 0.001$ ). The admission stay was longer in lower GA LPI ( $p < 0.001$ ). 49.6% had metabolic pathology (hyperbilirubinemia was the most frequent). Digestive pathology occurred in 18.6% of LPI (feeding difficulties were the most frequent). Respiratory pathology was observed in 17.8% LPI (transient tachypnea was the most diagnosed). **INCOME BEYOND NEONATAL PERIOD UP TO 2 YEARS OF LIFE:** 25.2% of LPI required admission. The main causes were infectious, with bronchiolitis being the most frequent. LPI with a history of admission to NICU, congenital malformations and hematological and neurological pathologies were admitted more frequently after neonatal period. These differences weren't found with the main neonatal pathologies, sex or low weight for gestational age (LGA). **MORTALITY:** 7 LPI died (7‰). 6 in neonatal period. Intrauterine growth restriction (IUGR) and malformations were found as antecedents. **COMPARISON LPI AND TERM INFANTS:** 195 LPI and 390 term infants. Neonatal morbidity: LPI were admitted more frequently (59.5% vs 11.8%;  $p < 0.001$ ). Admission to NICU was also higher in LPI (26.2% vs. 3.1%;  $p < 0.001$ ). Admission stay was longer in LPI ( $p < 0.001$ ). Most of the neonatal pathologies were more frequent in LPI. Income beyond the neonatal period up to 2 years of life: 27.1% LPI and 21.3% term infants ( $p = 0.08$ ). Risk factors close to significance ( $p < 0.1$ ) were admission to neonatology unit, LGA, malformations and hemodynamic pathology. No relevant differences were found in the reasons for admission. Mortality: 3 LPI (1,5‰) and 3 term infants (7,5‰),  $p = 0.4$ . **ASQ3:** 47% LPI and 35% term infants completed ASQ3. The mean total and domain scores were lower in LPI without statistical differences. 254 points of the total score were taken as risk of delay of PMD reference. 11 children were below this score, 7 LPI (7.9%) and 4 term infants (3%),  $p = 0.1$ . Associated factors were male sex and IUGR. **CONCLUSIONS:** LPI represent the majority of premature infants and contribute significantly to neonatal morbidity and mortality, being higher term infants. In admissions after the neonatal period, no significant differences were observed between both groups. LPI have a risk of delay of PMD similar to term infants at 5 years of age. IUGR and male negatively influence this risk.

**SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN MEDICINA.**

Prematuridad tardía. Seguimiento evolutivo.

## Agradecimientos

*Una vez finalizada esta tesis doctoral quisiera dar las gracias:*

- *A mi Directora, Belén F. Colomer, por su labor como docente en mi formación neonatal y por la ayuda y supervisión de esta tesis, incluso en la distancia. Gracias.*
- *A mis padres y mi hermana Nuria por su amor, ánimos y estar ahí desde siempre haciéndome saber lo que es un hogar.*
- *A Beatriz, por su cariño y ayuda incondicional día tras día. Gracias por la paciencia y empuje para que finalice esta tesis.*
- *A todos mis compañeros de neonatología, los que fueron, son y vendrán. Por todas las horas que pasamos juntos en nuestra vocación. Mil gracias por vuestro apoyo y amistad, dentro y fuera del hospital.*
- *Y por último, quisiera hacer mención especial a todos los neonatos prematuros tardíos, que al igual que yo, decidieron descubrir este mundo antes de tiempo.*

*Dedicada a mi hermano Rober, porque no podía ser a otro.*

Prematuridad tardía. Seguimiento evolutivo.





Prematuridad tardía. Seguimiento evolutivo.	Índice
6.4.2. Datos del parto	54
6.4.3. Somatometría al nacimiento	54
6.4.4. Datos del ingreso	55
6.4.5. Morbi-mortalidad neonatal	56
6.4.6. Pruebas diagnósticas realizadas en periodo neonatal	59
6.4.7. Tratamiento recibido en periodo neonatal	59
6.4.8. Evolución fuera del periodo neonatal	60
6.4.9. Datos RNAT (grupo control)	60
6.4.10. Evaluación a los cinco años de edad: cuestionario ASQ3®	61
6.4.10.1. ASQ3®	61
6.4.10.2. Otros datos	61
6.5. Análisis estadístico	62
6.6. Aspectos éticos	64
7. Resultados.	65
7.1 Incidencia PT.	67
7.1.1. Datos globales	67
7.1.2. Distribución de PT por semanas de EG.	69
7.1.3. Mes de nacimiento	69
7.1.4. Sexo	70
7.2 Somatometría y tipo de peso al nacer.	70
7.2.1 Peso, longitud y perímetro craneal al nacimiento.	70
7.2.2 Clasificación peso al nacimiento	71
7.3 Antecedentes prenatales.	72
7.3.1 Edad materna	72

Prematuridad tardía. Seguimiento evolutivo.	Índice
7.3.2 Paridad y antecedentes de prematuridad.	73
7.3.3 Tipo de gestación	73
7.3.4 Maduración pulmonar prenatal y amenaza de parto prematuro.	74
7.3.5 SGB, profilaxis antibiótica intraparto y TBR	74
7.3.6 Patología materna durante el embarazo.	75
7.3.7 Patología fetal/anejos fetales.	76
7.4 Parto.	77
7.4.1 Inicio y tipo de parto.	77
7.4.2 Necesidad de RCP al nacimiento y test de Apgar	79
7.5 Periodo neonatal.	80
7.5.1 Ingreso en neonatología.	80
7.5.2 Motivo principal de ingreso en neonatología.	83
7.5.3. Tiempo de estancia hospitalaria.	84
7.5.3.1. Estancia de los PT ingresados	84
7.5.3.2. Estancia hospitalaria de los PT no ingresados en el periodo neonatal inmediato.	86
7.5.3.3. Estancia hospitalaria de todos PT en periodo neonatal.	86
7.5.4. Ingreso y reingreso en periodo neonatal tras el alta en planta de maternidad.	87
7.5.5. Morbilidad neonatal	88
7.5.5.1 Morbilidad global por EG	90
7.5.5.2 Morbilidad por PRN	91

Prematuridad tardía. Seguimiento evolutivo.	Índice
7.5.5.3.Morbilidad según maduración pulmonar	92
7.5.5.4.Morbilidad de PT ingresados	93
7.5.6 Pruebas diagnósticas realizadas	94
7.5.6.1. Pruebas diagnósticas en PT ingresados	97
7.5.7. Tratamiento recibido	98
7.5.7.1. Tratamiento en PT ingresados	99
7.5.7.2. Tratamiento en PT no ingresados	100
7.6. Mortalidad	101
7.7. Ingresos posteriores al periodo neonatal	102
7.7.1. Incidencia, causas y tiempo de ingreso	102
7.7.2. Riesgo de ingreso fuera del periodo neonatal	102
7.8. Comparación de PT y RNAT.	104
7.8.1. Datos maternos	104
7.8.2. Datos prenatales	105
7.8.3. Parto	106
7.8.3.1. Parto espontáneos o inducidos	106
7.8.3.2. Modalidad de parto	107
7.8.3.3. Reanimación en paritorio	107
7.8.3.4. Test de Apgar	108
7.8.4. Somatometría al nacimiento	108
7.8.5. Periodo neonatal	110
7.8.5.1 Ingresos	110
7.8.5.2 Estancia hospitalaria	112
7.8.5.3 Patología neonatal	113

Prematuridad tardía. Seguimiento evolutivo.	Índice
7.8.5.4 Pruebas diagnósticas realizadas	118
7.8.5.5 Tratamientos recibidos	118
7.8.6 Mortalidad	119
7.8.7 Fuera del periodo neonatal	120
7.8.7.1 Ingresos	120
7.8.7.2 Motivo de ingreso	122
7.8.7.3 Seguimiento en consulta especializada	
hasta los 2 años de edad	124
7.9. Ages & Stages Questionnaires 3® a los cinco años de edad	126
7.9.1. Características de los niños	126
7.9.2. Puntuación total y por dominios de ASQ3®	128
7.9.3. Riesgo de déficit de DPM	128
7.9.4. Factores de riesgo para déficit de DPM	128
7.10. Salud y desarrollo a los cinco años de edad	132
7.10.1. Somatometría	132
7.10.2. Desarrollo y salud general subjetiva	135
7.10.3. Problemas de salud y seguimiento especializado	
hasta los cinco años de edad	135
8. Discusión.	137
9. Limitaciones de la investigación.	167
10. Conclusiones.	169
11. Índice de figuras y tablas.	173
11.1. Gráficos	173
11.2. Tablas	175

Prematuridad tardía. Seguimiento evolutivo.	Índice
12. Bibliografía.	179
13. Anexos.	195
ANEXO 1: Documento de aprobación del estudio por parte del Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias.	197
ANEXO 2: Hojas de información para padres/tutores de los niños del estudio.	198
ANEXO 3: Consentimiento informado para padres/tutores de los niños del estudio.	200
ANEXO 4: Documento de confidencialidad de datos firmado por los investigadores y enviado a los padres/tutores de los niños del estudio.	201
ANEXO 5: gráficas del estudio transversal español de crecimiento 2008 de A. Carrascosa, J.M. Fernández <i>et al.</i>	202
ANEXO 6: Ages Stage Questionnaire (version 3) <sup>®</sup> de 60 meses de edad.	208
ANEXO 7: Hoja de otros datos requeridos enviada junto con ASQ3 <sup>®</sup>	216
14. Glosario de definiciones y términos	217
15. Difusión científica	219



## 1. Abreviaturas

Adr: adrenalina

ASQ: Ages & Stages Questionnaires

BPEG: bajo peso para la edad gestacional

CD: prueba de coombs directo

CIA: comunicación interauricular

CIR: restricción crecimiento intrauterino.

CIV: comunicación interventricular.

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea.

CPAPn: presión positiva continua en la vía aérea por vía nasal.

CT: corticoterapia

DAP: ductus arterioso permeable

DBP: displasia broncopulmonar.

DG: diabetes gestacional

DM: diabetes mellitus

DPM: desarrollo psicomotor

DS: desviación estándar

E: especificidad

ECG: electrocardiograma.

ECEMC: Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas

ECN: enterocolitis necrotizante.

EEG: electroencefalograma

EEUU: Estados Unidos de América

EG: edad gestacional

EGB: enseñanza general básica

et al: y colaboradores

FVM: frotis vaginal materno

SGB: estreptococo  $\beta$  hemolítico grupo B

EMH: enfermedad de membrana hialina

ESO: educación secundaria obligatoria

FP: formación profesional

FUR: fecha de última menstruación materna

GEA: gastroenteritis aguda

HDC: hernia diafragmática congénita

HPT: hipertensión pulmonar.

HTA: hipertensión arterial

HUCA: Hospital Universitario Central de Asturias

IL-6: Interleukina 6

IMC: índice de masa corporal

IQR: recorrido intercuartílico

IRA: insuficiencia renal aguda

IRVA: infección respiratoria vía aérea

ITU: infección del tracto urinario

IVE: interrupción voluntaria del embarazo

LM: lactancia materna

lpm: latidos por minuto

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: *odds ratio*

PAEG: peso adecuado para la edad gestacional

PAI: profilaxis antibiótica intraparto

PCR: proteína C reactiva

PCT: procalcitonina

PEEG: peso elevado para la edad gestacional

PPI: presión positiva intermitente

PT: prematuro tardío

RCP: reanimación cardiopulmonar

RGE: reflujo gastroesofágico

RN recién nacido

RNAT: recién nacido a término

RNPT: recién nacido pretérmino

RPBF: riesgo de pérdida de bienestar fetal

RPM: rotura prematura de membranas

RR: riesgo relativo

S: sensibilidad

SAM: síndrome por aspiración meconial

SEG: semanas de edad gestacional

SENeo: Sociedad Española de Neonatología

TET: intubación traqueal

TBR: tiempo de bolsa rota

TRA: técnicas de reproducción asistida

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

UORN: unidad de observación de recién nacidos

VMI: ventilación mecánica invasiva

VMNI: ventilación mecánica no invasiva

VPPI: ventilación presión positiva intermitente

VRS: virus respiratorio sincitial





INTRODUCCIÓN





## 2. Introducción

### 2.1. Definición:

Se conoce como prematuro al recién nacido antes de la 37 semana de edad gestacional contado desde la FUR. Dentro de todos los prematuros se encuentra un subgrupo de creciente interés en los últimos años denominado recién nacido PT objeto de este estudio.

El término “prematuro tardío” fue definido por los participantes de una conferencia de consenso en el año 2005 que tenía como objetivo optimizar la atención y evolución de los embarazos y de los recién nacidos casi a término (“Optimizing Care and Outcome of the Near-Term Pregnancy and the Near-Term Newborn Infant”) y estaba financiado por los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU.<sup>1</sup> Se definió como “prematuro tardío”, al nacido entre las 34 semanas y 0 días y 36 semanas y 6 días a partir de la FUR

Esta definición de nacimiento “prematuro tardío”, se elaboró para orientar la atención y la investigación clínica, y destacar las características de estos neonatos.<sup>1,2</sup>

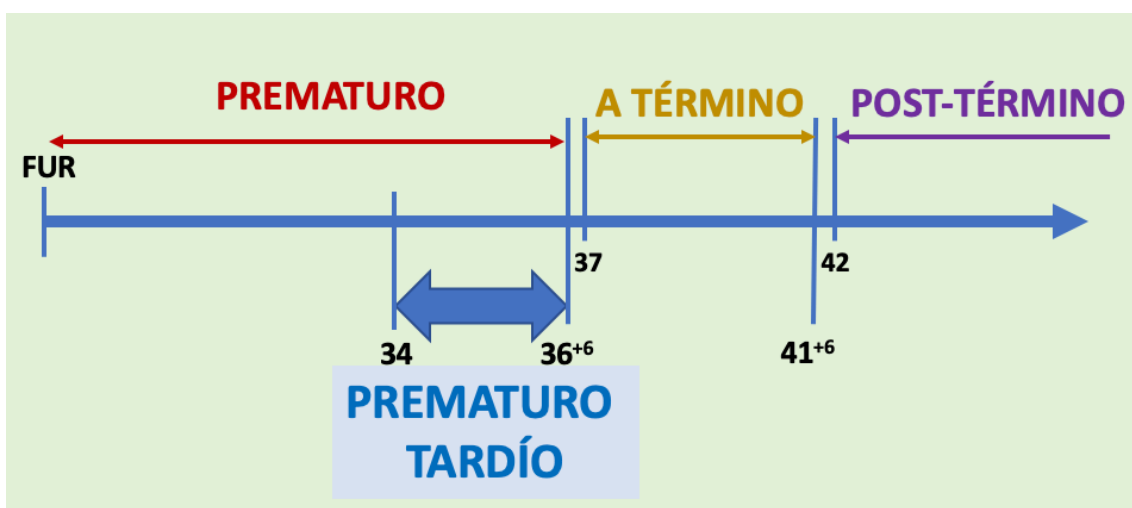


Gráfico 1. Definición de prematuro tardío

Antes de esta definición, se empleaba con frecuencia el concepto de “casi a término” para describir a esta población, porque se pensaba que la supervivencia y evolución eran similares y estaba fisiológicamente “lo bastante cerca” de los RNAT, pudiendo ser tratados de manera similar a estos últimos, tanto la embarazada como el niño.<sup>1</sup>

Los neonatos PT pueden ser similares a los RNAT (de 37 a 41 semanas completas de gestación) en aspecto, tamaño y peso, sin embargo, son, respecto a estos últimos, inmaduros en el aspecto físico y fisiológico. En consecuencia están expuestos a una mayor morbimortalidad, sobretodo durante la primera semana de vida.<sup>2,3,4,5</sup>

La mayor parte de los trabajos científicos en neonatología se han centrado en los recién nacidos de muy bajo peso (< 1500 gramos) y/o menores de 33 SEG, que presentan un alto índice de morbilidad y mortalidad.<sup>6</sup> Sin embargo, hasta hace pocos años se conocía poco de los prematuros de más edad gestacional.

## **2.2. Epidemiología:**

Entre 1990 y 2005, el porcentaje de los nacidos vivos en los EE.UU. designados como PT, aumentó un 25%, del 7,3% al 9,1%, de todos los nacidos vivos. En comparación, la proporción de neonatos nacidos antes de las 34 SEG se mantuvo relativamente estable durante ese mismo periodo.<sup>7</sup> Posteriormente este porcentaje disminuyó hasta 2014, con un nuevo aumento en los dos años siguientes, desde 6,82% a 7,09%, lo que supone aproximadamente el 72% de todos los prematuros en EE.UU.<sup>8</sup> (Gráfico 2)

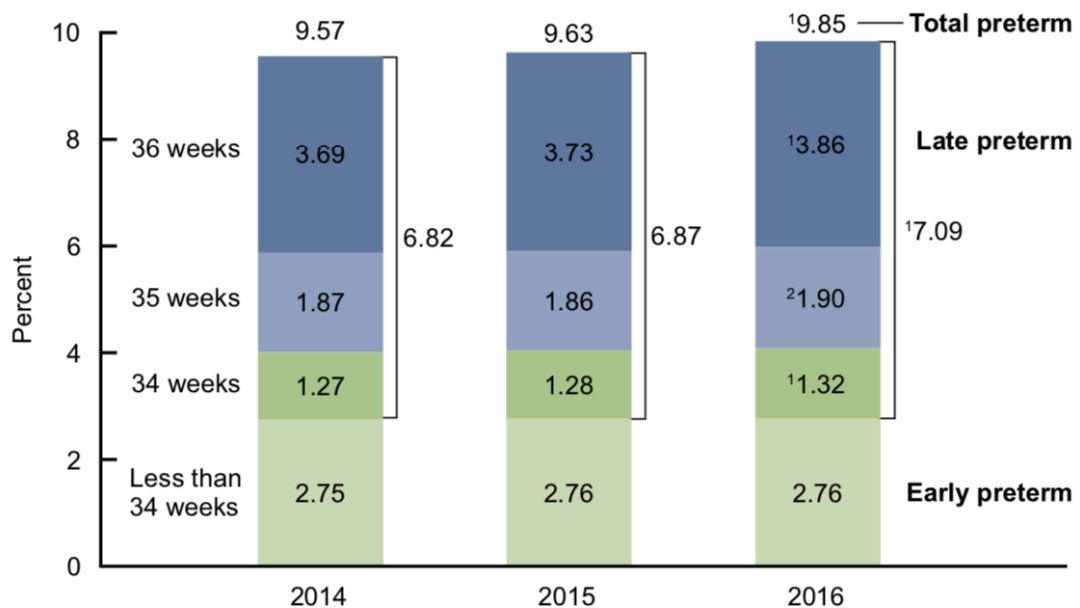


Gráfico 2. Índice de partos prematuros en EEUU de 2014 a 2016. Gráfica tomada de Martin JA, Osterman MJK. Describing the Increase in Preterm Births in the United States, 2014-2016. NCHS Data Brief. 2018.<sup>8</sup>

En otros países más cercanos como Italia, desde 2010 a 2016 se observó en un centro hospitalario una ligera disminución del parto prematuro del 7,2% a 6,9% , siendo los PT un 71.8% de ese grupo (y entre 5-5,2% del total de recién nacidos).<sup>9</sup>

En España (Barcelona, SCIAS-Hospital), el porcentaje de PT aumentó de manera notable desde el año 1992 (3,9%) hasta el año 2008 (9,8%).<sup>10</sup> Un estudio más amplio de la SENEo (con 34 centros hospitalarios españoles), realizado desde 2011 a 2016, encontró una tasa de prematuridad tardía del 5,9% de los nacidos vivos, lo que representa el 70,1% de todos los prematuros.<sup>11</sup>

Los investigadores han propuesto varias razones para esta tendencia ascendente, como el aumento de vigilancia materna durante la gestación, embarazos multifetales, técnicas de reproducción asistida, intervenciones obstétricas, edad materna y complicaciones y cuadros preexistentes maternos (por ejemplo: obesidad, diabetes o hipertensión arterial (HTA)).<sup>1,2,12,13</sup>

## 2.3. Causas de prematuridad:

### 2.3.1. Causas maternas/obstétricas:

#### A) Datos demográficos y enfermedades concomitantes:

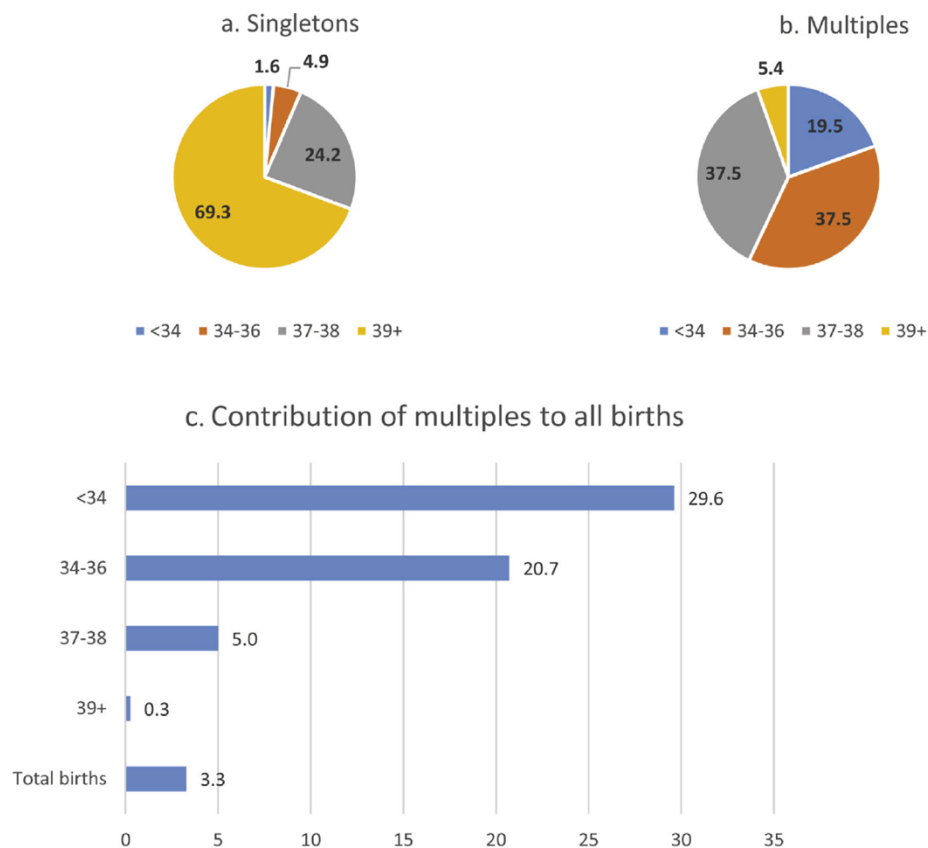
La presencia de patología materna u obstétrica, en muchos casos, es la principal indicación de adelantar el parto. Las gestantes actuales en países desarrollados, son más proclives a presentar complicaciones obstétricas, y por tanto es más frecuente que se desencadene médica o espontáneamente el parto prematuro.

Hay muchos factores que contribuyen a este hecho como los cambios demográficos, el incremento de uso de técnicas de reproducción asistida (TRA), la edad materna avanzada, la mayor frecuencia de gestaciones múltiples o la obesidad materna.<sup>14</sup>

La edad materna avanzada (> 35 años en el momento del parto) se asocia con tasas más altas de diabetes, preeclampsia y RPM, que pueden llevar a desencadenar un nacimiento prematuro.<sup>15</sup> Otros estudios también han apuntado a la edad materna < 20 años como factor de riesgo para parto prematuro.<sup>16,17</sup>

El aumento de TRA y como resultado la mayor tasa de gestaciones múltiples esta asociado al incremento del parto prematuro.<sup>2,18</sup> Incluso con independencia de la patología materna las TRA se asocian a más partos prematuros y de RNAT precoz (37-38 SEG).<sup>19,20</sup> Las gestaciones múltiples están expuestas a mayor riesgo de prematuridad<sup>21</sup> (gráfico 3), y además, estas gestaciones son más susceptibles a complicaciones del embarazo (preeclampsia, anomalías en el crecimiento fetal y mal presentación).<sup>22,23</sup>

Aunque se ha propuesto la obesidad (índice de masa corporal (IMC) >30 kg/m<sup>2</sup>), como riesgo de parto prematuro también el bajo peso materno (IMC <20 kg/m<sup>2</sup>) se ha postulado como factor de riesgo.<sup>24</sup>



*Gráfico 3. Distribución de grupos de edad gestacional por (a) partos únicos, (b) partos múltiples y (c) contribución de partos múltiples al número total de nacimientos en países Europeos, Norte-América y Japón en 2010. Gráfica tomada de Delnord M, Zeitlin J. Epidemiology of late preterm and early term births. An international perspective. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019.<sup>21</sup>*

Algunos estudios han mostrado que la etnia también podría influir en el embarazo e incrementar el parto prematuro<sup>25</sup>. En EE.UU. y Canadá la madres no hispanas de raza negra tendrían más posibilidades de parto prematuro y esto, se ha relacionado a su vez, con el bajo nivel socioeconómico.<sup>26</sup>

Otras características que podrían incrementar el riesgo de un nacimiento prematuro (entre 32 y 36 semanas de EG) son el antecedente de un parto prematuro previo (OR 7,2 ; IC: 95% [1,6-33,2] y un intervalo entre embarazos inferior a 12 meses (OR 4,1 ; IC 95%: [2,2-7,5]).<sup>27</sup>

### B) Problemas placentarios y hemorragia prenatal:

Las hemorragias obstétricas son la principal causa de mortalidad materna periparto en todo el mundo. Con el aumento de los partos por cesárea, las anomalías placentarias, como placenta previa, placenta acreta y placenta percreta, aumentaron significativamente y en este tipo de gestaciones complicadas, es frecuente que la duración del embarazo sea inferior a lo normal. En los casos de nacimientos PT, es más probable la placenta previa que en los RNAT a la 39 SEG (0,4-1,5% a vs 0,04%,  $p < 0,05$ )<sup>28</sup>. Zhang et al<sup>29</sup> además demostraron mayor frecuencia de abrupción placentario en este grupo y también se ha encontrado hemorragia anteparto más frecuente en estos niños (2,3% vs 0,7%).<sup>16</sup>

El manejo obstétrico de estos problemas placentarios sin sangrado u otras complicaciones recomiendan (grado IB) el parto a las entre 36 y 37<sup>+6</sup> semanas de EG en las pacientes con placenta previa y entre la semana 34 y 37 en placenta acreta o vasa previa. En el caso de hemorragia activa en el periodo entre 34 y 36 SEG no debería retrasarse el parto ni siquiera para la administración de corticoide antenatal.<sup>30</sup>

### C) Problemas hipertensivos y diabetes gestacional:

La HTA gestacional es un problema que suele presentarse de manera frecuente en el embarazo y que contribuyen en buena medida a la tasa de PT.<sup>31,32</sup>

Los problemas de HTA gestacional, aparecen en aproximadamente el 10% de los embarazos y el 2-3% desarrollará preeclampsia.<sup>33</sup> La mayoría de los problemas hipertensivos se producen en el tercer trimestre. Cuando aparece en un embarazo a término, está bien establecido que se debería finalizar el embarazo, sin embargo, en el período PT esta recomendación no está clara. Un reciente estudio, considera adecuado el parto programado también en este período, mejorando la morbilidad materna sin incrementar morbilidad importante en PT, aunque con mayor porcentaje de ingresos de los RN.<sup>34</sup>

McIntire y Leveno observaron que la HTA gestacional y la preeclampsia causaron el 9-14% de los partos PT.<sup>28</sup>

En España en un amplio estudio del grupo SEN34-36, con 9121 PT, el 18,9% de estos correspondían a madres con problemas hipertensivos y fue la patología materna más frecuentemente encontrada seguida de la diabetes gestacional (DG) y diabetes mellitus (DM) (6,1%).<sup>11</sup> En otro estudio español de un único centro (con 769 PT y 1460 RNAT) la frecuencia de preeclampsia en madres de PT fue superior a la de RNAT (9,1% vs 1,1% ; OR 8,5 [4,9-14,9]) y en cuanto a la DG fue mayor en PT pero sin diferencias significativas (6,7% vs 5,2%, OR 1,3 [0,9-1,9]).<sup>35</sup>

La relación entre diabetes gestacional y PT, es más dudosa, puesto que hay estudios de que no encuentran esta relación<sup>13,16</sup> y en otros sí.<sup>36</sup>

### *2.3.2. Causas fetales:*

Diversos problemas fetales pueden contribuir también al nacimiento PT, como la restricción del crecimiento fetal (CIR), las anomalías fetales y las anomalías en el líquido amniótico (oligohidramnios o polihidramnios). Muchos de estos problemas aumentan el riesgo de muerte fetal por lo que su presencia obliga a llevar a cabo pruebas de bienestar fetal. Las anomalías en estas las pruebas (monitorización de la actividad fetal, perfiles biofísicos), pueden llevar a programar el parto antes de las 37 SEG.

No hay consenso firme en los protocolos sobre manejo del CIR en el periodo PT<sup>37</sup>. Para mejorar los resultados neonatales estos protocolos, a menudo, incluyen inducir el parto a la 35-36 SEG debido a un riesgo alto de muerte fetal en edades gestacionales más avanzadas. Cuando existe además alteración en el flujo arterial umbilical se recomienda finalizar el parto a las 35 SEG.<sup>38</sup>



### 2.3.3. *Procedimientos obstétricos que contribuyen a los nacimientos PT:*

#### A) Inducción del trabajo de parto:

Los problemas maternos y fetales antes indicados, frecuentemente, requieren finalización médica del parto de manera precoz, siempre valorado riesgo-beneficio tanto para el feto como la madre.

En los últimos años el control del embarazo mediante ecografía fetal y la monitorización fetal se han generalizado. Se presume que estos controles incrementan los nacimientos PT porque detectan anomalías que prevén un estado fetal inquietante y los médicos actúan en consecuencia. En los partos iatrogénicos antes de la 39 SEG, existen algunas indicaciones bien definidas, aunque hay otras más subjetivas, en las cuales el médico debe determinar el momento del parto y quizás estas se podrían reducir sin empeorar el pronóstico fetal y materno.<sup>39,40</sup> Muy probablemente el temor de un mortinato a menudo supera el temor de las complicaciones por el nacimiento prematuro en el momento de determinar cuándo realizar el parto, lo que incrementaría el parto antes de tiempo sin una razón justificada.

La evaluación de estos riesgos no es sencilla y existen variaciones en la intervención obstétrica en todos los países.<sup>41</sup> En un estudio que investigaba partos inducidos médicamente en USA se observaron tasas más altas de intervención en los PT y RNAT de 37-38 semanas (44% y 42% respectivamente); en comparación con Suecia (24,5% y 36,9%).<sup>42</sup> Ese mismo estudio mostró que en EEUU, hubo una disminución de estos partos inducidos entre 2006 y 2014, que se asoció con disminuciones en los PT y nacimientos prematuros en general, pero esto no se observó en los países nórdicos. En el análisis secundario de la OMS sobre una encuesta internacional sobre salud materna y neonatal, que comprendía a 29 países con índice de desarrollo de salud variable, los hospitales con mayor inducción del parto tuvieron mayores riesgos de parto PT.<sup>43</sup>

**B) Partos por cesárea:**

Davidoff et al. encontraron un cambio hacia gestaciones más precoces entre los nacimientos debidos a intervención médica (cesáreas e inducciones), siendo los grupos de PT y RNAT tempranos (37–39 semanas) los más frecuentes.<sup>12</sup>

La tendencia a evitar el parto vaginal tras cesáreas previas (cesárea iterativa), contribuye a la tasa de nacimientos medicalizados, y por tanto es un factor que potencialmente contribuye al aumento en el parto PT.<sup>44,45</sup> Con tasas actuales de cesárea que varían entre un 30 a 50% en los países desarrollados con altos ingresos, la cesárea anterior es la primera indicación citada en aproximadamente el 30% de estas cesáreas.<sup>46</sup> Suponiendo que estos partos electivos se realizaron en el periodo a término deberían contribuir a la disminución de la EG promedio pero tendrían un impacto mínimo en la tasa creciente de nacimientos PT vistos en las últimas décadas. Sin embargo, debido a la inexactitud inherente del embarazo: citas con márgenes de error de hasta 3 semanas en el tercer trimestre, inducciones de parto y cesáreas electivas realizadas en "presunto a término" podría contribuir inadvertidamente a la incidencia creciente de parto PT.<sup>25</sup>

También hay que tener en cuenta el momento de realización de la cesárea porque las complicaciones respiratorias neonatales, como el síndrome de dificultad respiratoria, a menudo acompañan a los partos por cesárea y aumentan aún más en las cesáreas programadas antes de la 39-40 SEG.<sup>47</sup>

**C) Trabajo de parto pretérmino y rotura prematura de membranas (RPM):**

A pesar de que existen múltiples y frecuentes indicaciones médicas del parto pretérmino, la mayoría (2/3) de estos nacimientos, se desencadenan espontáneamente.<sup>48-50</sup>

También la mayoría de los nacimientos PT se producen sin una causa clara en el contexto de un trabajo de parto pretérmino (contracciones uterinas regulares antes de la 37 SEG) y/o RPM (ruptura de las membranas) sin haber alcanzado las 37 SEG.<sup>51</sup> El trabajo de

parto prematuro y la RPM juntos, explicaron el 80% de los nacimientos PT, en un estudio de cohortes retrospectivo de nacimientos entre la 34 y 40 SEG a lo largo de un periodo de 18 años.<sup>28</sup>

Las complicaciones que pueden aparecer tras una RPM prolongada (corioamnionitis, sepsis neonatal, mortinato...) requiere, si no se produce espontáneamente, inducir la labor de parto lo que lleva a menudo a un nacimiento PT. En un ensayo clínico que incluye una revisión sistemática de RPM en periodo PT no se encontraron peores resultados en las gestantes en las que se siguió una actitud expectante frente a la inducción del parto, cuando se llevaba a cabo una monitorización y vigilancia estrecha.<sup>52</sup>

## **2.4. Morbi-mortalidad a corto y largo plazo de los recién nacidos PT:**

Los neonatos PT son fisiológica y metabólicamente inmaduros, si bien no se ha estudiado en toda su magnitud la extensión de esta inmadurez y, por lo tanto, las estrategias terapéuticas son extrapoladas de los conocimientos sobre los neonatos extremadamente prematuros y los RNAT.

El proceso continuo del desarrollo de madurez fisiológica entre los recién nacidos prematuros y los RNAT puede variar sustancialmente. Esta variabilidad refleja las diferencias biológicas entre neonatos de igual EG. Algunos PT son tan grandes como los RNAT y tienen igual comportamiento fisiológico, sin embargo, otros sufren complicaciones que son más frecuentes en los neonatos de menos de 34 SEG. La inmadurez de la estructura corporal y las funciones fisiológicas pueden llevar a complicaciones tanto a corto como a largo plazo<sup>10,35,50,53-55</sup> como:

- Hipotermia
- Dificultad respiratoria
- Apneas
- Hipoglucemia

- Hiperbilirrubinemia
- Problemas de alimentación
- Infecciones
- Alteración del neurodesarrollo (retrasos madurativos, alteración cognitiva, anomalías de conducta y sociales,...)
- Ingresos y reingresos en periodo neonatal y fuera de este.
- Mortalidad

Morbilidad	Etiología	Prevención/Manejo
Puntuación Apgar bajo/ asfixia al nacer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmadurez neurológica</li> <li>• Parto inducido por causa materna/fetal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pediatra experto en reanimación neonatal</li> </ul>
Dificultad en alimentación oral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmadurez neurológica</li> <li>• Bajo tono oromotor</li> <li>• Incoordinación succión-deglución</li> <li>• Dismotilidad intestinal</li> <li>• Alto índice de RGE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apoyo y promoción de lactancia materna</li> <li>• Alimentación frecuente</li> <li>• Educación parental: vigilancia de alimentación. Valorar pérdida de peso, diuresis y signos de deshidratación</li> </ul>
Hipoglucemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmadurez hepática y hormonal</li> <li>• Baja reserva de glucógeno</li> <li>• Otras morbilidades asociadas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valoración de glucemia en primeras 24 horas</li> <li>• Alimentación frecuente</li> <li>• Tratamiento y manejo según guías actualizadas.</li> </ul>
Hipotermia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baja reserva grasa parda y blanca.</li> <li>• Inmadurez hormonal</li> <li>• Mayor relación superficie-peso</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatura adecuada en paritorio.</li> <li>• Promover piel con piel y método canguro.</li> <li>• Retraso del primer baño y educación parental.</li> </ul>
Hiperbilirrubinemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmadurez hepática y hormonal</li> <li>• Baja vida media de los hematíes</li> <li>• Aumento de circulación enterohepática</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Promover alimentación materna frecuente.</li> <li>• Control de bilirrubina previo al alta.</li> <li>• Fototerapia según guías actualizadas.</li> </ul>
Morbilidad respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Déficit funcional de surfactante</li> <li>• Reducción de aclaramiento de líquido alveolar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxígeno suplementario.</li> <li>• CPAP/BiPAP</li> <li>• VMI</li> <li>• Surfactante</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retraso en adaptación pulmonar</li> <li>• Apnea secundaria a la baja respuesta ventilatoria.</li> </ul>	
Infección	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Piel inmadura</li> <li>• Escasa flora endógena protectora en piel y mucosas.</li> <li>• Procedimientos invasivos</li> <li>• Uso de antibioterapia de amplio espectro</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Higiene de manos</li> <li>• Evitar procedimientos invasivos innecesarios.</li> <li>• Antibioterapia si precisa</li> </ul>
Reingresos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ictericia</li> <li>• Problemas de alimentación</li> <li>• Enfermedades respiratorias</li> <li>• Infecciones</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Educación parental</li> <li>• Seguimiento en médico</li> </ul>
Mortalidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Secundaria a morbilidades</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevención y tratamiento de morbilidades</li> </ul>
Hemorragia intraventricular/leucomalacia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmadurez cerebro-vascular</li> <li>• Asociada a morbilidades</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevención y tratamiento de morbilidades</li> <li>• Ecografía transfontanelar.</li> </ul>

Tabla 1. Complicaciones, etiología y prevención/manejo de PT tras el nacimiento.

*Elaboración propia.*

A) Dificultad respiratoria:

Los neonatos PT nacen durante la transición entre el periodo de saco terminal y el periodo alveolar del desarrollo pulmonar. En la fase del saco terminal, las unidades respiratorias terminales están compuestas por sáculos alveolares inmaduros recubiertos por células epiteliales cuboidales de tipo II (fuente de surfactante) y planas de tipo I.<sup>56</sup> Muchos neonatos PT también pueden presentar deficiencias funcionales en el surfactante y el manejo del líquido pulmonar.<sup>2</sup> Estas deficiencias estructurales y funcionales los predisponen a una transición cardiopulmonar retrasada inmediatamente después de nacer desarrollando insuficiencia respiratoria (taquipnea transitoria y síndrome de dificultad respiratoria) más frecuentemente que los RNAT.<sup>57</sup>

B) Apnea:

La apnea de la prematuridad se observa en casi el 100% de los neonatos nacidos antes de las 28 semanas de edad de gestación. La incidencia de apnea en los prematuros

tardíos es de 0,9%, significativamente menor que en los neonatos extremadamente prematuros, pero significativamente mayor que la de los neonatos nacidos a término (0,05%).<sup>55</sup>

La predisposición a la apnea se debe a:

- Mayor susceptibilidad a la depresión respiratoria hipóxica.
- Menor quimiosensibilidad central al dióxido de carbono.
- Mayor sensibilidad a la depresión respiratoria por estimulación laríngea.
- Receptores de irritantes pulmonares inmaduros.
- Hipotonía muscular de las vías aéreas superiores.

También se sospecha que la inmadurez del sistema nervioso central contribuye a la apnea central de los PT. Los cerebros de estos neonatos son significativamente más pequeños, menos mielinizados y contienen menos circunvoluciones y surcos que los de los neonatos nacidos a término.<sup>4</sup>

### C) Regulación de la temperatura:

La termorregulación de los neonatos PT se ve afectada por:<sup>50</sup>

- Aumento de la superficie corporal en relación al peso.
- Poca cantidad de adiposidad parda y blanca.
- Función hipotalámica inmadura.
- Bajas concentraciones de las hormonas responsables del metabolismo de la grasa marrón (leptina, cortisol, noradrenalina, prolactina, triyotironina...).
- Piel más fina y menos queratinizada.

Los PT tiene una respuesta inmadura de los receptores de temperatura localizados en la parte posterior del tálamo haciéndoles más susceptibles a la hipotermia.<sup>58</sup> Además la

mayor relación superficie-peso y el menor tamaño también contribuyen a la mayor incidencia de hipotermia.<sup>50</sup>

#### D) Metabolismo de la glucosa:

Los RN de cualquier edad gestacional pueden sufrir hipoglucemia como resultado de una compensación metabólica insuficiente una vez que pierden la fuente materna de glucosa al nacer. La incidencia de hipoglucemia se correlaciona inversamente con la EG, y los neonatos PT tienen entre 2 y 3 veces mayor riesgo que los RNAT.<sup>58, 59</sup>

Los neonatos prematuros, incluidos los PT, son proclives a la hipoglucemia debido a:<sup>50</sup>

- Inmadurez de la glucogenólisis hepática.
- Inmadurez de la lipólisis del tejido graso.
- Disregulación de la secreción de insulina.
- Gluconeogénesis y cetogénesis hepáticas deficientes.
- Bajas reservas hepáticas de glucosa.

También la hipotermia<sup>58</sup> y otros problemas como los respiratorios pueden incrementar la hipoglucemia en estos niños.<sup>59</sup>

#### E) Hiperbilirrubinemia:

La ictericia en PT resulta del incremento de la producción de bilirrubina, su pobre eliminación y la corta vida media de los hematíes. La inmadurez hepática contribuye a la mayor prevalencia, severidad y duración en estos niños,<sup>60</sup> especialmente debido al retraso en la maduración y las concentraciones más bajas de uridindifosfogluconato glucuronosil-transferasa (UDP-glucuronosiltransferasa), la enzima que limita la velocidad de conjugación de la bilirrubina.<sup>61</sup>

Además de estos factores, la inmadurez de la succión-deglución, la deshidratación y el consecuente aumento de la circulación enterohepática incrementa el nivel de bilirrubina.<sup>59</sup>

Sarici et al.<sup>62</sup> mostraron que los PT tiene 2,4 veces más probabilidad de desarrollar hiperbilirrubinemia significativa que los RNAT y casi el 25% de PT requieren tratamiento con fototerapia. Además los PT tienen niveles de bilirrubina más altos a los 5-7 días tras el nacimiento, indicando un retraso relativo del pico de bilirrubina que se produce en el momento en que muchos están ya en su domicilio, con el consiguiente riesgo en estos niños.

#### *F) Alimentación y función gastrointestinal:*

La conducta alimentaria y la función gastrointestinal son inmaduras en los neonatos PT. Estos neonatos pueden tener problemas alimentarios debido a:<sup>63</sup>

- Hipotonía oromotriz.
- Falta de coordinación en la secuencia succión-deglución-respiración.
- Dismotilidad gastrointestinal.

Esto puede conducir a aumentar el tiempo para alcanzar una alimentación adecuada y prolongar así la estancia hospitalaria.<sup>59</sup>

#### *G) Infecciones en periodo neonatal:*

Los PT tienen mayor susceptibilidad a las infecciones lo que conlleva una mayor incidencia de sepsis vertical y nosocomial. Ello es debido a la inmadurez del sistema inmunológico y al número incrementado de intervenciones en estos neonatos. Se ha estimado entre 2 y 5 veces más probabilidad de sepsis neonatal que en los RNAT.<sup>13</sup>



### H) Mortalidad:

El índice de mortalidad infantil es inversamente proporcional a la EG (hasta la 41 SEG).<sup>64,65</sup> Aunque el mayor índice se da en prematuros < 34 SEG, la gran proporción de PT hace que el 22% en EEUU y 26% en Europa del total de fallecimientos sean en este grupo de niños.<sup>65</sup> (Gráficos 4 y 5)

La mayor mortalidad de los PT se ha visto tanto en los índices de mortalidad neonatal temprana (1-7 días de vida), como en la neonatal total (1-28 días) e infantil (durante primer año de vida). La causa más frecuente de muerte fueron los defectos congénitos.<sup>66</sup> En una revisión sistemática se observó un riesgo incrementado en la mortalidad neonatal e infantil (OR 5,9 ; IC 95% [5-6,9] y OR 3,7 ; IC 95% [2,9-4,6] respectivamente) en PT respecto a RNAT.<sup>55</sup>

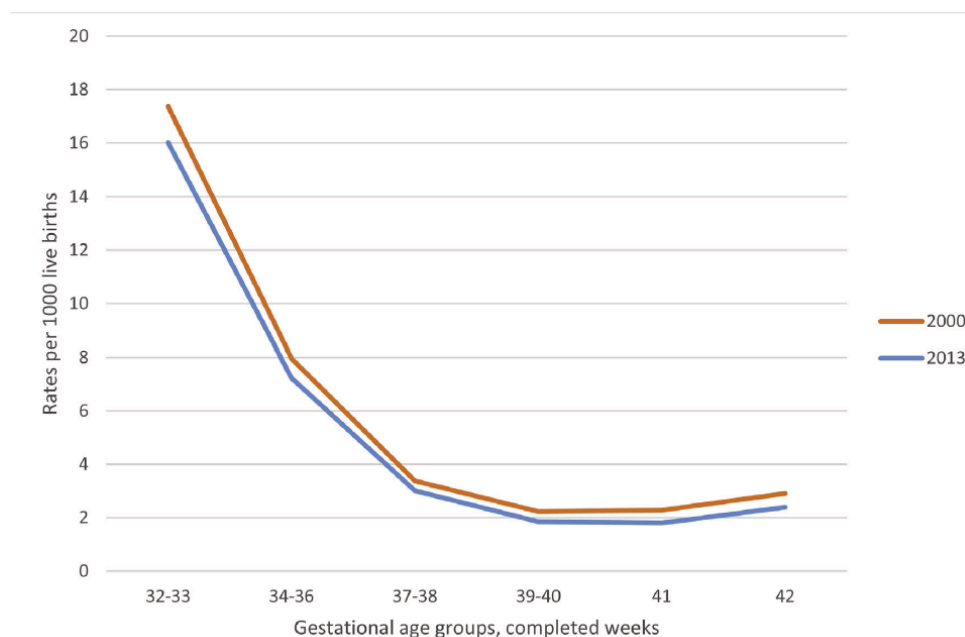


Gráfico 4. Índice de mortalidad infantil en EEUU en 2010 y 2013 por grupos de edad gestacional. Gráfico tomado de Matthews TJ, MacDorman MF. Infant Mortality Statistics From the 2013 Period Linked Birth/Infant Death Data Set. Natl Vital Stat Rep. 2015.<sup>65</sup>

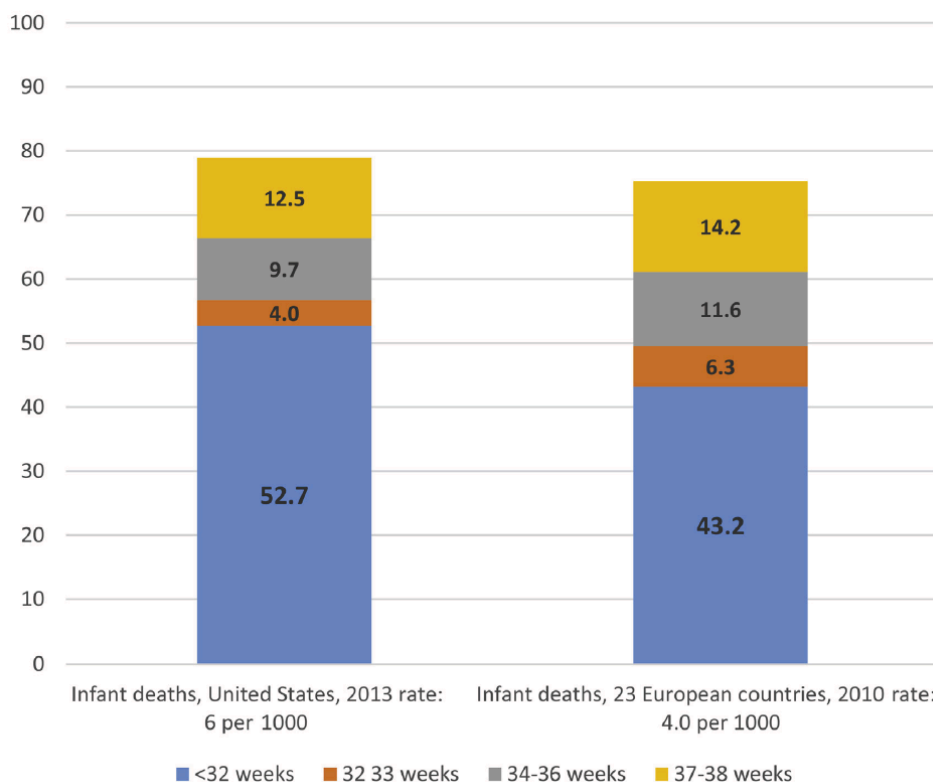


Gráfico 5. Proporción de muertes infantiles en EEUU (2013) y 23 países europeos (2010). Gráfico tomado de Matthews TJ, MacDorman MF. *Infant Mortality Statistics From the 2013 Period Linked Birth/Infant Death Data Set. Natl Vital Stat Rep. 2015.* <sup>65</sup>

En Suecia un amplio estudio, desde la infancia hasta los 45 años de edad sobre mortalidad por EG encontró una ORa 66,14 ; IC 95%; [63,09-69,34] en prematuros de 22-27 SEG; 8,67 [95% IC 8,32-9,03] en prematuros de 28-33 SEG; 2,61 [95% IC 2,52-2,71] en PT y 1,34 [1,3-1,37] en RNAT de 37-38 SEG comparados con grupo control de RNAT 39-41 semanas.<sup>67</sup>

Por otro lado, es importante reseñar que el incremento en índices de prematuridad ha estado acompañado por una disminución en las tasas de mortinatos y mortalidad neonatal<sup>68,69</sup> y existe evidencia que sugiere que los partos indicados médicamente a las 34-36 semanas de gestación pueden mejorar las tasas de supervivencia perinatal.<sup>69-71</sup>

Ananth et al<sup>72</sup> mostraron una disminución en las muertes fetales y durante los primeros meses de vida en EEUU que coincidió con un aumento tanto de los prematuros en general como de los PT en particular. Entre 1995 y 2004, la tasa de muertes fetales

disminuyó de 7,5 a 6,2 por cada 1000 nacidos vivos.<sup>68</sup> Durante el mismo periodo la mortalidad de los lactantes también descendió de 7,6 a 6,8 por cada 1000 nacidos vivos.<sup>73</sup> Esto sugiere la posibilidad de que las decisiones de intervención en el periodo de nacimiento PT puede verse afectadas por los riesgos percibidos de continuar con la gestación en un medio intrauterino desfavorable.

### *I) Ingresos neonatales y readmisiones:*

Los PT debido a la prematuridad y morbilidad aumentada que presentan tras el nacimiento requieren a menudo ingreso en una unidad neonatal (UCIN/cuidados mínimos) y tanto la proporción de ingresos neonatales como la estancia hospitalaria es mayor que en los RNAT.<sup>13,28,35</sup> El porcentaje de ingreso en UCIN es mayor a menor EG: 16,3%, 7,9% y 4,8% en PT de 34, 35 y 36 SEG respectivamente.<sup>14</sup>

Este exceso de morbilidad se extiende más allá de la hospitalización inicial y el índice de reingresos es de 2,4 veces superior que RNAT dentro de los 30 días tras el alta hospitalaria.<sup>74</sup> Los motivos principales de estos ingresos son ictericia y problemas de alimentación/deshidratación.

Entre las dos semanas y el año de vida los índices de reingresos en PT son 1,5-3 veces superior a RNAT.<sup>74-76</sup> McBird et al. observaron con un análisis multivariante que los PT tenían ORa 1,1 ; IC 95%: [1,01-1,23] en reingresos dentro del primer año de vida.<sup>75</sup> Estos ingresos eran, en su mayoría, debido a infecciones, principalmente respiratorias.

Incluso en un metanálisis se demostró que los PT tuvieron más reingresos en todos los periodos de la pediatría hasta la adolescencia.<sup>77</sup> (Tabla 2)

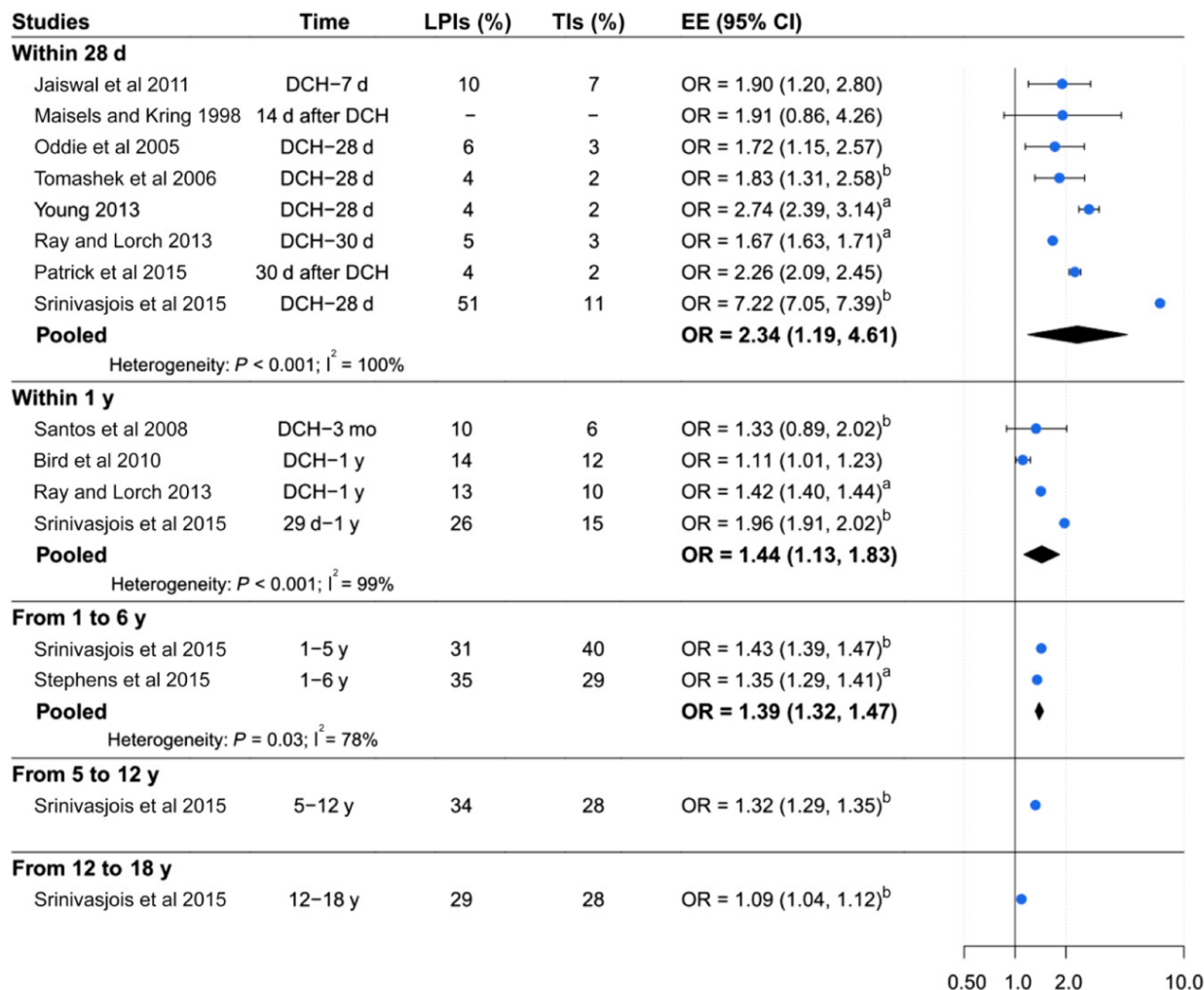


Tabla 2. Reingresos de PT (LPIs) frente a RNAT (TIs) en diferentes periodos pediátricos hasta la adolescencia. (DHC: discharge from initial birth hospitalization (ingreso tras el alta hospitalaria al nacer). Tabla tomada de Isayama T et al. Health services use by late preterm and term infants from infancy to adulthood: A meta-analysis. Pediatrics. 2017.<sup>77</sup>

Pese a esto, muchos PT no precisan inicialmente ingreso, se mantienen en la planta de maternidad junto a su madre y reciben el alta precozmente (2-3 días de vida). Estos PT deben ser seguidos apropiadamente ya que puede requerir reingreso en los primeros días tras el alta.<sup>54</sup>

J) Crecimiento:

En los escasos estudios de crecimiento en PT se han encontrado resultados dispares. En los primeros dos años de vida se encontró una significativa menor talla y ,sobretudo, menor peso en PT de embarazo único comparados con RNAT.<sup>78</sup> Sin embargo otro estudio de cohortes a los 3 y 5 años, aunque si encontró menor peso y talla en PT, estas diferencias no fueron significativas.<sup>79</sup>

K) Problemas médicos a largo plazo:

También son escasos los estudios de problemas médicos a largo plazo en PT distintos a la alteración del neurodesarrollo.

Los PT suponen una importante carga asistencial, sobretudo en el primer año de vida con un coste sanitario superior a los RNAT.<sup>75</sup> Esto es debido principalmente a los reingresos por infecciones respiratorias. Esta mayor predisposición problemas respiratorios parece que sigue más allá del primer año de vida y algunos estudios han encontrado peor función pulmonar, más incidencia de asma y de uso de medicación inhalada en PT.<sup>80</sup>

A los 5 años los padres de los PT han catalogado la salud de sus hijos como regular o mala en una proporción significativamente superior a los RNAT de 39-41 SEG y, además, padecen más frecuentemente al menos alguna enfermedad crónica.<sup>79</sup>

L) Desarrollo cerebral, aprendizaje, conducta y función social a largo plazo:

El proceso de maduración cerebral incluida neurogénesis, sinaptogénesis y desarrollo dendrítico ocurre durante las últimas semanas de gestación y en el nacimiento PT este proceso es interrumpido.<sup>81</sup> El cerebro de un PT pesa aproximadamente dos terceras partes del de un RNAT, tiene significativamente menos circunvoluciones y surcos, y está menos mielinizado.<sup>81-83</sup> (Gráfico 6). Más aún, los neonatos nacidos antes del término de la gestación tiene la sustancia blanca cerebral microestructural relativamente más

inmadura que RNAT, lo que indica que el nacimiento prematuro tiene un efecto negativo sobre el desarrollo cerebral. La estructura y función de un sistema nervioso inmaduro, un medio intrauterino adverso en embarazos acortados por cuadros maternos o fetales y las complicaciones de un nacimiento prematuro, probablemente contribuyan a las discapacidades madurativas, de conducta, educacionales y sociales descritas en PT.<sup>84-86</sup>

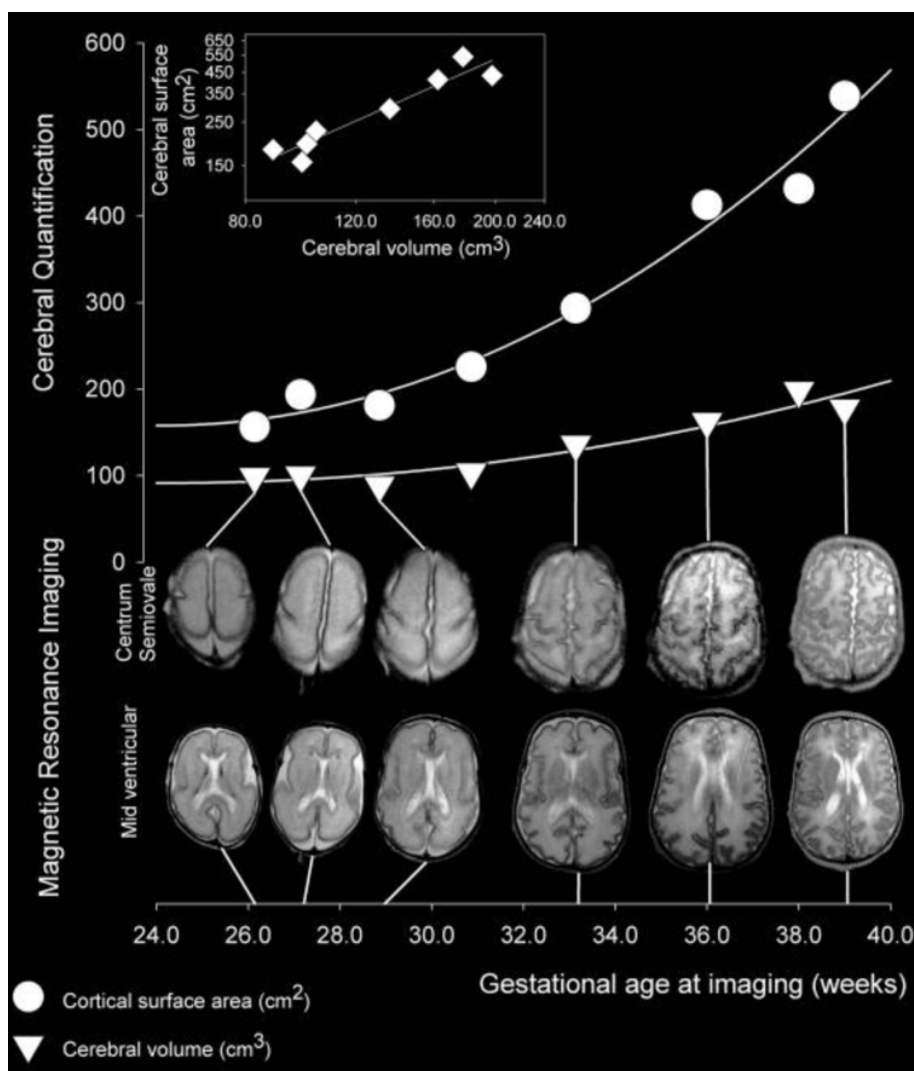


Gráfico 6. Cambios de volumen y maduración cerebral con el incremento de la edad gestacional. Gráfico tomado de Kapellou O et al. *Abnormal cortical development after premature birth shown by altered allometric scaling of brain growth.* PLoS Med. 2006.<sup>83</sup>

En PT se han descrito numerosos estudios que apuntan a retrasos y/o alteraciones en el desarrollo motor, cognitivo y de comportamiento comparado con los RNAT.<sup>4,54,87-90</sup>

McGowan et al<sup>89</sup> realizó una revisión sistemática de 10 estudios que evaluaron el desarrollo de los PT entre el año y siete años de vida, la mayoría en países desarrollados. Aunque la medición de las variables y la exclusión de algunos PT fueron dispares en estos estudios, se observaron más alteraciones de neurodesarrollo (definidas como parálisis cerebral, retraso general del desarrollo, discapacidad intelectual o problemas del lenguaje) en comparación con los RNAT.

Otra revisión sistemática en PT con edades de evaluación entre los 2 y 36 años de edad, encontró un pequeño pero significativo incremento de resultados adversos cognitivos y educacionales e hizo mención a que estos niños podrían beneficiarse de un mayor seguimiento del neurodesarrollo y escolar.<sup>90</sup>

A pesar de estos resultados algunos estudios que también comparan alteraciones del neurodesarrollo en PT frente a RNAT no han encontrado resultados concluyentes a los 8-11 años<sup>91</sup> y 4-15 años.<sup>92</sup>

## 2.5. Evaluación del neurodesarrollo

El desarrollo neurológico en la primera infancia es un factor determinante en el comportamiento y aprendizaje.<sup>93</sup> Además existe suficiente evidencia sugiriendo que la detección precoz de problemas del desarrollo permite una intervención a tiempo y eficaz.<sup>94,95</sup> y que la historia natural de las alteraciones se podría modificar con estas intervenciones<sup>96</sup>.

Las sociedades científicas pediátricas recomiendan la aplicación universal de herramientas de screening de desarrollo estandarizadas durante la primera infancia y especialmente cuando existen factores de riesgo como la prematuridad y alteraciones genéticas o metabólicas.<sup>97-99</sup> Algunas de estas herramientas (Denver II<sup>100</sup>, Bayley III<sup>101</sup>, Batelle<sup>102</sup>, Haizea-Llevant<sup>103</sup>) son complejas, requieren de profesionales entrenados para su realización y suponen un tiempo excesivo para su realización. (Tabla 3)

Herramienta	Edad	Tipo de batería	Tiempo de administración	Pruebas psicométricas
<b>Ages and Stages Questionnaires (ASQ)</b>	2-60 meses	Cuestionario padres	10-15 minutos	S: 70-90% E: 76-91%
<b>Batelle Developmental Inventory Screening Tool 2.<sup>nd</sup> ed. (BDI-ST)</b>	0-95 meses	Administración directa	10-15 minutos (< 3 años) 20-30 minutos (> 3 años)	S: 72-93% E: 79-88%
<b>Bayley Infant Neurodevelopmental Screen (BINS)</b>	3-24 meses	Administración directa	10 minutos	S: 75-86% E: 75-86%
<b>Bayley III</b>	1-42 meses	Administración directa	45-60 minutos	--
<b>Brigance Screens II</b>	0-90 meses	Administración directa	10-15 minutos	S: 70-80% E: 70-80%
<b>Child Development Inventory (CDI)</b>	18 meses a 6 años	Cuestionario padres	30-50 minutos	S: 80-100% E: 94-96%
<b>Child Development Review-Parent Questionnaire (CDR-PQ)</b>	18 meses a 5 años	Cuestionario padres + tabla desarrollo	10-20 minutos	S: 68% E: 88%
<b>Denver II</b>	0-6 años	Administración directa	10-20 minutos	S: 56-83% E: 43-80%
<b>Infant Development Inventory</b>	0-18 meses	Cuestionario padres	5-10 minutos	S: 85% E: 77%
<b>Parents' Evaluation of Developmental Status (PEDS)</b>	0-8 años	Cuestionario padres	2-10 minutos	S: 74-79% E: 70-80%
<b>Capute Scales (CAT / CLAMS)</b>	3-36 meses	Administración directa	15-20 minutos	S: 21-67% E: 95-100%
<b>Modified Checklist For Autism in Toddlers (M-CHAT)</b>	16-48 meses	Cuestionario padres	5-10 minutos	S: 85-87% E: 93-99%
<b>Social Communication Questionnaire (Autism Screening Questionnaire)</b>	4 años o más	Cuestionario padres	5-10 minutos	S: 85% E: 75%
<b>Brunet-Lézine Revisado</b>	0-30 meses (ampliado a 6 años)	Administración directa	25-60 minutos	--
<b>Tabla de desarrollo Haizea-LLevant (España)</b>	0-5 años	Administración directa	15-20 minutos	--

Tabla 3. Pruebas de screening de desarrollo infantil más utilizadas.

(S: sensibilidad. E: especificidad). Elaboración propia adaptado de Álvarez MJ et al. Importancia de la vigilancia del desarrollo psicomotor por el pediatra de Atención Primaria : revisión del tema y experiencia de seguimiento en una consulta en Navarra. Rev Pediatría Atención Primaria. 2009.<sup>99</sup>



En atención primaria pediátrica la evaluación clínica con alguna prueba de desarrollo infantil rápida es la herramienta que se utilizan habitualmente en el seguimiento del niño sano<sup>99</sup> y por ello existe un riesgo de infradiagnóstico en niños con problemas de desarrollo sutiles.<sup>104</sup> Para ayudar a la evaluación clínica pediátrica existen cuestionarios para padres que han demostrado ser útiles en la detección de problemas del desarrollo.<sup>105</sup> Uno de estos cuestionarios es Ages & Stages Questionnaires® que se ha difundido ampliamente en los últimos años.

## 2.6. Ages & Stages Questionnaires (ASQ)

Ages & Stages Questionnaires®, está formado por un conjunto de cuestionarios sobre el desarrollo infantil. Fue diseñado y desarrollado en el año 1995 por J. Squires y D. Bricker<sup>106-108</sup> en la Universidad de Oregon y puede ser completado por los padres en 12-18 minutos. Se revisó en 2009 con la 3ª edición (ASQ-3™) y las propiedades psicométricas fueron examinadas en EE.UU. con realización de 18572 cuestionarios obteniendo una fiabilidad test-retest del 92%, fiabilidad entre evaluadores del 93%, validez del 82-88%, sensibilidad del 86 % y especificidad del 85%.<sup>108</sup> Además el número de estudios internacionales sobre sus propiedades psicométricas en diversas culturas está incrementado y, en general, estas propiedades siguen siendo buenas, aunque varían dependiendo de los diferentes rangos de edad utilizados, tipo de niños, población y tipo de estudio.<sup>109-112</sup>

Evalúa el proceso de desarrollo de los niños en áreas importantes, tales como el habla, la habilidad física, la habilidad social y la habilidad de resolver problemas, ayudando a identificar las áreas de fortaleza que tiene el niño, y cualquier área en la que pueda necesitar ayuda.<sup>108</sup>

El cuestionario ASQ ha sido traducido a varios idiomas como español, francés, holandés, chino, noruego, indio, persa y turco.<sup>113</sup> Además ha sido adaptado y validado en varios países incluida la comunidad de Galicia en España.<sup>114</sup>

Estos cuestionarios se han empleado durante más de 20 años para verificar que el desarrollo de los niños sea normal y actualmente es el test de *screening* de desarrollo infantil completado por los padres más empleado en el mundo.<sup>115,116</sup>

El cuestionario ASQ ha mostrado ser válido y consistente como *screening* tanto en niños nacidos a término como con factores de riesgo biológicos como la prematuridad.<sup>111,115,117</sup> ASQ-3 consiste en 21 cuestionarios en total para diferentes edades infantiles que abarcan desde el primer mes hasta los 66 meses de edad. Cada cuestionario tiene 30 preguntas en 5 áreas de desarrollo (dominios): (i) personal-social, (ii) motor grueso, (iii) motor fino, (iv) resolución de problemas y (v) comunicación. Cada dominio consta de 6 preguntas que pueden ser respondidas con “sí” (10 puntos), “a veces” (5 puntos) y “todavía no” (0 puntos), las cuales son sumadas para una puntuación total por dominio. La suma de todas las puntuaciones de los 5 dominios será la puntuación total de ASQ-3 que tendrá un máximo de 300 puntos.

Los niños con una desviación estándar (DS) por debajo de la media en cualquier dominio será categorizados como en zona de vigilancia y si tiene dos DS por debajo de la media en cualquier dominio será categorizado como “*screening* positivo” (riesgo de retraso del desarrollo) y se considerará derivar para una evaluación del desarrollo más específica de acuerdo con el manual ASQ-3.<sup>108</sup>

Considerar los déficits por dominios disminuye la sensibilidad y aumenta la especificidad de la prueba por ello que algunos autores han optado por utilizar la puntuación total de ASQ como evaluación del desarrollo psicomotor.<sup>115</sup>

Así mismo, el ASQ3 consta de 10 preguntas que los padres deben responder de forma directa y subjetiva, acerca de algunos aspectos del desarrollo y conducta de su hijo.

El grupo de seguimiento de niños prematuros tardíos de la Sociedad Española de Neonatología (SEN34-36) ha propuesto el uso de ASQ-3 a la edad de 2 años y 4-5 años en este grupo de niños.<sup>118</sup>



Prematuridad tardía. Seguimiento evolutivo.



CARACTERÍSTICAS  
DE LA  
INVESTIGACIÓN



### 3. Justificación y originalidad del tema

Los recién nacidos prematuros tardíos (PT) son aquellos que nacen a una edad gestacional (EG) entre 34 semanas y 0 días y 36 semanas y 6 días. En los últimos años, se ha producido un aumento en la tasa de prematuridad, a expensas, especialmente de PT. Este incremento se ha asociado con varias causas: el aumento del seguimiento materno durante la gestación, los embarazos múltiples, las técnicas de reproducción asistida (TRA) y la edad materna y comorbilidad asociada.

Aunque los riesgos de los PT no son tan altos como en los grandes prematuros (<32 semanas), los datos sugieren que cada día de gestación después de las 34 semanas es importante, con una morbimortalidad aumentada significativamente en comparación con los recién nacidos a término (RNAT) desde el nacimiento hasta, al menos, los primeros años de vida. Además, debido a que alrededor del 70% de todos los prematuros son PT, estos suponen una relevante carga socio-sanitaria.

Parece que estos datos no sólo se asocian con la EG, sino también con patologías fetales y /o maternas que en muchos casos son el desencadenante del nacimiento prematuro y que podrían tener una mayor influencia en los resultados adversos.

Muchas de las publicaciones sobre los PT se centran en el periodo neonatal y primeros meses de vida, siendo menos los estudios en el periodo escolar.

En nuestro país dentro de la Sociedad Española de Neonatología (SEN) ha surgido el grupo SEN34-36 que vigila, monitoriza y ofrece recomendaciones sobre los PT. Entre sus últimas recomendaciones está la evaluación con el cuestionario para padres ASQ3® a los 2 años y 4-5 años. Estos 5 años sería el último peldaño para detectar problemas de neurodesarrollo susceptibles de tratamiento. No hay estudios en nuestro país en PT a los 5 años de edad.

Prematuridad tardía. Seguimiento evolutivo. Justificación y originalidad del tema

Este trabajo tiene como objetivo averiguar el riesgo de morbilidad y mortalidad hasta los dos años de vida y comprobar el desarrollo neurológico, somatométrico y general de los PT a los 5 años de edad comparándolos con un grupo de RNAT.

## 4. Hipótesis de trabajo y objetivos

### 4.1. Hipótesis:

1. Hipótesis nula H0: Los PT no suponen un porcentaje elevado de los prematuros ni contribuyen de forma importante a la morbi-mortalidad en el periodo neonatal.

Hipótesis alternativa H1: Los PT suponen un porcentaje elevado de los prematuros y contribuyen de forma importante a la morbi-mortalidad en el periodo neonatal.

2. Hipótesis nula H0: Los PT no tienen mayor morbi-mortalidad ni reingresos durante los dos primeros años de vida que los RNAT.

Hipótesis nula H1: Los PT tienen mayor morbi-mortalidad y reingresos durante los dos primeros años de vida que los RNAT.

3. Hipótesis nula H0: Los PT tienen similar riesgo de retraso del desarrollo que los RNAT a los cinco años de edad.

Hipótesis alternativa H1: Los PT tiene mayor riesgo de retraso del desarrollo que los RNAT a los cinco años de edad.

4. Hipótesis nula H0: Los PT tienen similares alteraciones somatométricas comparado con RNAT a los cinco años de edad.

Hipótesis alternativa H1: Los PT tienen más alteraciones somatométricas comparado con RNAT a los cinco años de edad

5. Hipótesis nula H0: Los PT tienen similares problemas de salud y necesidad de intervención médica que los RNAT hasta los cinco años de vida.

Hipótesis alternativa H1: Los PT tienen más necesidad de intervención médica que los RNAT hasta los cinco años de vida



## 4.2. Objetivos:

- Principales:

1. Comparar y analizar morbilidad en periodo neonatal y hasta los dos años de vida entre PT y RNAT.
2. Comparar y analizar el riesgo de retraso del neurodesarrollo entre PT y RNAT a los cinco años de edad.

- Secundarios:

1. Conocer la tasa de PT de nuestro hospital en un periodo de 5 años.
2. Analizar las posibles causas del parto prematuro en los PT.
3. Analizar factores asociados con la morbilidad neonatal y hasta los dos años de vida de los PT.
4. Analizar la mortalidad de los PT los dos primeros años de vida.
5. Comparar mortalidad en los dos primeros años de vida entre PT y RNAT.
6. Comparar y analizar la somatometría entre PT y RNAT a los cinco años de edad.
7. Comparar y analizar los problemas médicos entre PT y RNAT hasta los cinco años de edad.

## **5. Utilidad práctica de los resultados que se pretende obtener**

La visibilidad de los problemas de los PT en el periodo neonatal y fuera de este, debe alentar a los profesionales que atienden estos niños a su vigilancia estrecha tanto al nacer como en los primeros años de vida. Además, estos resultados deben ser valorados a la hora inducir un parto sin una clara indicación en el periodo PT.

Conocer otros factores fuera de la EG que pueden influir negativamente en el desarrollo de los PT ayudará a los profesionales a estar, si cabe, más alerta en este subgrupo de prematuros.

Difundir la utilización del cuestionario para padres ASQ3 en estos PT, ya recomendada por la SENEo. Esta herramienta de fácil uso, ayudará a los profesionales a evaluar a estos niños y tomar decisiones.

## 6. Material y métodos

### 6.1. Búsqueda de información:

Para la consecución de estos objetivos, se procedió a realizar una búsqueda eficiente de la bibliografía publicada hasta la fecha mediante filtros metodológicos (Clinical queries, SUM Search, Grade, Cochrane Library) y se aplicaron los criterios de la normativa CONSORT de febrero 2009, intentando ofrecer un servicio de máxima confortabilidad a los pacientes que consientan su inclusión en el estudio (Declaración de Helsinki y UNESCO) y teniendo en cuenta la interacción humano-tecnológica, primando siempre al factor humano.

### 6.2. Tipo de estudio:

Estudio descriptivo retrospectivo de PT durante un periodo de cinco años (2008-2012) que incluye datos prenatales, neonatales y hasta los dos primeros años de edad.

Estudio de casos (PT nacidos el año 2010) y controles (RNAT) con datos prenatales, neonatales y hasta los dos primeros años de edad (retrospectivo) y parte del estudio prospectivo con realización del cuestionario ASQ3 y otras preguntas a los cinco años de edad.

### 6.3. Sujetos:

- Grupo de estudio PT: recién nacidos vivos durante los años 2008 a 2012 (cinco años completos) entre la semana 34<sup>+0</sup> y la 36<sup>+6</sup> semanas de edad gestacional (SEG) desde la fecha de la última menstruación materna (FUR) en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Estos recién nacidos son el objeto de esta investigación y se conocen como recién nacidos PT.

- Grupo casos (PT): del grupo de estudio se seleccionó para comparar con el grupo control a los PT nacidos durante el año 2010.
- Grupo de controles (RNAT): dos RNAT del mismo sexo y nacidos inmediatamente tras el nacimiento del PT (no más de 48 horas posteriores) por cada PT del grupo de casos (año 2010).
- Criterios de exclusión:
  - Mortinatos, definido como muerte intraútero con Apgar al nacer 0/0/0.
  - Abortos intraútero de embarazos gemelares. Se consideró en este caso al vivo como embarazo gemelar.
  - Éxitus durante el proceso de evaluación.
  - Para la evaluación a los 5 años se excluyeron malformaciones mayores y patología neurológica que pudiera interferir sobre el neurodesarrollo.

## 6.4. Datos:

### 6.4.1. Datos de la gestación\*:

- **Duración:** en semanas y días desde la FUR (si era posible se obtenía mediante la ecografía fetal del primer trimestre).
- **Número de fetos:** gestación única o múltiple (gemelar o trillizos)
- **Antecedentes y patología materna:** edad materna (en años), paridad (primigesta, secundigesta, tercigesta o multigesta), antecedente de parto prematuro, patología materna durante el embarazo, TRA, seguimiento de embarazo.
- **Etiología del inicio de parto:** causa fetal, materna, rotura prematura de membranas (RPM), trabajo de parto espontáneo.
- **Problemas fetales y del embarazo:** restricción del crecimiento intrauterino (CIR), amenaza de parto prematuro previo\*\*, malformaciones fetales,

oligo/polihidramnios, problemas de la placenta (placenta previa, acreta, desprendimiento placenta).

- **Maduración pulmonar:** no realizada, incompleta (una dosis de corticoide antes del parto) o completa (dos dosis de corticoide entre 24 horas y una semana antes del parto).
- **Profilaxis intraparto frente a la infección perinatal por Estreptococo  $\beta$  hemolítico grupo B (SGB).**

\* Según los diagnósticos referidos de la historia materna y/o del recién nacido.

\*\*Se consideró amenaza de parto prematuro previo si la madre precisó ingreso anterior al del parto por amenaza de parto.

#### 6.4.2. Datos del parto:

- **Fecha del parto.**
- **Inicio:** espontáneo o inducido.
- **Tipo:** eutócico, ventosa, fórceps, cesárea urgente o electiva.
- **Tiempo de bolsa rota:** en horas.
- **Necesidad de reanimación cardiopulmonar (RCP) en paritorio:** oxígeno con presión positiva continua (CPAP), presión positiva intermitente (PPI), intubación traqueal, masaje cardiaco y/o adrenalina. **RCP avanzada** (PPI, necesidad de intubación traqueal y/o masaje cardiaco y/o adrenalina)
- **Apgar:** puntuación al minuto y a los 5 minutos del nacimiento.

#### 6.4.3. Somatometría al nacimiento:

- **Peso:** en gramos.
- **Peso bajo (BPEG), adecuado (PAEG) o elevado (PEEG) para su edad gestacional:** <p10, p10-p90, >p90 respectivamente\*.
- **Longitud:** en centímetros.
- **Perímetro craneal:** en centímetros.

\*Según las tablas del estudio transversal español de crecimiento 2008 de A. Carrascosa, J.M. Fernández et al.)<sup>119</sup> (Anexo 5).

#### 6.4.4. Datos del ingreso\*:

- **Ingreso en unidad de observación de recién nacidos (UORN).** No se consideró ingreso neonatal si era dado de alta a la planta de maternidad.
- **Ingreso en unidad de Neonatología (cuidados intermedios o UCIN) al nacer (directo) o desde planta de maternidad/UORN.**
- **Ingreso neonatal tardío:** si fue dado de alta hospitalaria sin ingresar en la unidad de Neonatología y tuvo que ingresar en el periodo neonatal.
- **Motivo de ingreso**
- **Estancia** en periodo neonatal en el hospital y/o unidad de neonatología y/o unidad de cuidados intensivos neonatales: en días.

#### \* Organización de la Unidad de Neonatología en el HUCA:

La organización de las distintas unidades dentro de los Servicio de Neonatología puede variar entre distintos hospitales, pero en todo caso se rigen por el RD 1277/2003, de 10 de octubre, que establece las bases generales sobre la autorización de centros, servicios y establecimientos sanitarios, define y relaciona aquellos que deben ser objeto de establecimiento de requisitos que garanticen su calidad y seguridad.

Las unidades asistenciales incluidas en este RD y a las que alcanza este documento, son aquellas en que se prestan los siguientes servicios sanitarios:

- **Cuidados intermedios neonatales:** Unidad asistencial en la que, bajo la responsabilidad de un médico especialista en pediatría y sus áreas específicas, se realiza la atención del recién nacido de edad gestacional superior a 32 semanas o

peso superior a 1.500 g con patología leve que necesita técnicas especiales de cuidados medios.

- **Cuidados intensivos neonatales:** Unidad asistencial en la que, bajo la responsabilidad de un médico especialista en pediatría y sus áreas específicas, se realiza la atención del recién nacido con patología médico-quirúrgica, con compromiso vital, que precisa de medios y cuidados especiales de forma continuada.

(Boletín Oficial del Estado. núm. 254, Sección: I. Disposiciones generales Departamento: Ministerio de Sanidad y Consumo. 23 de octubre de 2003, páginas 37893 a 37902).

En el HUCA, lugar de realización de este trabajo, existe, además una tercera opción estructural:

- **Unidad de Observación del Recién Nacido:** Unidad asistencial, para pacientes que no cumpliendo los criterios de ingresos en las unidades previas, presentan al nacimiento patología susceptible de mejorar en las primeras horas de vida sin la necesidad de Cuidados específicos de unidades mayor complejidad.

Durante el periodo de realización de este estudio los criterios de ingreso en la unidad de neonatología en cuanto a edad gestacional y peso al nacer (independientemente de presentar patología) eran  $< 35$  SEG y/o  $< 2.200$  g.

#### *6.4.5. Morbi-mortalidad neonatal:*

- **Respiratoria:** distrés respiratorio transitorio, enfermedad de membrana hialina (EMH), neumotórax/neumomediastino (diagnóstico radiográfico), apneas (cese de la respiración durante  $> 20$  segundos con o sin repercusión clínica) y otras.

Se definió **distrés respiratorio transitorio** como la presencia de dificultad respiratoria en las 6 primeras horas de vida con presencia de alguno de los

siguientes signos clínicos: taquipnea, quejido espiratorio, aleteo nasal y retracciones esternales e intercostales.

Se consideró **EMH** cuando además de lo anteriormente, descrito para distrés respiratorio transitorio, asoció:

1. Radiografía de tórax en la fase aguda de la enfermedad con presencia de un patrón retículo-granular y/o broncograma aéreo.
2. Necesidad de recibir oxígeno suplementario para mantener la saturación transcutánea sanguínea por encima de 90%.

- **Metabólica:** ictericia, hipoglucemia, hipocalcemia, hiponatremia y otras.

Se consideró **ictericia** la presencia de coloración cutánea amarillenta en los niños y que según las tablas de Bhutani<sup>120</sup> precisara tratamiento al menos con fototerapia.

Se consideró **hipoglucemia** a una cifra de glucosa menor de 45 mg/dl en sangre, sea o no sintomática.

Se consideró **hipocalcemia** a una cifra de calcio total menor de 7 mg/dl en sangre (calcio iónico < 4 mg/dl o < 0,9 mmol/l), sea o no sintomática.

Se consideró **hiponatremia** a una cifra de sodio menor de 135 mEq/l en sangre, sea o no sintomática.

- **Infecciosa relevante:** sepsis neonatal, bronquiolitis, infección del tracto urinario (ITU), gastroenteritis aguda (GEA), infección congénita y meningitis.

El diagnóstico de **sepsis neonatal confirmada** se realizó cuando existía clínica sospechosa, alteraciones en el hemograma, elevación de reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, procalcitonina e interleukina 6) y se constatare crecimiento de bacterias u hongos en el cultivo de sangre periférica. Se diferenció entre sepsis vertical y nosocomial según los criterios del Grupo de Hospitales Castrillo.<sup>121</sup> Cuando no se obtuvo germen en hemocultivo pero



presentaba alteración clínica y analítica se definió como **sepsis neonatal clínica** vertical o nosocomial.

Bronquiolitis, ITU, infección congénita, GEA y meningitis se recogieron según los diagnósticos al alta.

Se excluyeron infecciones localizadas y colonizaciones asintomáticas.

- **Cardio-circulatoria:** hipotensión (si tensión arterial media en mmHg se encontraba por debajo de la cifra de la EG en semanas y requirió tratamiento), insuficiencia cardiaca (signos y síntomas compatibles), hipertensión pulmonar (HTP) (diagnóstico ecocardiográfico), ductus arterioso permeable (DAP) (diagnóstico ecográfico y persistencia al alta hospitalaria en periodo neonatal), alteración del ritmo cardiaco (arritmias, taquicardia > 170 latidos por minuto (lpm) o bradicardia <90 lpm mantenidas sin motivo que lo justifique).
- **Digestiva:** problemas de alimentación oral (necesidad de empleo de sonda gástrica y/o reflejado como tal en la historia del niño), reflujo gastroesofágico/vómitos repetidos, colitis y otras.
- **Neurológica:** convulsiones clínicas, síndrome de abstinencia que requirió tratamiento, hipotonía (reflejada en la historia del neonato) y otras.
- **Nefrológica:** insuficiencia renal aguda (IRA). Se consideró IRA elevación de cifra de creatinina > 1,5 mg/dl (fuera de los 2 primeros días de vida).
- **Hematológica:** anemia, trombopenia, coagulopatía, isoinmunización (prueba de coombs directo (CD) positivo en el neonato). Se consideró anemia si la cifra de hemoglobina era inferior a 11 g/dl, trombopenia si la cifra de plaquetas era inferior a 100.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> y coagulopatía si precisó administración de plasma.
- **Malformaciones:** cardiacas, nefrológicas, digestivas, etc. Se excluyeron: criptorquidia unilateral, hernias inguinales o umbilicales, hidrocele y arteria umbilical única.

- **Exitus**, día de vida al exitus y motivo de éxitus.

#### 6.4.6. *Pruebas diagnósticas realizadas en periodo neonatal:*

- **Radiografía de tórax**

- **Ecografía craneal**

La hemorragia intraventricular se clasificó según los criterios propuestos por Papile et al.<sup>122</sup> Se estableció hemorragia leve a los grados I-II y hemorragia grave a grados III-IV de dicha clasificación. También se catalogó de **leucomalacia** según diagnóstico de ecografía craneal y/o resonancia magnética craneal.

- **Electroencefalograma**
- **Prueba de Coombs directo (CD)**
- **Radiografía de abdomen**
- **Ecografía abdominal**
- **Analíticas sanguíneas** (hemograma, bioquímica).
- **Pruebas bacteriológicas** (hemocultivo)
- **Electrocardiograma y ecocardiograma**

#### 6.4.7. *Tratamiento recibido en periodo neonatal:*

- **Soporte ventilatorio** (ventilación mecánica invasiva (VMI) y no invasiva (VMNI), oxígeno)
- **Sueroterapia**
- **Alimentación parenteral**
- **Antibióticos parenterales**
- **Soporte hemodinámico** (inotrópicos, expansión de volumen)
- **Fototerapia**
- **Otras medicaciones recibidas:** surfactante, ibuprofeno, seroalbumina, diuréticos, eritropoyetina, etc.

#### 6.4.8. Evolución fuera del periodo neonatal:

- **Reingreso hospitalario fuera el periodo neonatal hasta los 2 años de edad cronológica.**
- **Número de reingresos** hospitalarios.
- **Motivo de reingreso y diagnósticos** (según la historia clínica)
- **Edad al reingreso**
- **Tiempo de estancia hospitalaria** de el/los reingresos: en días
- **Seguimiento en consulta externa** en los dos primeros años de vida (consultas especializadas).
- **Administración de palivizumab\***

\*En el PT no está indicada en todos los casos la administración de palivizumab. Las recomendaciones de la Sociedad Española de Neonatología para su utilización como profilaxis de las infecciones graves por el virus respiratorio sincitial (VRS) en lactantes de alto riesgo, en el momento de realización de este trabajo eran:

- Los neonatos con cardiopatía congénita y con alteración hemodinámica persistente o DBP que requiera tratamiento en los últimos 12 meses deberían ser tratados los dos primeros años de vida.
- Recomendación de profilaxis con palivizumab en prematuros de > 31 SEG sin DBP ni cardiopatía congénita: EG 32+0 a 34+6 días que reúnan los 2 criterios mayores: edad menor de 10 semanas al inicio de la estación VRS (nacidos a partir del 6 de agosto inclusive) y con al menos un hermano que acude al colegio o guardería.

#### 6.4.9. Datos RNAT (grupo control):

Para realizar el estudio comparativo, todos los datos anteriores fueron recogidos de dos RNAT del mismo sexo y nacidos inmediatamente tras el nacimiento de los PT del año 2010.

#### 6.4.10. Evaluación a los cinco años de edad:

Se utilizó el cuestionario ASQ3®<sup>108</sup> para 60 meses de edad y otros datos solicitados sobre salud, factores que pudieran influir en el neurodesarrollo y somatometría a los cinco años de edad:

Para comparar el riesgo de déficit del DPM a los cinco años se envió por correo postal el cuestionario ASQ3 de 60 meses de edad a todos los PT del año 2010 y RNAT del estudio excluyendo exitus, malformaciones mayores, alteraciones del sistema nervioso central (SNC) y síndromes genéticos. Los cuestionarios ASQ3 se enviaron cuando los sujetos cumplieron 60 meses de edad y se completaron nunca más tarde de los 66 meses de edad (periodo de validez). Además se les informó telefónicamente y por escrito del estudio y se habilitó un teléfono y una dirección de correo electrónico para resolver dudas.

Junto con el cuestionario ASQ3 se solicitaron otros datos sobre la salud, factores que pudieran influir en el neurodesarrollo y somatometría de los sujetos del estudio a los cinco años de edad.

##### 6.4.10.1. ASQ3®: (Anexo 6)

- **Los padres/tutores de los niños que decidieron participar completaron el cuestionario ASQ3 para 60 meses de edad. En el cuestionario se valoraron 5 habilidades (dominio): comunicación, motora gruesa, motora fina, resolución de problemas y socio-individual; con 6 preguntas cada dominio y 3 respuestas posibles en cada pregunta: Sí (10 puntos), A VECES (5 puntos) y TODAVÍA NO (0 puntos). Con un máximo de 300 puntos. Se tomó de cada participante la puntuación total del cuestionario y de cada una de los 5 dominios.**

Se incluyeron como alterados los dominios con <2DS según el manual ASQ3.

Se obtuvo un punto que discriminará el riesgo de déficit de desarrollo psicomotor (DPM). Este punto fue obtenido comparando la proporción de resultados de la puntuación total del ASQ3 de los grupos PT y RNAT.

- **Observaciones generales:** 10 preguntas con respuesta subjetiva sobre la audición, visión, habla, comprensión, comportamiento, desarrollo motor, problema médicos general y neurodesarrollo en general.

6.4.10.2. Otros datos solicitados sobre salud, factores que pudieran influir en el neurodesarrollo y somatometría a los cinco años de edad (Anexo 7):

- **Peso a los cinco años en kilogramos (kg)**
- **Talla a los cinco años en centímetros (cm)**
- **Lactancia materna** (sí/no y duración en meses)
- **Necesidad previa o actual de apoyo profesional neurológico** (neurólogo, logopeda, rehabilitación, atención temprana, psicólogo...)
- **Problemas previos o actuales respiratorios: bronquiolitis, asma infantil** (uso de inhaladores) y otros.
- **Problemas previos o actuales de alimentación y/o crecimiento** (seguimiento gastroenterólogo, endocrinólogo, nutricionista, complementos alimenticios,...)
- **Otros problemas médicos previos o actuales** (otras consultas especializadas)
- **Convivientes con el niño:** padre y madre, sólo padre, sólo madre, otros.
- **Nivel académico materno y paterno:** sin estudios, básico (educación general básica (EGB), educación secundaria obligatoria (ESO)), secundaria (bachiller, formación profesional (FP)), superior (universitario, FP grado superior).

## 6.5. Análisis estadístico:

Las variables cualitativas, se describieron como proporción (en porcentaje) de niños que presentaban esa característica. Las variables cuantitativas, se describieron como media y desviación estándar (DS) cuando se ajustaban a la normalidad o como mediana y

recorrido intercuartílico (IQR= percentil 25 y percentil 75) si se separaban significativamente de la ley normal (Prueba de Shapiro-Wilks:  $p < 0,05$ ) y media y DS no eran parámetros adecuados para su descripción.

El estudio se basa en la comparación de grupos independientes. Para comparar variables cualitativas, se utilizaron la prueba ji cuadrado ( $\chi^2$ ), o la prueba exacta bilateral de Fisher si el número de efectivos esperados era menor de cinco en alguna casilla de la tabla 2x2.

Las variables numéricas fueron comparadas mediante el análisis de la varianza y la t de Student para grupos independientes. Si la distribución de las variables se apartaba de la normalidad se utilizó la prueba U de Mann-Whitney o la prueba de Kruskal Wallis.

Además del estudio global de los PT, se analizaron estos por edades gestacionales (34 SEG y 35-36 SEG), por peso al nacimiento ( $< 2.200$  g y  $\geq 2.200$  g) y maduración pulmonar completa para averiguar la influencia de estas variables en la morbilidad neonatal y tratar de justificar la necesidad de ingreso en la unidad de neonatología en PT de 34 SEG y/o peso al nacer  $< 2.200$  g y la maduración pulmonar antenatal en estos niños.

Se consideraron estadísticamente significativas las diferencias que tuvieran una probabilidad aleatoria (p) menor de 0.05.

Para analizar factores de riesgo de morbilidad y alteraciones de la somatometría a los cinco años se empleó un análisis de regresión univariante. Para evitar sesgos de confusión, con las variables significativas obtenidas ( $p < 0,05$ ) y/o ( $p \leq 0,1$ ) se realizó un análisis multivariante.

En el análisis del cuestionario ASQ3 se obtuvo un punto que discriminará el riesgo de déficit del DPM. Este punto fue obtenido comparando la proporción de resultados de la puntuación total del ASQ3 de los grupos PT y RNAT. Para analizar los factores asociados en niños con riesgo de déficit del DPM se empleó análisis de regresión logística univariante. Con las variables encontradas con  $p \leq 0,1$  se realizó una análisis multivariante.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el conjunto de programas informáticos que constituyen el Statistical Package for Social Sciences (SPSS) en su Version 22 para el sistema operativo macOS Mojave®

## 6.6. Aspectos éticos

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación del Principado de Asturias. (Anexo 1)

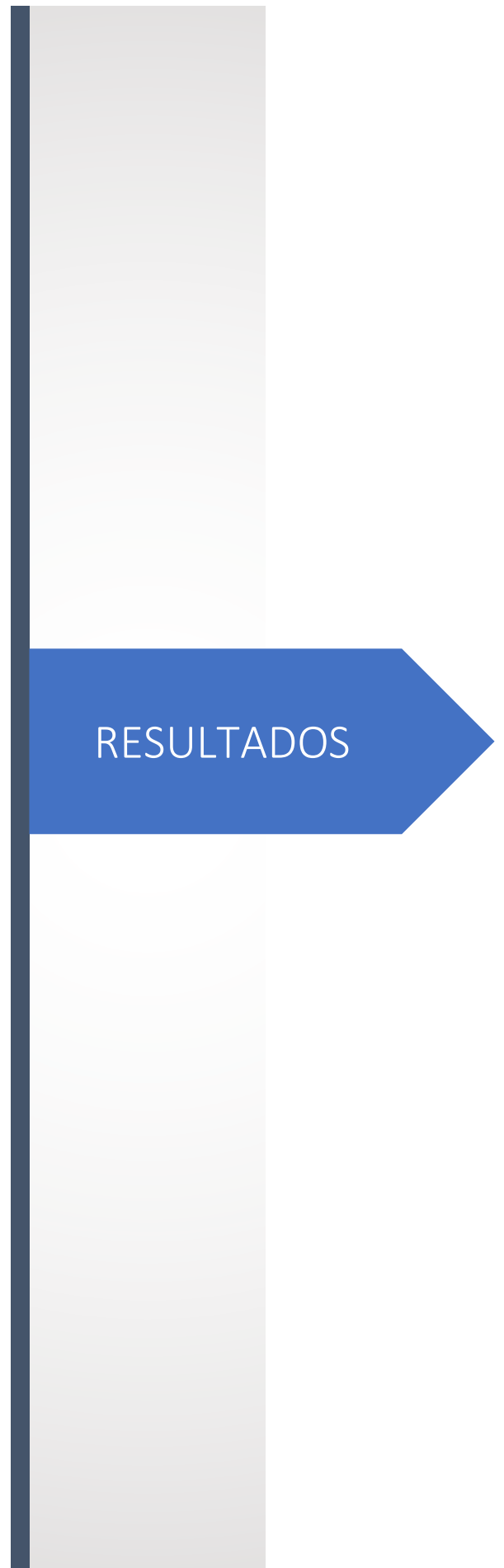
Es un estudio observacional y no intervencionista basado la revisión de historia clínica y en la realización de cuestionario/preguntas, por lo tanto, con escaso impacto para estos niños.

Información: se proporcionó a los padres/tutores de los niños que se incluyeron en el estudio a los 5 años (realización de cuestionario/preguntas) información por escrito sobre el estudio con la oportunidad de aclarar dudas posteriores. (Anexo 2)

Consentimiento: se proporcionó a los padres/tutores de los niños que se incluyeron en el estudio a los 5 años (realización de cuestionario/preguntas) un consentimiento que fue firmado por los participantes. (Anexo 3)

Confidencialidad: toda la información ha sido guardada con seguridad y no se incluyó ningún detalle que pudiera servir para identificar a un progenitor o niño. Los datos obtenidos no han sido ni serán publicados de manera individual. Se entregó a los padres/tutores de los niños que se incluyeron en el estudio a los 5 años (realización de cuestionario/preguntas) una hoja de compromiso de confidencialidad firmada. (Anexo 4).

Una vez recogida la información y obtenida la evaluación con ASQ3 se informó a los padres telefónicamente de los resultados de los niños con datos alterados con el fin de aconsejar la forma de reconducir la evolución del niño.







## 7. Resultados:

### 7.1. Incidencia PT:

#### 7.1.1. Datos globales:

Entre 2008 y 2012, en el HUCA nacieron 13.113 recién nacidos vivos\*, de los cuales, 1483 (11,3%) fueron prematuros (< 37 SEG). De estos últimos el 67,1% (n 996) fueron PT. (Gráfico 7).

\*Se excluyeron del estudio 37 mortinatos (muerte intraútero con Apgar al nacer 0/0/0). De éstos, 19 eran prematuros de <34 SEG, ocho PT y diez RNAT.

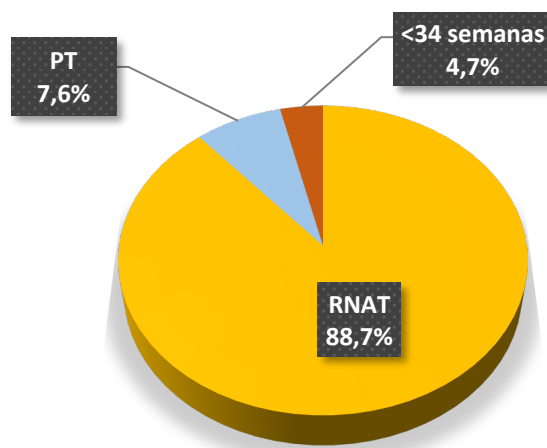


Gráfico 7. Recién nacidos 2008-2012 por edad gestacional.

Por años se observó un descenso significativo ( $p < 0,01$ ) tanto en el número de prematuros y subgrupo PT como del porcentaje que representan ambos respecto a los RN. También disminuyó el porcentaje que suponen los PT respecto a los prematuros desde el 71,6% al 65,5%. Ver tabla 4 y gráfico 8.

	2008	2009	2010	2011	2012	Total	p
<b>RN, n</b> <b>(% de RN totales)</b>	2689 (20,5%)	2787 (21,2%)	2565 (19,6%)	2597 (19,8%)	2475 (18,9%)	13113 (100%)	
<b>Prematuros, n</b> <b>(% de RN)</b>	353 (13,1%)	340 (12,2%)	279 (10,9%)	264 (10,2%)	247 (10%)	1483 (11,3%)	<b>&lt;0,01</b>
<b>PT n</b> <b>(% de RN)</b> <b>(% de prematuros)</b>	253 (9,4%) (71,6%)	216 (7,8%) (63,5%)	195 (7,6%) (69,9%)	170 (6,5%) (64,4%)	162 (6,5%) (65,5%)	996 (7,6%) (67,1%)	<b>&lt;0,01</b>

Tabla 4. RN, prematuros y PT por años.

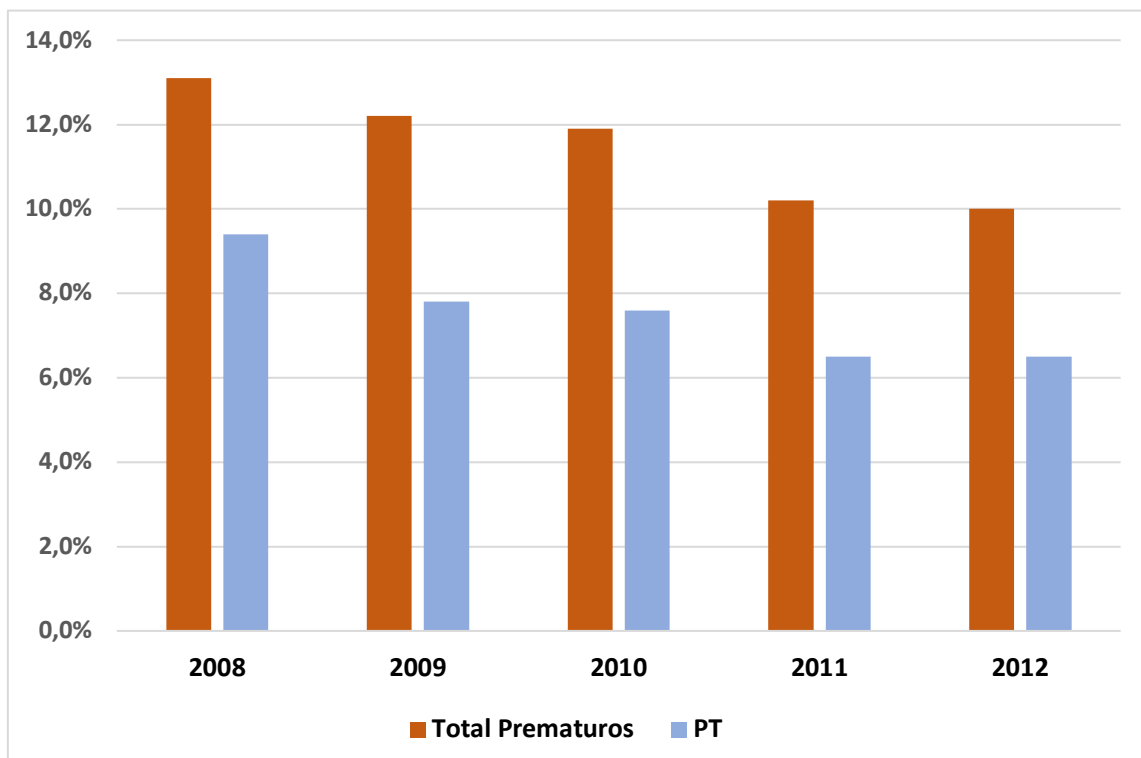


Gráfico 8. Prematuros nacidos entre 2008-2012 (total prematuros y subgrupo PT)

### 7.1.2. Distribución de PT por semanas de EG:

El porcentaje de PT fue mayor cuanto mayor era su EG. De los 996 PT:

- 262 nacieron dentro de las 34 SEG (26,3%)
- 289 nacieron dentro de las 35 SEG (29%)
- 445 nacieron dentro de las 36 SEG (44,7%)

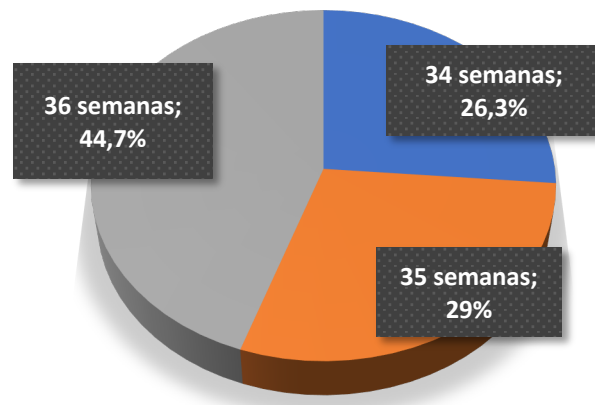


Gráfico 9. Porcentaje de PT por SEG.

### 7.1.3. Mes de nacimiento:

En el gráfico 10 se observa que no se encontró mes ni estación del año con un mayor número de nacimientos de PT ( $p > 0,05$ ).

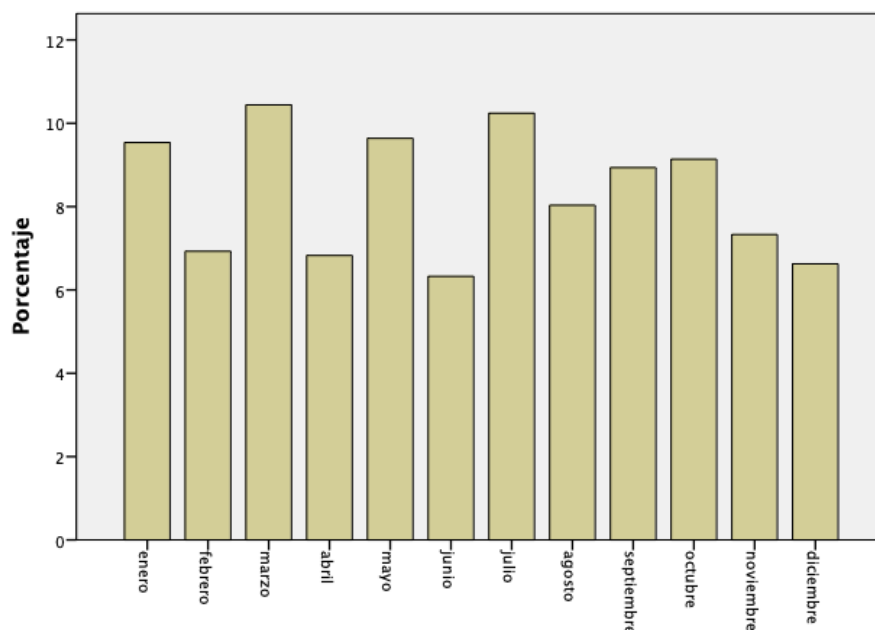


Gráfico 10. Porcentaje de PT por mes de nacimiento.

#### 7.1.4. Sexo:

- Varones: 548 (55%)
- Mujeres: 448 (45%)



Gráfico 11. Porcentaje de PT según sexo.

## 7.2. Somatometría y clasificación de peso al nacer:

### 7.2.1. Peso, longitud y perímetro craneal al nacimiento:

Como era de esperar se observó un menor peso, talla y perímetro craneal al nacimiento en PT de menor EG ( $p < 0,05$ ). Ver tabla 5.

		Total PT	34 SEG	35 SEG	36 SEG	p
Peso	Media	2432 g	2129 g	2377 g	2648 g	< 0,05
	DS	488	374	416	485	
Longitud	Media	46,5 cm	45,1 cm	46,3 cm	47,4 cm	< 0,05
	DS	2,5	2,4	2,3	2,3	
Perímetro craneal	Media	32,3 cm	31,3 cm	32,2 cm	32,9 cm	< 0,05
	DS	1,7	1,6	1,5	1,6	

Tabla 5. Peso al nacimiento de PT totales y por SEG

### 7.2.2. Clasificación peso al nacimiento:

A mayor EG se encontraron menos PT con BPEG y más con PEEG.

	Total PT	34 SEG	35 SEG	36 SEG	p
<b>PAEG (p10-p90):</b>	79,6%	77,8%	78,9%	80,9%	NS
<b>BPEG (p&lt;10):</b>	16,9%	19,8%	18,3%	14,1%	<b>&lt;0,05</b>
<b>PEEG (p&gt;90):</b>	3,5%	2,3%	2,7%	4,7%	<b>&lt;0,05</b>

Tabla 6. Tipo de peso al nacimiento de PT totales y por SEG

En el análisis de riesgo de alteración en el peso entre las diferentes SEG de los PT sólo se encontró significativo como factor protector para BPEG ser PT de 36 semanas ( $p=0,04$ , OR 0,7; IC 95% [0,5-0,99]).

La distribución de grupos de peso fue significativamente diferente en niños y niñas (ver tabla 7), con un porcentaje de BPEG de 20,3% en niñas y de 14% en niños ( $p=0,01$ , OR 1,56, IC 95% [1,1-2,2]). El 4,4% en niños y el 2,5% de las niñas PT tuvieron PEEG sin encontrar diferencia significativa ( $p=0,1$ ).

		Varón (n) (%)	Mujer (n) (%)	p
Tipo de peso	<b>PAEG</b>	447 (81,6%)	346 (77,2%)	NS
	<b>BPEG</b>	77 (14%)	91 (20,3%)	<b>0,01</b>
	<b>PEEG</b>	24 (4,4%)	11 (2,5%)	NS

Tabla 7. Distribución de tipo de peso por sexo en los PT.

### 7.3. Antecedentes prenatales:

#### 7.3.1. Edad materna:

- Media  $\pm$  DS: 32,2 años  $\pm$  5,6 años
- Mediana [IQR]: 32 años [29-36]
- Valor máximo: 48 años
- Valor mínimo: 14 años

En el gráfico 12 se observa una distribución cercana a la normalidad para la edad de las madres al nacimiento de los PT.

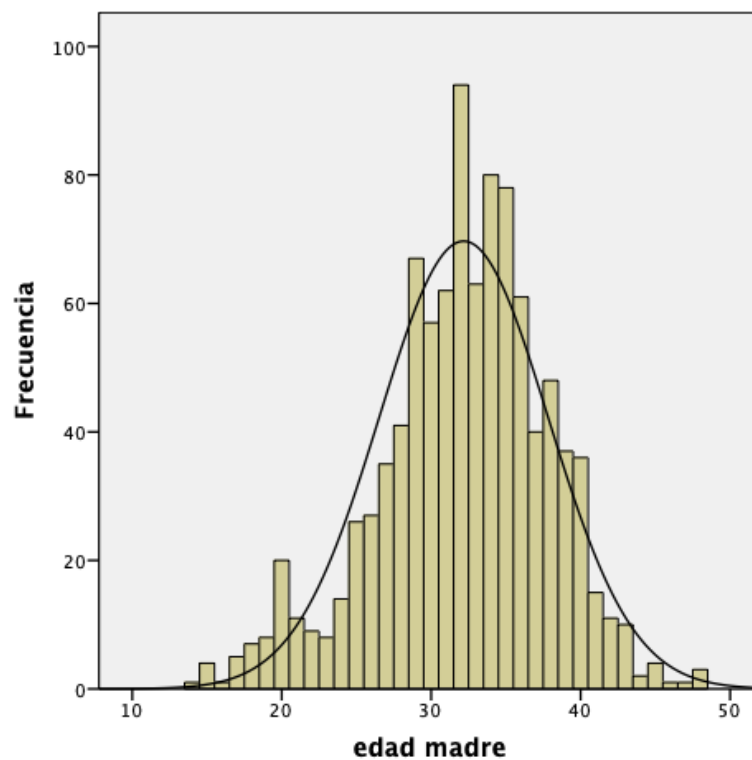


Gráfico 12. Distribución de madres de los PT y su edad al parto (años).

### 7.3.2. Paridad y antecedentes de prematuridad:

- El 47,6% de los PT procedían de madres primigestas, el 31,5% de secundigestas, el 11,8% de tercigestas y el 9,1% de madres multíparas. (Gráfico 13).

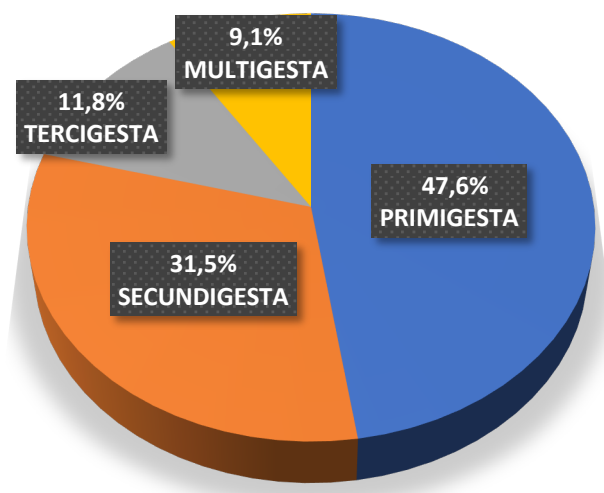


Gráfico 13. Porcentaje de paridad materna de los PT.

- En **33** PT (3,4%) la madre tenía antecedentes de hijo prematuro en un embarazo previo.

### 7.3.3. Tipo de gestación:

- Número de fetos:**
  - Embarazos únicos: 730 PT (73,2%)
  - Embarazo gemelar: 257\* PT (25,8%)
  - Embarazo trillizos: 9 PT (0,9%)

\* Se excluyó un aborto intraútero en uno de los embarazos gemelares.

- Fecundación: en 64 de los PT (6,4%) la gestación se inició como resultado del empleo de técnicas de reproducción asistida, siendo la mayoría (82,8%) embarazos múltiples (50 PT gemelos y tres trillizos).



- Control de gestación: 26 de los PT (2,6%) provenían de gestaciones sin controlar.

#### 7.3.4. Maduración pulmonar prenatal y amenaza de parto prematuro:

- 323 PT (32,4%) recibieron corticoides durante la gestación para la maduración pulmonar.
- Del total de los PT el 25,2% (n 251) recibió tratamiento completo y el 7,2% (n 72) recibió tratamiento incompleto.
- Los PT de 34 SEG recibieron maduración pulmonar completa más frecuentemente (58,8%) que los PT de 35 SEG (23,9%) y 36 SEG (5,6%). (p <0,001).
- 97 PT (9,8%) tuvieron una gestación con amenaza de parto prematuro.

#### 7.3.5. SGB, profilaxis antibiótica intraparto (PAI) y tiempo de bolsa rota:

- En más de la mitad de los PT (57,6%) no se había tomado o se desconocía el resultado del frotis vaginal materno (FVM) para SGB en el momento del parto (Tabla 8).
- Casi la mitad de los PT (47,8%) recibieron PAI durante el parto (Tabla 9).

		n	%
FVM	Negativo	340	35,2
	Positivo	82	8,2
	Desconocido	574	<b>57,6</b>
Total		996	100 %

Tabla 8. Frotis vaginal materno.

		n	%
PAI	NO	520	52,2
	SI	476	<b>47,8</b>
Total		996	100%

Tabla 9. Profilaxis antibiótica intraparto

- El 71,9% de los PT con FMV positivo para EGB recibieron PAI. Para los PT con FMV desconocido este porcentaje descendió hasta el 58,9%. Ver tabla 10.

		PAI		Total
		Sí (%)	No (%)	
FVM	Negativo	79 (23,2%)	261 (76,8%)	340
	Positivo	59 (71,9%)	23 (28,1%)	82
	Desconocido	338 (58,9%)	495 (41,1%)	574
Total		476	520	996

Tabla 10. PAI de acuerdo al resultado de FVM.

- Tiempo de bolsa rota (TBR):
  - Media  $\pm$  DS: 17,5 horas  $\pm$  48,9 horas
  - Mediana [IQR]: 5 horas [0-15]
  - Valor máximo: 600 horas
  - Valor mínimo: 0 horas

Aunque la media de TBR fue cercana a 18 horas, la mediana fue menor (5 horas) y el 78,9 % de los PT tuvieron un TBR < 18 horas.

### 7.3.6. Patología materna durante el embarazo:

- 654 PT (65,7%) nacieron procedentes de madres sin patología conocida.
- 342 PT (34,3%) nacieron procedentes de madres con patología durante o previa al embarazo. Las patologías más frecuentes fueron 146 alteraciones hipertensivas maternas (preeclampsia, hipertensión (HTA), eclampsia y síndrome de HELLP), 107 alteraciones de glucosa (diabetes gestacional (89) y pregestacional(18)), 38 enfermedades autoinmunes (de estas de estas 26 hipotiroidismo autoinmune) y 26 infecciones aguda y/o fiebre intraparto. Otras

enfermedades maternas encontradas fueron: colestasis gravídica (13), infección crónica, principalmente VHC y VIH, (13) y otras (patología psiquiátrica (8), toma de drogas (5), cólico nefrítico (1), anemia grave (1) y hemorragia subaracnoidea (1). (Gráfico 14).

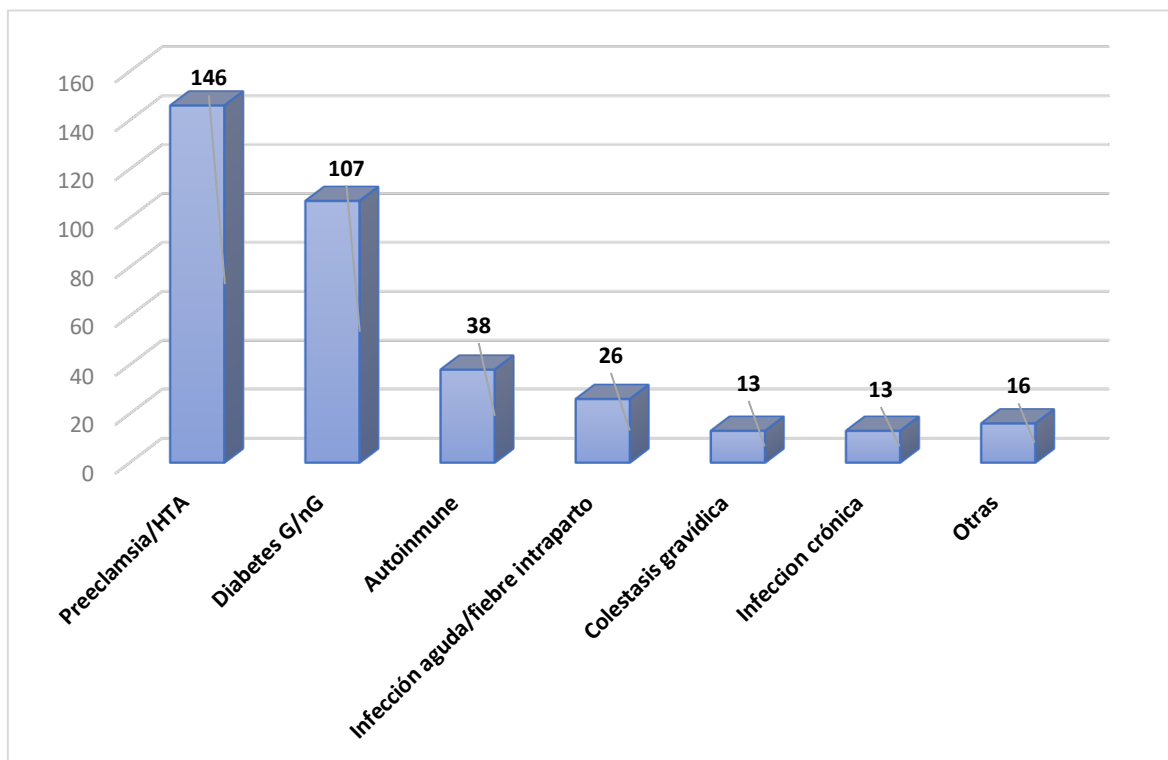


Gráfico 14. Patología de las madres de los PT\*.

\*Las madres de los PT en ocasiones padecían varias patologías, por ello el número de patologías es superior al número de madres totales.

### 7.3.7. Patología fetal/anejos fetales:

- 723 (72,6%) de los PT no padecieron patología fetal conocida durante el embarazo.
- 273 (27,4%) de los PT padecieron diversas patologías durante la etapa fetal. Las patologías más frecuentes fueron 95 PT con CIR y 64 PT con alteraciones agudas del registro fetal, seguidos de 38 alteraciones de placenta, 25 malformaciones

de diagnóstico intraútero y 17 oligoamnios. Otras alteraciones menos numerosas fueron transfusión feto-fetal en embarazos múltiple, transfusión feto-materna, polihidramnios,... Ver gráfico 15.

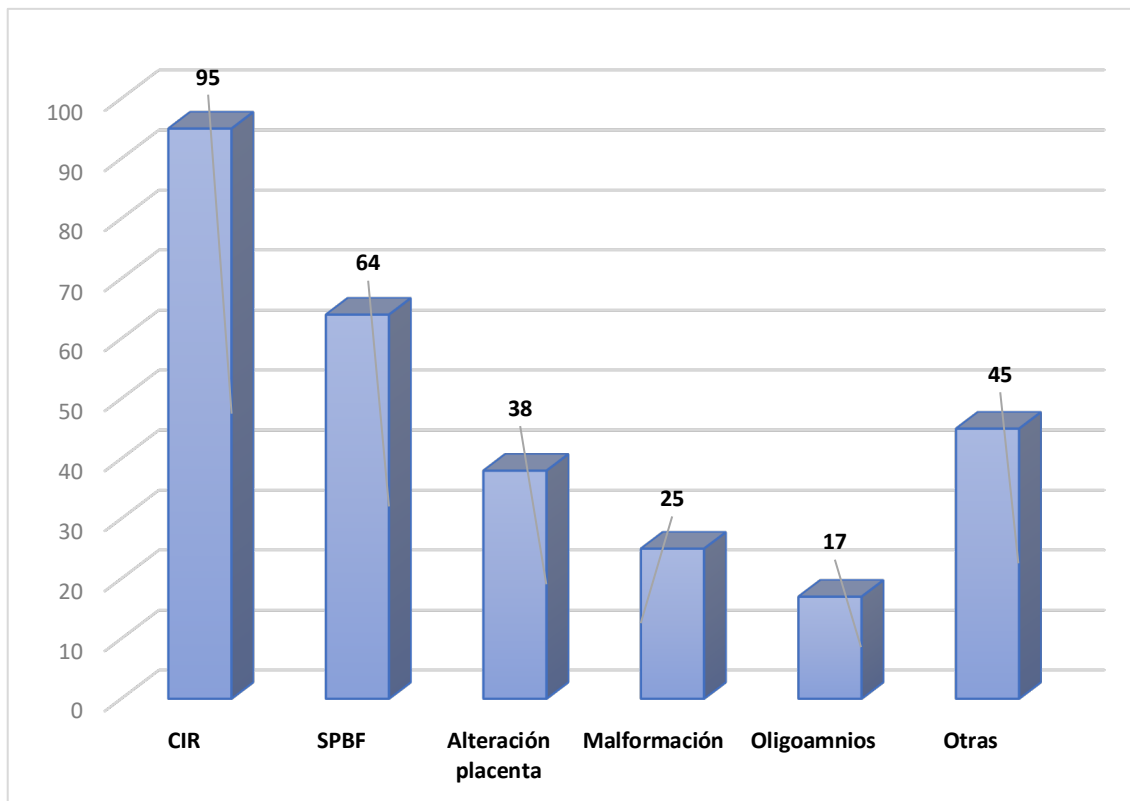


Gráfico 15. PT\* con patología fetal.

\*Los PT en ocasiones padecían varias patologías fetales, por ello el número de patologías es superior al número de PT totales.

## 7.4. Parto

### 7.4.1. Inicio y tipo de parto:

- En el 51,9% de los PT (n 517) el inicio del trabajo de parto fue debido a un parto prematuro espontáneo (sin causa conocida). El 48,1% restante (n 479) fueron partos adelantados médicamente por diferentes causas clínicas: 17% por causa fetal, 16,4% por RPM y 14,3% por causa materna. (Gráfico 16). No se encontraron parto inducidos o cesáreas programada sin motivo clínico.

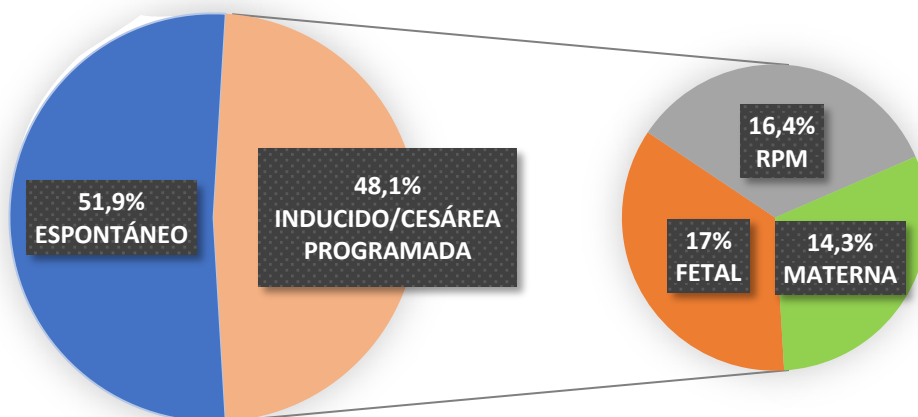


Gráfico 16. Inicio de parto en los PT y causas de parto inducido/cesárea programada.

- En cuanto al tipo de parto se observaron (ver gráfico 17):
  - El 44,1% de PT nacieron por parto vaginal (n 441).
  - El 14,5 % de PT nacieron por parto vaginal instrumental (n 144).
  - El 41,3% de PT nacieron por cesárea (n 411). Cesárea urgente (11,3%) (n 113)

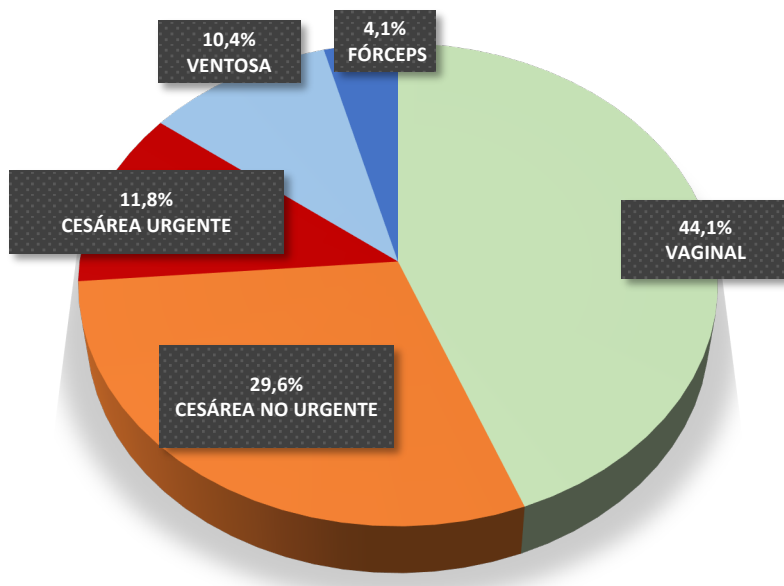


Gráfico 17. Tipo de parto de los PT.

- En cuanto al tipo de parto por EG se observaron más partos mediante cesárea en PT con menor EG y, por el contrario, más partos vaginales e instrumentales a mayor EG. En la tabla 11 se describe las diferencias del tipo de parto según EG. En el análisis

estadístico se encontró de forma significativa más cesáreas en PT de 34 SEG ( $p < 0,01$ , OR 1,5 , IC 95% [1,2-2] y más partos instrumentales en PT de 36 SEG ( $p < 0,01$ , OR 1,7 [1,2-2,5]). No se encontró diferencia significativa en la tasa de partos vaginales en las diferentes EG de los PT.

	Edad gestacional (semanas)			Total	p
	34	35	36		
<b>Vaginal</b>	n 107 40,8%	n 125 43,2%	n 209 47%	n 441 44,3%	NS
<b>Cesárea</b>	n 129 49,2%	n 127 43,9%	n 155 34%	n 411 41,3%	<b>&lt;0,01</b>
<b>Parto instrumental</b>	n 26 9,9%	n 37 12,8%	n 81 18,2%	n 144 14,5%	<b>&lt;0,01</b>
<b>Total</b>	n 262	n 289	n 445	n 996	

Tabla 11. Tipo de parto según EG.

#### 7.4.2. Necesidad de RCP al nacimiento y test de Apgar

- 810 PT (81,6%) no precisaron reanimación cardiopulmonar (RCP) al nacimiento. El resto precisaron algún tipo de reanimación: Presión continua nasal en la vía aérea (CPAPn)  $\pm$  O<sub>2</sub> (n 70; 7%), presión positiva intermitente (PPI) (n 91; 9,1%), intubación traqueal (TET) (n 17; 1,7%), masaje cardiaco o adrenalina (Adr) (5; 0,5%). (Gráfico 18).

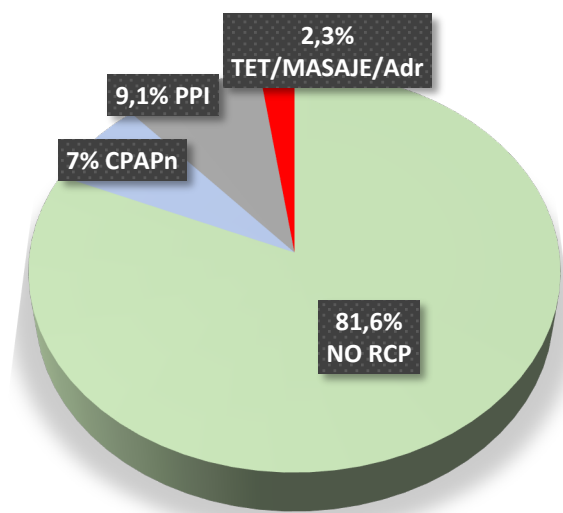


Gráfico 18. RCP en los PT.

- La mayoría de los PT tuvieron un test de Apgar al minuto de 9 y a los cinco minutos de 10. (Tabla 12 y gráfico 19).

	APGAR 1´	APGAR 5´
<b>Mediana [IQR]</b>	9 [9-9]	10 [10-10]
<b>Mínimo</b>	0	0
<b>Máximo</b>	10	10

Tabla 12. Valor del test de Apgar al minuto y cinco minutos.

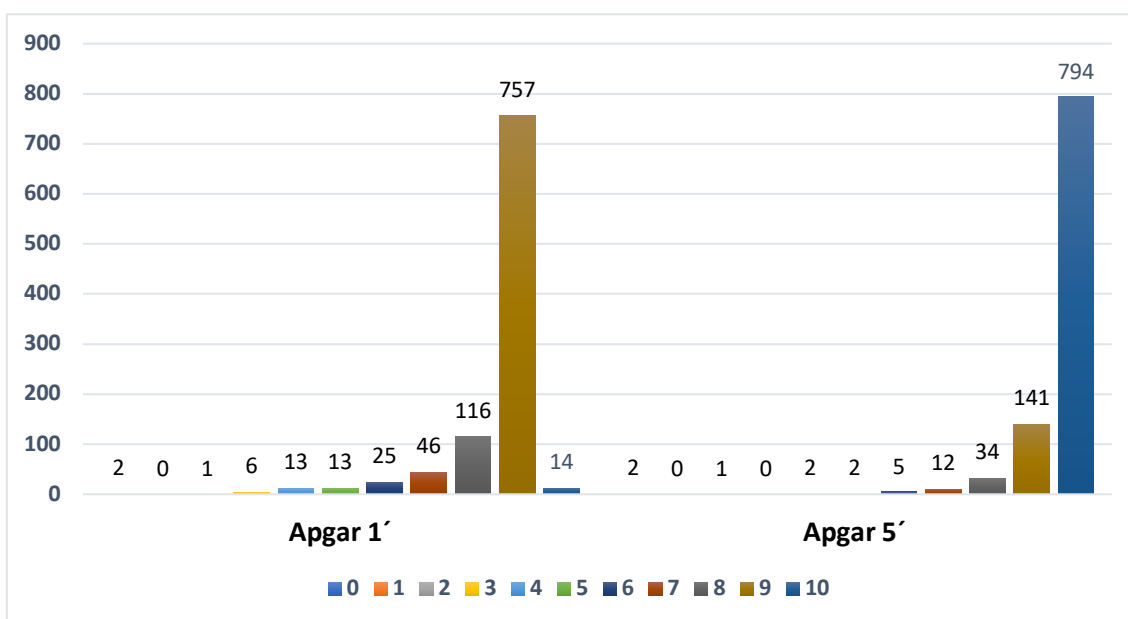


Gráfico 19. Valores del test de Apgar al minuto y cinco minutos.

## 7.5. Periodo neonatal:

### 7.5.1. Ingreso en neonatología:

- Ingresaron en la unidad de neonatología más de la mitad (n 571; 57,3%) de los PT (Gráfico 20).
  - Ingresaron inmediatamente tras nacer 451 PT (79,1% de ingresados)
  - Ingresaron antes de salir del hospital (desde UORN o planta de maternidad): 96 PT (16,8% de ingresados)

- Ingresaron en el periodo neonatal desde su domicilio tras el alta de la planta de maternidad (ingreso neonatal tardío) 24 PT (4,2% de ingresados)
- Además seis PT (1,3% de ingresados) reingresaron (2º ingreso) en el periodo neonatal.

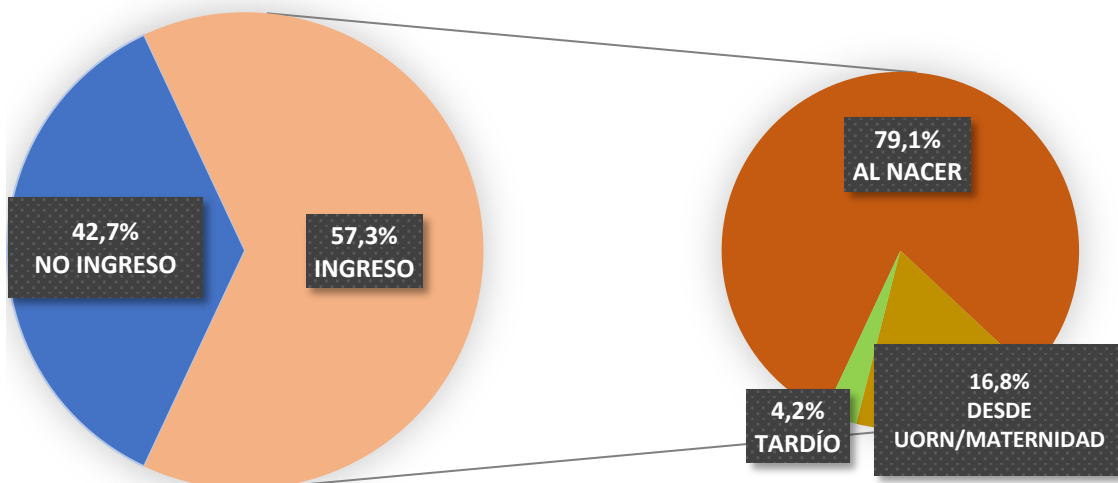


Gráfico 20. Ingresos de los PT en la unidad de neonatología y momento de ingreso..

Los PT con menor EG ingresaron más frecuentemente de forma estadísticamente significativa. Ver tabla 13.

		Edad gestacional (semanas)			Total	p
		34	35	36		
Ingreso en neonatología	No	n 20	n 129	n 276	n 425	
	Sí	n 242 (92,4%)	n 160 (55,4%)	n 169 (38%)	n 571	<0,001
Total		n 262	n 289	n 445	n 996	

Tabla 13. Ingresos totales por EG.



- *Lugar de ingreso en unidad de neonatología:*
  - Ingresos en **UCIN** 223 PT (39,1% de PT ingresados). La mayoría pasaron posteriormente a cuidados intermedios antes del alta.
  - Ingresos en **cuidados intermedios**: 348 niños (60,9% de PT ingresados) precisaron únicamente cuidados intermedios.

Al igual que los ingresos totales, los PT con menor EG ingresaron con más frecuencia en la UCIN. Tabla 14. Los PT de 34 SEG tuvieron mayor riesgo de ingreso en UCIN de forma estadísticamente significativa en comparación con PT 35-36 SEG ( $p < 0,001$  ; OR 5,5 , IC 95% [4-7,6]).

		Edad gestacional (semanas)			Total	p
		34	35	36		
UCIN	No	n 139	n 234	n 400	n 778	
	Sí	n 123 (46,7%)	n 55 (19%)	n 45 (10,1%)	n 223	<0,001
Total		n 262	n 289	n 445	n 996	

*Tabla 14. Ingresos en UCIN por EG.*

- Vigilancia en UORN:

De los 449 PT que no ingresaron durante la estancia hospitalaria tras el nacimiento, 204 casos (20,5%) se dejaron varias horas en observación en la UORN tras el nacimiento para asegurar una adecuada transición a la vida extrauterina (vigilancia respiratoria y de temperatura).

### 7.5.2. Motivo principal de ingreso en neonatología:

De los 571 PT que ingresaron en neonatología, el principal motivo de ingreso fue en la prematuridad <35 SEG (238 PT , 41,7%) seguido del peso < 2200 g (141 PT , 24,7%).

Entre otros motivos principales de ingreso (gráfico 21) fueron:

- **Distrés respiratorio:** 50 casos (8,8% del total de ingresados)
- **Alteración metabólica (hipocalcemia/hipoglucemia)** 21 (3,7%)
- **Ictericia:** 20 casos (3,5%)
- **Malformaciones:** 18 (3,2 %):
  - **Digestivas:** dos gastrosquisis, ano imperforado, onfalocele, atresia esofágica, atresia duodenal, atresia íleon, quiste meconial.
  - **Pulmonares:** dos hernias diafragmáticas y un caso de malformación adenoidea quística pulmonar.
  - **Cardiopatía:** un canal auriculo-ventricular (asociado a alteración cromosómica y una comunicación ventricular con prolapso mitral asociado a un síndrome de Down).
  - **Síndrome polimalformativo** (facial, renal,...)
  - **SNC:** mielomeningocele con hipospadias.
  - **Acondroplasia**
  - **Atresia conducto auditivo externo**
  - **Acondroplasia.**
  - **Bultoma en espalda** (sin diagnostico definitivo)
- **Perdida ponderal excesiva/problemas alimentación/vómitos:** 18 (3,2%)
- **Diabetes mellitus materna:** 17 (3%)
- Otros problemas supusieron el 6,6 % de los ingresos: **sufrimiento fetal intraparto (n 11), isoimmunización (n 7), sospecha sepsis (n 5), bronquiolitis (n 5), problema social/adopción/gestación no controlada (n 4), infección crónica materna (n 2), anemia (n 2), IRVA (2), apneas (2), madre consumidora de drogas (2),**

disregulación térmica (n 1), cianosis (n 1), quilotórax (n 1), fractura craneal (1), sospecha ITU no confirmada (1), sospecha malformación no confirmada (1).

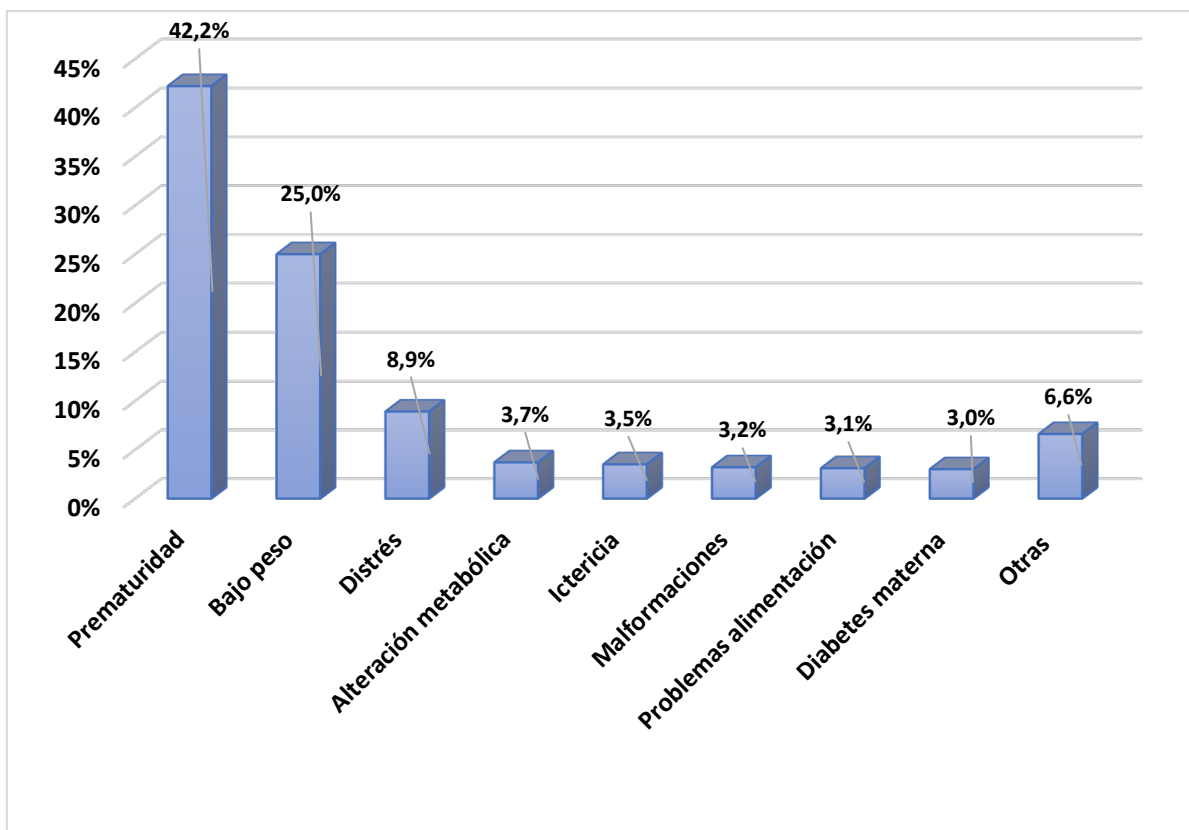


Gráfico 21. Principales motivos de ingreso en neonatología.

### 7.5.3. Tiempo de estancia hospitalaria:

#### 7.5.3.1. Estancia de los PT ingresados:

- Estancia global, n 571 (gráfico 22):
  - Mediana [IQR]: 12 días [7-18]
  - Valor máximo: 104 días
  - Valor mínimo: 1 día

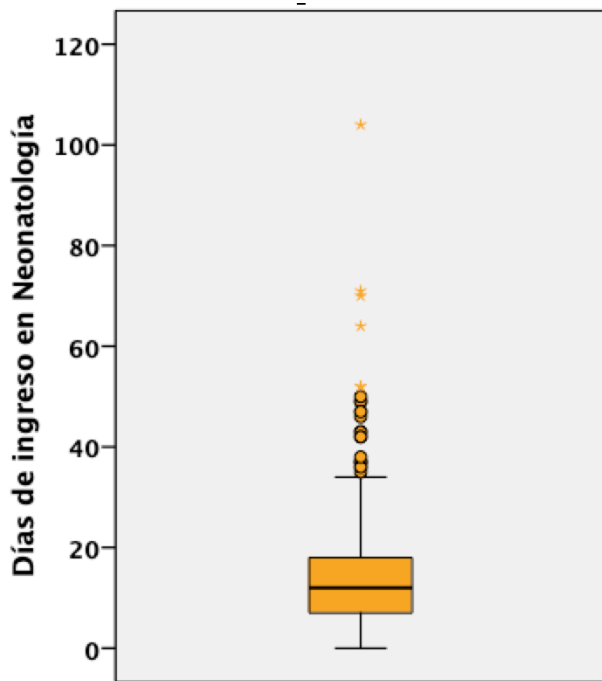


Gráfico 22: Estancia global en unidad de neonatología (en días) de PT.

- Estancia en UCIN, n 223 (gráfico 23):
  - Mediana [IQR]: 5 días [2-8]
  - Valor máximo: 80 días
  - Valor mínimo: 1 día

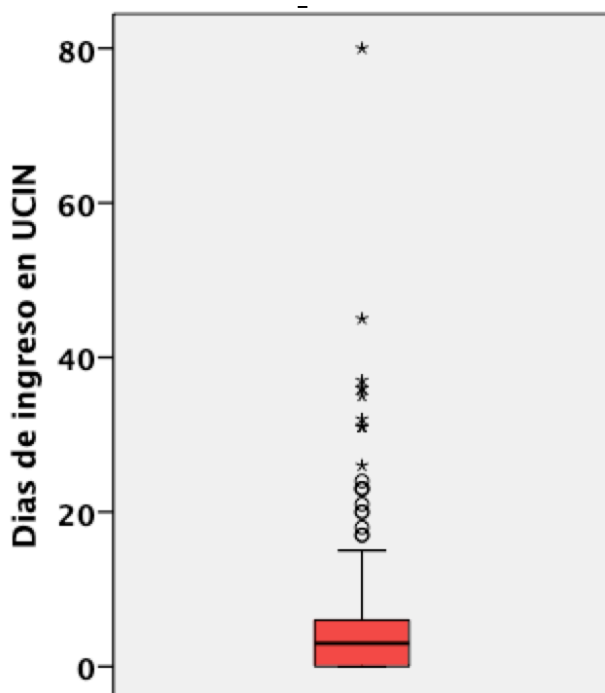


Gráfico 23: Estancia en UCIN (en días) de PT.

- Estancia por EG:

En la Tabla 15 se compara la estancia de los PT ingresados en la unidad neonatología (n=571) según EG, siendo esta mayor a menor EG de forma estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ).

	Edad gestacional (semanas)			p
	34	35	36	
Estancia en Neonatología (en días)				
Mediana [IQR]	14 [9-20]	12 [7-18]	9,5 [6-15]	<0,001
Máximo	104	49	70	
Mínimo	1	1	3	

Tabla 15: comparación de la estancia según EG.

7.5.3.2. Estancia hospitalaria de los PT no ingresados en el periodo neonatal tras el nacimiento (n= 449):

- Mediana [IQR]: 3 días [2-3]
- Valor máximo: 24 días
- Valor mínimo: 2 días

7.5.3.3. Estancia hospitalaria de todos PT en período neonatal (n=996):

- Mediana [IQR]: 6 días [3-13]
- Valor máximo: 104 días
- Valor mínimo: 1 días

En el gráfico 24 se observa la estancia hospitalaria de todos PT por EG. Se observó mayor estancia en los PT de menor EG con unas medianas de 13 días [8-19], 5 días [3-12] y 3 [2-7] para PT de 34 , 35 y 36 SEG respectivamente ( $p < 0,001$ ).

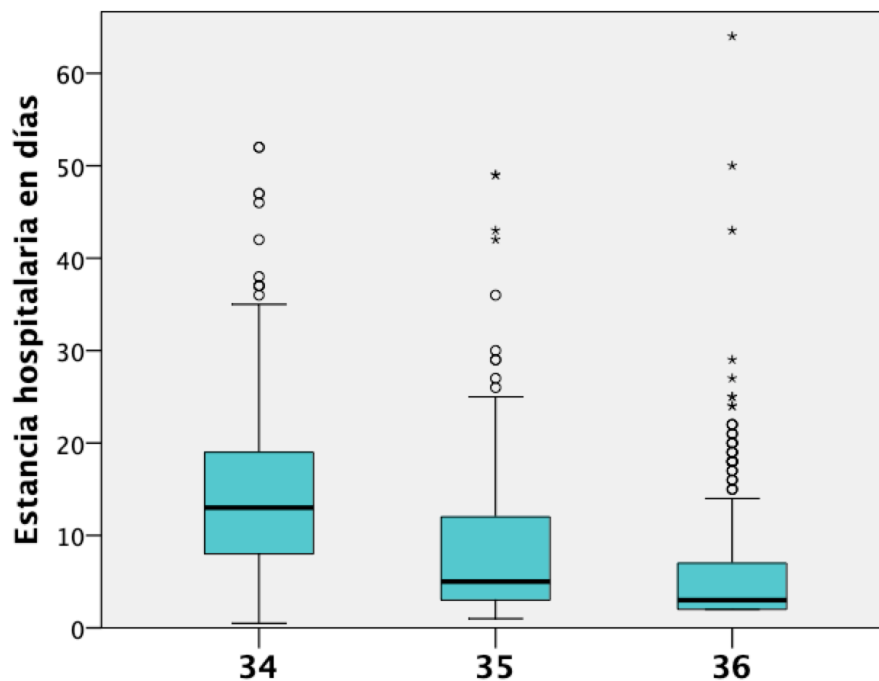


Gráfico 24. Estancia hospitalaria (días) de todos PT por EG en semanas.

#### 7.5.4. Ingreso y reingreso en periodo neonatal tras el alta en planta de maternidad:

- 24 PT que no ingresaron en la unidad de neonatología al nacimiento precisaron posteriormente **ingreso en el periodo neonatal**. La mitad de estos ingresos (n 12) ocurrieron durante la primera semana de vida. La causa de estos ingresos precoces fue la ictericia (n 12) y dos de estas además asociaron pérdida ponderal excesiva/problemas alimentación. Las infecciones respiratorias (cinco bronquiolitis y dos infecciones respiratorias de vías altas), vómitos (n 2) y sospecha de ITU (n 1) fueron las causas de ingreso al final del periodo neonatal.

La EG de estos PT fueron en su mayoría 36 SEG (n 17); seguida de 35 SEG (n 5) y 34 SEG (n 2).

La mediana de estancia en estos ingresos fue de 4 días [3-8].

- Seis PT (cuatro de 36 SEG y dos de 34 SEG) de los que ya habían ingresado en la unidad de neonatología al nacimiento **reingresaron durante el periodo neonatal**.

Cinco de estos ingresos ocurrieron por motivo infeccioso: dos ITUs, una sepsis vertical tardía por SGB, una sepsis clínica sin confirmación microbiológica y una bronquiolitis con anemia. La otra causa de ingreso fue deshidratación por dificultad para la alimentación.

La edad a la que ingresaron estos PT osciló entre los 9 y los 27 días de vida y la mediana de estancia en estos ingresos fue de 8 días [5,7-9].

#### 7.5.5. Morbilidad neonatal:

La patología más frecuente encontrada en los PT fue la metabólica (casi la mitad de los PT) y dentro de esta, la hiperbilirrubinemia que precisó tratamiento estuvo presente en casi el 40% de los PT. La patología digestiva (18,6%) fue la segunda en frecuencia siendo los problemas de alimentación (empleo de sonda gástrica) lo más frecuentemente encontrado. La patología respiratoria (17,8%) fue la tercera en frecuencia y la taquipnea transitoria la más diagnosticada. (Gráfico 25 y Tabla 16).

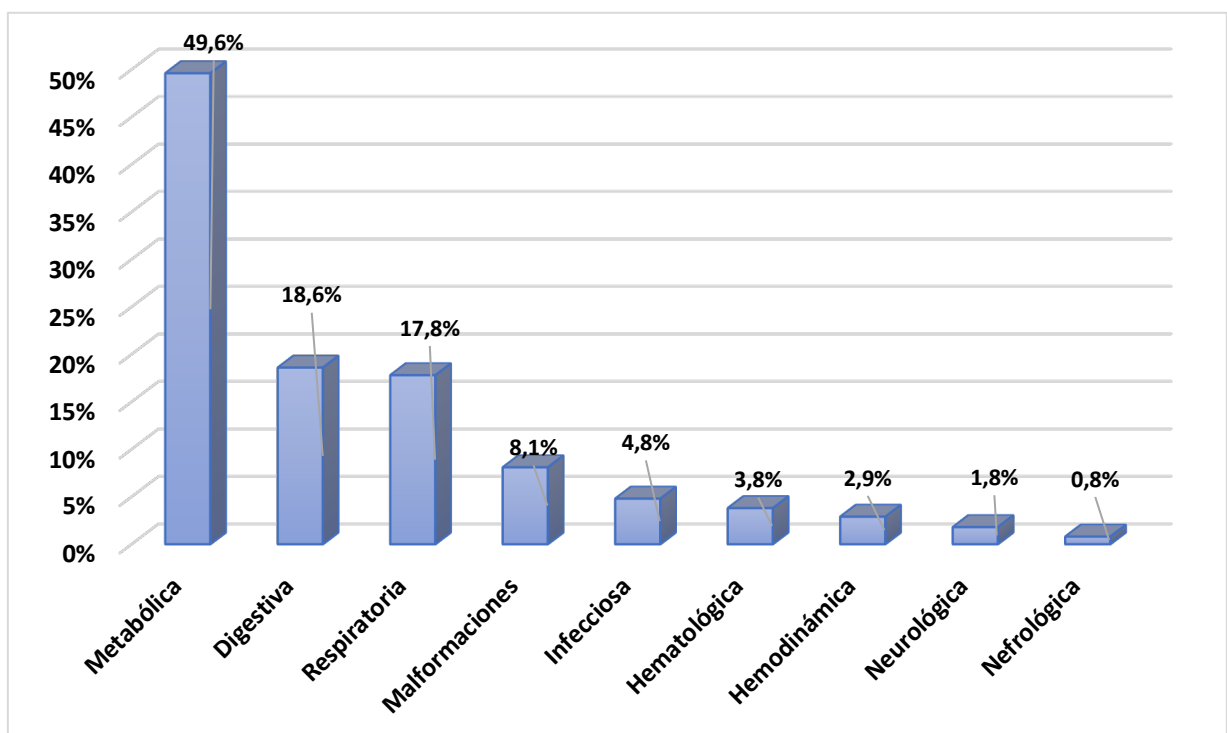


Gráfico 25. Morbilidad neonatal en PT.

<b>Patología metabólica*:</b> <b>49,6% (n 490)</b>	Hiperbilirrubinemia	39,4% (n 394)
	Hipoglucemia	13,2% (n 132)
	Hipocalcemia	3,7% (n 37)
	Hiponatremia	1,9% (n 19)
	Otras (hipernatremia, hiperglucemia, hipercalcemia, hiper/hipopotasemia, hiper/hipofosforemia)	1,1% (n 11)
<b>Patología respiratoria*:</b> <b>17,8 % (n 176)</b>	Taquipnea transitoria	12,4% (n 124)
	Enfermedad de membrana hialina	2,3% (n 23)
	Fuga aérea pulmonar	1,4% (n 14)
	Apneas	1,1% (n 11)
	Derrame pleural/quilotórax	0,4% (n 4)
	Otras (aspiración meconio, atelectasia, otra dificultad respiratoria)	0,5% (n 5)
<b>Patología infecciosa relevante*:</b> <b>4,8 % (n 48)</b>	Sepsis neonatal vertical confirmada	1,5% (n 15)
	Sepsis nosocomial confirmada	1,2% (n 12)
	Sepsis clínica < 72 horas de vida	0,9% (n 9)
	Sepsis clínica > 72 horas de vida	0,2% (n 2)
	Bronquiolitis	0,6% (n 6)
	Infección congénita	0,4% (n 4)
	GEA (nosocomial)	0,3% (n 3)
	ITU	0,3% (n 3)
<b>Malformaciones*:</b> <b>8,1% (n 81)</b>	Cardiaca	2,7% (n 27) (11 cardiopatías complejas)
	Digestiva	1,3% (n 13) 3 atresia intestinal, 2 HDC, 2 ano imperforado, 2 gastrosquisis, 1 atresia esófago, 1 malrotación intestinal, 1 enfermedad de Hirschsprung, 1 ano anterior+fistula.
	Renal	1,1% (n 11) 8 dilatación sistema renal/hidronefrosis 1 síndrome de la unión 1 doble sistema calicial 1 hipoplasia renal
	Genital	1% (n 10) 10 hipospadias
	Cromosomopatías/síndromes genéticos	0,9% (n 9)
	Extremidades	1,1% (n 11) 4 alteración dedos manos/pies, 2 pie zambo, 2 luxación congénita rodilla, 1 acondroplasia, 1 pie valgo/metatarso aducto, 1 fémur corto



	Otras	Craneo/facial/cuello: 7 (0,7%) SNC: 4 (0,4%) Pulmonar: 2 (0,2%) Polimalformación: 7 (0,7%)
<b>Patología digestiva*: 18,6% (n 185)</b>	Dificultad para alimentación oral (empleo de sonda gástrica)	15,2% (n 151) (14,1% (n 141))
	Reflujo gastroesofágico	1,2% (n 12)
	Vómitos repetidos	0,7% (n 7)
	Otros (colitis alérgica, diarrea, colestasis, estreñimiento)	1,7% (n 17)
<b>Patología neurológica*: 1,8% (n 18)</b>	Síndrome de abstinencia	0,9% (n 9) (6 por tóxicos maternos y 3 por fármacos)
	Hipotonía	0,5% (n 5)
	Crisis cerebral	0,4% (n 4)
	Otras (nistagmus y parálisis frénica, parálisis braquial)	0,3% (n 3)
<b>Patología Hematológica*: 3,8% (n 38)</b>	Anemia	2,7% (n 27)
	Isoinmunización	1,4% (n 14)
	Trombopenia	0,5% (n 5)
	Coagulopatía	0,2% (n 2)
<b>Patología hemodinámica*: 2,9% (n 29)</b>	DAP	1,1% (n 11)
	Alteración ritmo cardiaco	1% (n 10)
	HTP	0,8% (n 8)
	Hipotensión	0,6% (n 6)
	Crisis cianosis	0,3% (n 3)
	IC	0,1% (n 1)
<b>Patología nefrológica: 0,8% (n 8)</b>	IRA	0,8% (n 8)

*Tabla 16. Morbilidad desglosada de PT en periodo neonatal (\*Existen PT con varias patologías de cada grupo).*

#### 7.5.5.1. Morbilidad global por EG:

Los PT de 34 SEG tuvieron estadísticamente más patología en periodo neonatal ( $p < 0,001$ ; OR 6; IC 95% [4-8,9]) en comparación con los PT de mayor EG. Por grupos de patologías, la metabólica, respiratoria, digestiva, hemodinámica y hematológica fueron estadísticamente significativas entre ambos grupos. (Tabla 17).

	PT 34 (n 262)	PT 35-36 (n 734)	p	OR [IC 95%]
<b>Total patología neonatal</b>	<b>87,3%</b>	<b>53,2%</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>6 [4-8,9]</b>
<b>Metabólica</b>	<b>74,4%</b>	<b>41%</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>4,2 [3,1-5,7]</b>
<b>Respiratoria</b>	<b>31,8%</b>	<b>12,9%</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>3,1 [2,2-4,4]</b>
<b>Digestiva</b>	<b>30,1%</b>	<b>14,7%</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>2,5 [1,8-3,5]</b>
<b>Infecciosa</b>	6,6%	4,1%	0,1	1,6 [0,9-3]
<b>Hemodinámica</b>	<b>7,8%</b>	<b>3,8%</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>2,1 [1,2-3,8]</b>
<b>Hematológica</b>	<b>7%</b>	<b>3,4%</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>2,1 [1,1-3,9]</b>
<b>Malformaciones</b>	8%	8,1%	0,96	0,98 [0,6-1,6]
<b>Neurológica</b>	1,7%	1,9%	0,9	0,9 [0,3-2,6]
<b>Nefrológica</b>	1,2%	0,8%	0,7	1,4 [0,3-5,7]

Tabla 17. Morbilidad en periodo neonatal en PT de 34 semanas frente a PT 35-36 SEG.

Se compararon los PT de 35 SEG frente a PT 36 SEG, encontrándose significativamente más patología metabólica ( $p=0,04$ ), respiratoria ( $p=0,03$ ) y digestiva ( $p=0,01$ ) en los PT de 35 SEG y más malformaciones ( $p<0,01$ ) en los PT de 36 SEG. En el resto de patologías no se encontraron diferencias.

#### 7.5.5.2. Morbilidad por peso al nacimiento (PRN):

Se comparó la morbilidad neonatal en dos grupos de PRN ( $\geq 2200$  g y  $< 2200$  g). El análisis se realizó para dos subgrupos de PT (34 y 35-36 SEG).

En PT de 34 SEG el PRN  $< 2.200$  g aumentó el riesgo de problemas digestivos y patología infecciosa. En PT de 35-36 SEG con PRN  $< 2.200$  g, además de esas dos patologías, se añadió la metabólica. (Tablas 18 y 19).

	< 2200 g (n152)	$\geq 2200$ g (n 110)	p	OR [IC 95%]
<b>Total patología neonatal</b>	<b>92,1%</b>	<b>80,4%</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>2,8 [1,3-6,1]</b>
<b>Metabólica</b>	74,1%	74,7%	0,9	1 [0,5-1,7]
<b>Respiratoria</b>	31,8%	30,9%	1	1 [0,6-1,7]
<b>Digestiva</b>	<b>38,8%</b>	<b>17,7%</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>2,9 [1,6-5,3]</b>
<b>Infecciosa</b>	<b>9,3%</b>	<b>2,8%</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>3,5 [1,01-12,6]</b>
<b>Hemodinámica</b>	7,9%	7,5%	0,9	1,1 [0,4-2,7]
<b>Hematológica</b>	8,6%	4,7%	0,2	1,9 [0,7-5,6]
<b>Neurológica</b>	2,6%	1%	0,4	2,9 [0,3-26,2]
<b>Nefrológica</b>	1,3%	1%	1	1,4 [0,1-15,9]

Tabla 18 Morbilidad neonatal en PT 34 SEG con PRN  $< 2200$  y  $\geq 2200$  g.

	< 2200 g (n154)	≥ 2200 g (n 580)	p	OR [IC 95%]
<b>Total patología neonatal</b>	<b>72,7%</b>	<b>43,8%</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>3,4 [2,3-5,1]</b>
<b>Metabólica</b>	<b>60,4%</b>	<b>35,8%</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>2,8 [1,9-3,9]</b>
Respiratoria	9,7%	13,7%	0,2	0,7 [0,4-1,2]
<b>Digestiva</b>	<b>27,3%</b>	<b>11,5%</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>2,9 [1,9-4,6]</b>
<b>Infecciosa</b>	<b>9,1%</b>	<b>2,8%</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>3,5 [1,7-7,3]</b>
Hemodinámica	4,5%	3,6%	0,6	1,3 [0,5-3]
Hematológica	3,2%	3,5%	0,9	0,9 [0,3-2,5]
Neurológica	3,9%	1,6%	0,1	2,5 [0,9-7,3]
Nefrológica	1,3%	0,7%	0,6	1,9 [0,3-10,3]

Tabla 19. Morbilidad neonatal en PT 35-36 SEG con PRN < 2200 y ≥ 2200 g.

#### 7.5.5.3. Morbilidad según maduración pulmonar:

La maduración pulmonar (corticoterapia antenatal) completa fue mayor en los PT de 34 SEG (58,8%) seguida del grupo de 35 SEG (23,9%) y 36 SEG (5,6%) ( $p < 0,001$ ). Se analizó la morbilidad y tratamiento neonatal susceptible de variación entre PT con corticoterapia antenatal completa por cada EG. Sólo se encontraron diferencias en el grupo PT de 34 SEG que recibieron corticoterapia con menor patología respiratoria, uso de VMNI, oxigenoterapia y surfactante aunque el ingreso en UCIN y unidad neonatología no fue inferior. Tablas 20, 21 y 22.

	No CT (n 108)	Sí CT (n 154)	p	OR [IC 95%]
<b>Ingreso neonatología</b>	<b>93,4%</b>	<b>91%</b>	<b>0,46</b>	<b>0,7 [0,3-1,8]</b>
<b>Ingreso UCIN</b>	<b>52,3%</b>	<b>43,5%</b>	<b>0,16</b>	<b>0,7 [0,4-1,15]</b>
<b>Respiratoria</b>	<b>40,2%</b>	<b>25,8%</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>0,5 [0,3-0,9]</b>
VMI	8,4%	7,8%	0,86	0,9 [0,4-2,3]
<b>VMNI</b>	<b>21,5%</b>	<b>12,3%</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>0,5 [0,3-0,99]</b>
<b>Oxigenoterapia</b>	<b>26,2%</b>	<b>15,6%</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>0,5 [0,3-0,96]</b>
<b>Surfactante</b>	<b>8,4%</b>	<b>1,3%</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>0,1 [0,03-0,7]</b>
Infecciosa	6,5%	6,6%	0,98	1 [0,4-2,7]
Digestiva	25,2%	33,1%	0,17	1,4 [0,8-2,5]
Ictericia	63,5%	65,6%	0,73	1,1 [0,6-1,8]
Hipoglucemia	19,6%	15,6%	0,4	0,8 [0,4-1,4]
Sueroterapia IV	75,7%	67,5%	0,15	0,7 [0,4-1,2]

Tabla 20. Morbilidad y tratamiento neonatal en PT 34 SEG con corticoterapia antenatal completa (Sí CT) y sin ella (No CT)

	No CT (n 220)	Sí CT (n 69)	p	OR [IC 95%]
Ingreso neonatología	53,1%	60%	0,26	1,4 [0,8-2,4]
Ingreso UCIN	17,9%	27,3%	0,1	1,7 [0,9-3,3]
Respiratoria	17,8%	17,6%	0,97	0,9 [0,5-2]
VMI	3,3%	4,3%	0,7	1,3 [0,3-5,3]
VMNI	4,2%	2,9%	1	0,7 [0,1-3,2]
Oxigenoterapia	8%	10%	0,6	1,3 [0,5-3,3]
Surfactante	0,5%	0%	1	-
Infeciosa	3,7%	2,9%	1	0,8 [0,2-3,7]
Digestiva	17,8%	21,7%	0,5	1,3 [0,6-2,5]
Ictericia	38%	42%	0,6	1,2 [0,7-2]
Hipoglucemia	9,8%	10,1%	0,9	1 [0,4-2,5]
Sueroterapia IV	34,2%	29%	0,15	0,8 [0,4-1,4]

Tabla 21. Morbilidad y tratamiento neonatal en PT 35 SEG con corticoterapia antenatal completa (Sí CT) y sin ella (No CT)

	No CT (n 420)	Sí CT (n 25)	p	OR [IC 95%]
Ingreso neonatología	36,5%	48%	0,3	1,6 [0,7-3,6]
Ingreso UCIN	9,9%	16%	0,3	1,7 [0,6-5,3]
Respiratoria	9,9%	12%	0,7	1,2 [0,4-4,3]
VMI	3,8%	4%	1	1 [0,1-8,2]
VMNI	2,2%	0%	1	-
Oxigenoterapia	4,8%	4%	1	0,8 [0,1-6,4]
Surfactante	1%	0%	1	-
Infeciosa	4,6%	4%	1	0,9 [0,1-6,8]
Digestiva	12%	12%	1	1 [0,3-3,4]
Ictericia	27,3%	40%	0,17	1,8 [0,8-4]
Hipoglucemia	13,5%	12%	1	0,9 [0,3-3]
Sueroterapia IV	21,6%	28%	0,5	1,4 [0,6-3,5]

Tabla 22. Morbilidad y tratamiento neonatal en PT 36 SEG con corticoterapia antenatal completa (Sí CT) y sin ella (No CT).

#### 7.5.5.4. Morbilidad de PT ingresados:

En los PT ingresados (n 571), sólo se encontró diferencia significativa en cuanto a más frecuencia de patología respiratoria en los niños de 34 SEG ( $p < 0,05$ ; OR 1,6 IC 95% [1,1-2,3]). Las malformaciones ( $p = 0,06$ ) y patología metabólica ( $p = 0,09$ ) estuvieron cerca de la significación estadística. (Gráfico 26).

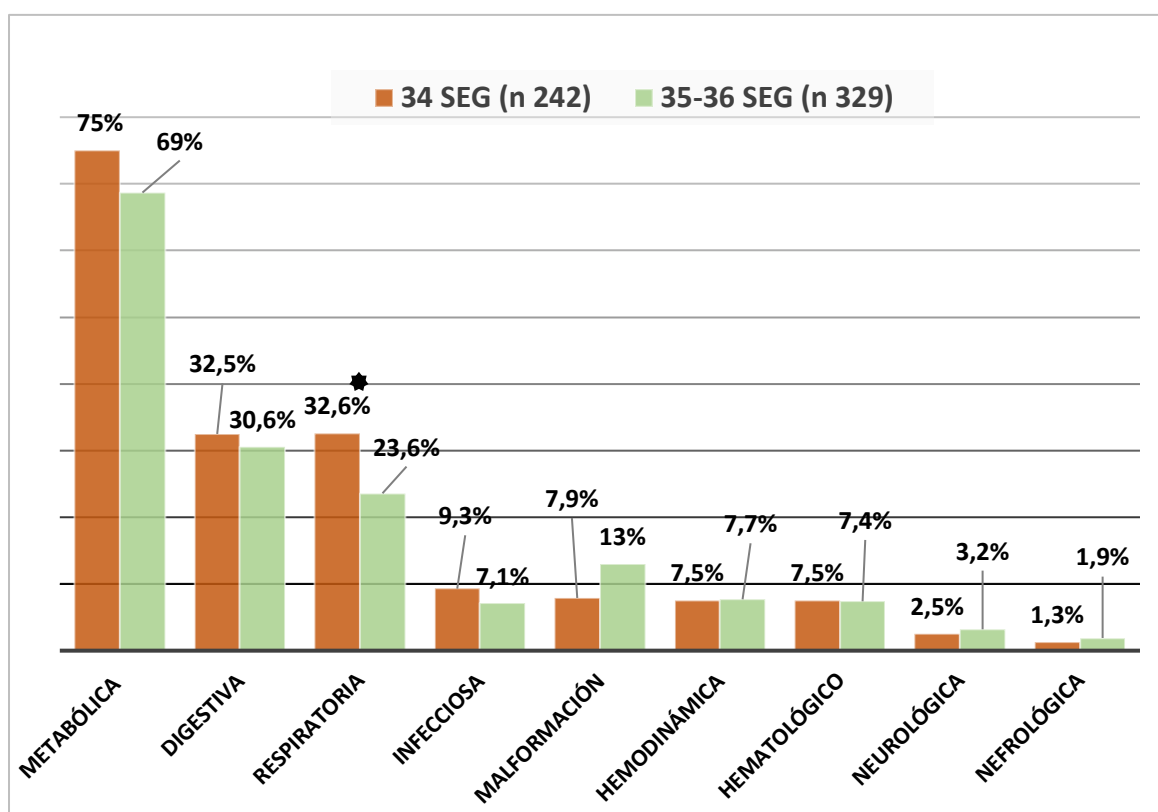


Gráfico 26. Morbilidad neonatal de PT ingresados (subgrupos PT 34 y 35-36 SEG).  
\* Estadísticamente significativo.

#### 7.5.6. Pruebas diagnósticas realizadas:

De todos los PT, precisaron algún tipo de prueba diagnóstica el 73,7 % (n 735). La prueba realizada con más frecuencia fue la analítica sanguínea (hemograma y/o bioquímica y/o hemocultivo) en 688 PT, seguida de ecografía craneal en 395 PT. Se solicitaron cultivos de exudados periféricos en 276 PT, test de coombs directo en 189 PT y radiografía de tórax en 147 PT. Otras pruebas menos frecuentes fueron: 77 radiografías de abdomen, 91 ecocardiografías, 77 ECG, 37 EEG y 12 fondos de ojo. (Gráfico 27).

- De las 395 **ecografías craneales** realizadas a los PT, el 89,9 % (n 355) fueron normales. Entre las ecografías alteradas (n 40) se encontraron:
  - 23 casos de hemorragia intraventricular grado I-II (leve)

- 10 quistes: subependimarios (n 7), aracnoideo (n 1), retrocerebeloso (n 1) y posterior a 3º ventrículo (n 1)
- Tres casos de leucomalacia
- Dos casos de hidrocefalia
- Un caso de hemorragia cerebral grado III-IV (grave)
- Un caso de hipoplasia fosa posterior (asociado a craneosinostosis)

Los casos de hemorragia grave o leucomalacia se asociaron a patologías graves (cardiopatía compleja, EMH con necesidad de VMI 7 días, transfusión feto-fetal con IQ posterior, IQ de quiste meconial con anemia).

- De las 147 **radiografías de tórax** realizadas el 68% (n 100) fueron normales. Entre las radiografías alteradas se encontraron:
  - 25 compatibles con EMH
  - 15 compatibles con neumotórax/neumomediastino (uno asociado a EMH)
  - Otros hallazgos (9): dos hernias diafragmáticas congénitas, dos atelectasias, dos quilotórax, una malformación adenomatoidea quística, un derrame pleural bilateral (asociado a EMH) y una hipoplasia arco aórtico.
- Los 37 **EEG** se solicitaron por sufrimiento fetal intraparto (Apgar a los 5 minutos < 5 y/o intubación y/o pH < 7,00), hipoglucemia grave o sintomática, sospecha crisis cerebral, apneas, patología respiratoria grave con hipoxemia y confirmación de muerte encefálica. Seis EEG fueron patológicos (cuatro con focalidad eléctrica en niños que habían presentado crisis clínicas, una alteración basal de EEG en un CIR con leucomalacia, un EEG plano compatible con muerte encefálica en un caso de HDC).
- **Coombs directo positivo** se encontró en 17 PT (ocho por isoimmunización Anti-D, seis por incompatibilidad ABO y tres por otros antígenos sanguíneos).

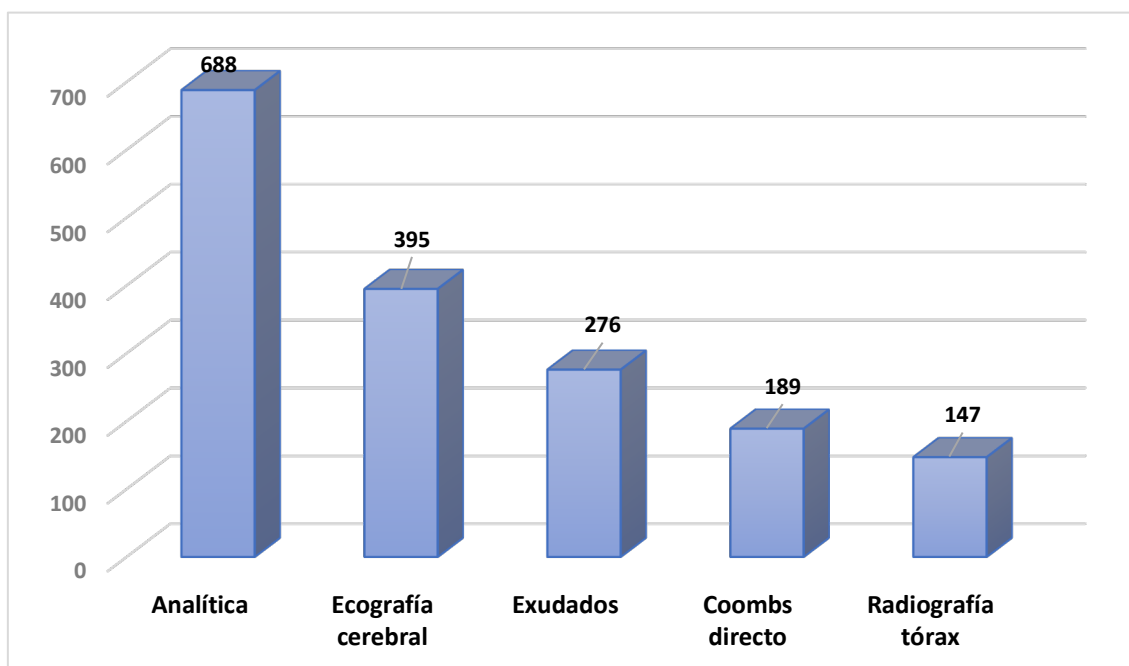


Gráfico 27. Pruebas diagnósticas más frecuentes realizadas en PT.

Los PT de 34 SEG precisaron más pruebas diagnósticas ( $p < 0,001$ ; OR 21,3 ; IC 95% [9,4-48,7]) en comparación con los PT de mayor EG. Por tipos de pruebas diagnósticas siguieron siendo estadísticamente más frecuentes la radiografía de tórax, ecografía craneal, analítica sanguínea y cultivo de exudados en los PT de 34 SEG. En otras pruebas como test de Coombs directo, radiografía de abdomen, ecografía de abdomen, ECG, ecocardiografía y EEG no se encontraron diferencias significativas. (Tabla 23).

	PT 34 (n 262)	PT 35-36 (n 734)	p	OR [IC 95%]
<b>Total pruebas</b>	<b>97,6%</b>	<b>66,2%</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>21,3 [9,4-48,7]</b>
<b>Radiografía tórax</b>	<b>21,7%</b>	<b>11,2%</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>2,2 [1,5-3,2]</b>
<b>Ecografía craneal</b>	<b>82,4%</b>	<b>24,4%</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>14,5 [10,1-20,8]</b>
<b>Analítica</b>	<b>96,6%</b>	<b>59,4%</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>17,2 [9-32,9]</b>
<b>Cultivo de exudados</b>	<b>60,3%</b>	<b>16,1%</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>7,9 [5,8-10,8]</b>
<b>Coombs directo</b>	22,1%	17,8%	0,13	1,3 [0,9-1,8]
<b>Radiografía de abdomen</b>	3,8%	2,4%	0,25	1,6 [0,7-3,5]
<b>Ecografía de abdomen</b>	7,6%	7,8%	0,94	0,98 [0,6-1,7]
<b>Electrocardiograma</b>	8,8%	7,4%	0,46	1,2 [0,7-2]
<b>Ecocardiografía</b>	11,4%	8,3%	0,13	1,4 [0,9-2,3]
<b>Electroencefalograma</b>	5,3%	3,3%	0,13	1,6 [0,8-3,3]

Tabla 23. Pruebas diagnósticas realizadas PT 34 SEG frente a PT 35-36 SEG.

Se compararon los PT de 35 SEG frente a PT 36 SEG. Sólo se encontraron más analíticas sanguíneas ( $p < 0,001$ ), ecografías craneales ( $p < 0,001$ ) y cultivo de exudados ( $p < 0,001$ ) en los PT de 35 SEG.

#### 7.5.6.1. Pruebas diagnósticas en PT ingresados:

Se observaron más peticiones de ecografía craneal ( $p < 0,01$  ; OR 6,6 ; IC 95% [4,2-10,4]) y exudados periféricos ( $p < 0,01$  ; OR 3,3 ; IC 95% [2,3-4,7]) en PT de 34 SEG ingresados respecto al grupo de 35-36 SEG. Fue menos frecuente en estos PT la ecografía abdominal ( $p < 0,05$ , OR 0,5 IC 95% [0,3-0,9]). El resto de pruebas solicitadas fue similar en ambos grupos (PT 34 SEG y 35-36 SEG). (Gráfico 28).

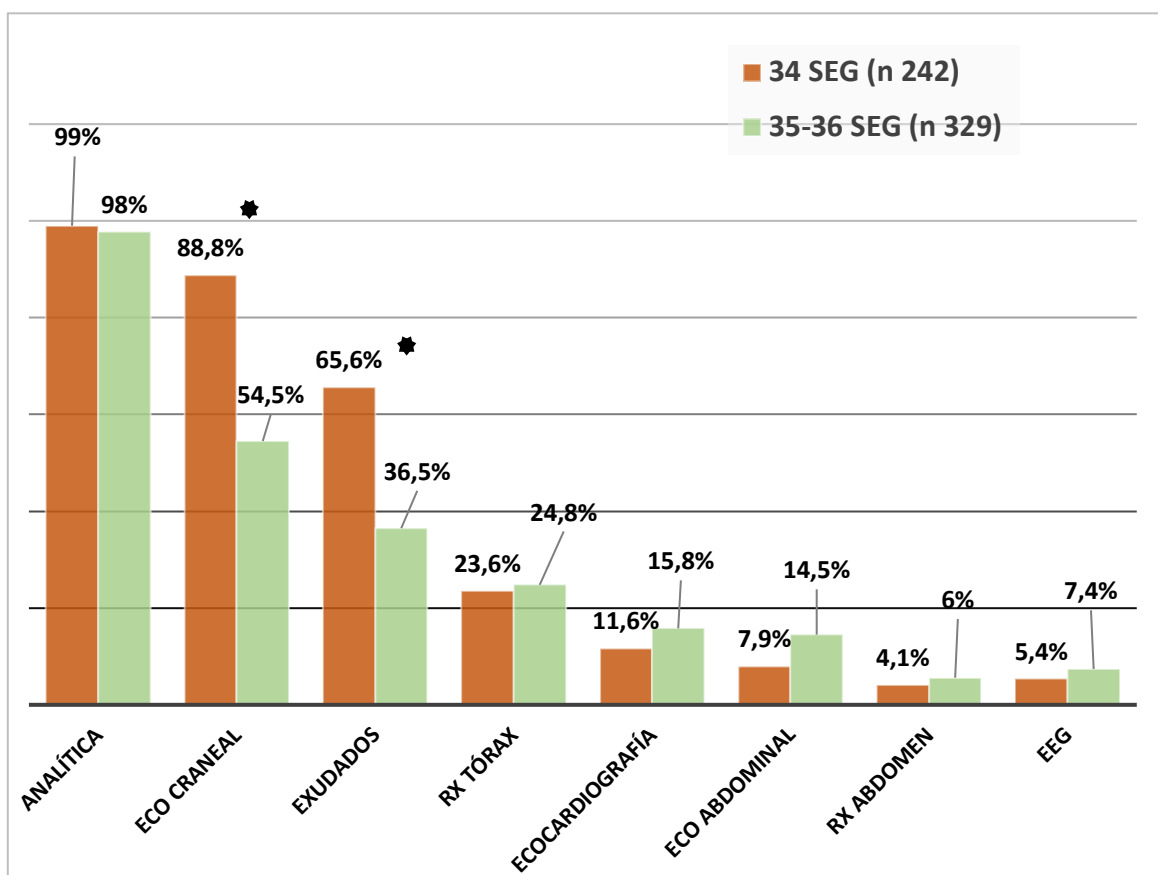


Gráfico 28. Pruebas diagnósticas más frecuentes realizadas en PT ingresados.

\* Estadísticamente significativo.



### 7.5.7. Tratamiento recibido:

Precisaron algún tipo de tratamiento 571 PT (57,3%). El tratamiento más empleado fue la fototerapia (40,9% de todos PT, n=407) seguido de sueroterapia parenteral (37,6%, n=375), antibioterapia intravenosa (16,6%, n=165), algún tipo de ventilación mecánica (9,3%, n=93 ) y cafeína (7%, n=70). (Gráfico 29).

Otros tratamientos menos frecuentes recibidos fueron nutrición parenteral (n=59), suplemento de calcio oral (n=22), surfactante (n=16), inotrópicos (n=11), transfusión de concentrado de hematíes (n=14), suplementos de hierro (n=13) y eritropoyetina (n=11).

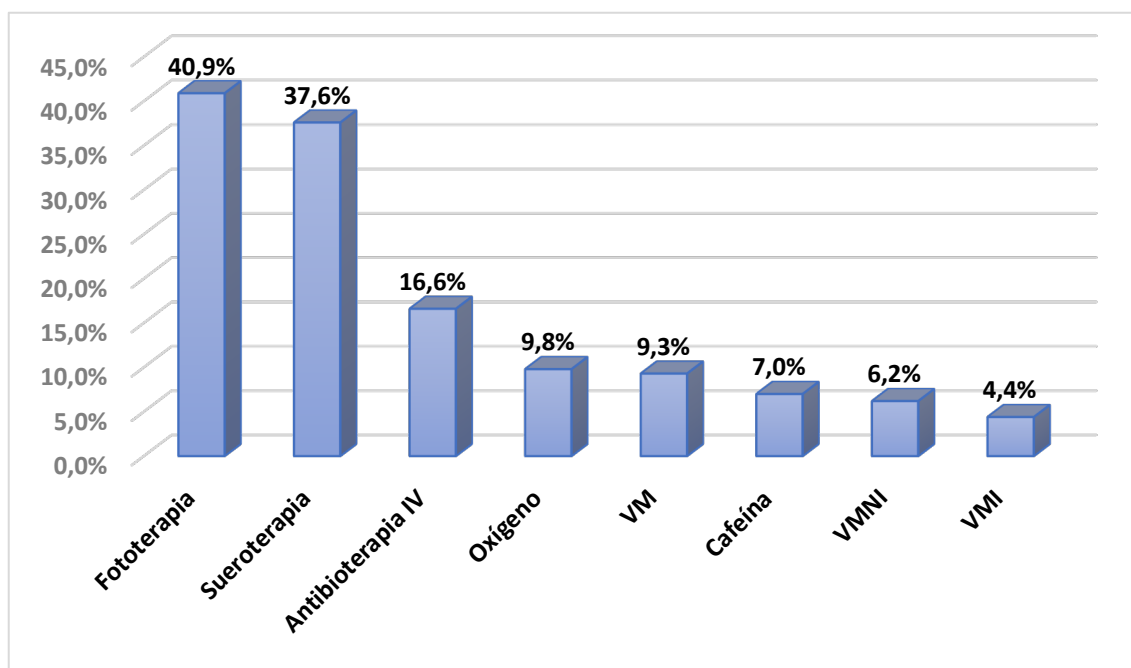


Gráfico 29. Tratamientos más frecuentes en PT.

Los PT de 34 SEG precisaron más tratamientos ( $p < 0,001$  ; OR 11,6 ; IC 95% [7,4-18,1]) en comparación con los PT de mayor EG. Por tratamientos individuales todos los principales siguieron siendo estadísticamente más frecuentes en estos PT. (Tabla 24).

	PT 34 (n 262)	PT 35-36 (n 734)	p	OR [IC 95%]
<b>Total tratamiento</b>	<b>91,2%</b>	<b>46%</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>11,6 [7,4-18,1]</b>
<b>VMI</b>	<b>8%</b>	<b>3,7%</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>2,3 [1,3-4,1]</b>
<b>VMNI</b>	<b>16,4%</b>	<b>2,7%</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>6,8 [3,9-11,8]</b>
<b>Oxígeno</b>	<b>19,8%</b>	<b>6,3%</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>3,8 [2,5-5,8]</b>
<b>Cafeína</b>	<b>24,8%</b>	<b>0,7%</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>48,1 [19,1-121]</b>
<b>Sueroterapia IV</b>	<b>70,6%</b>	<b>25,9%</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>6,8 [5-9,4]</b>
<b>Nutrición parenteral</b>	<b>11,4%</b>	<b>3,9%</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>3,1 [1,8-5,3]</b>
<b>Antibioterapia IV</b>	<b>32,8%</b>	<b>10,8%</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>4,1 [2,9-5,7]</b>
<b>Fototerapia</b>	<b>64,5%</b>	<b>32,6%</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>3,8 [2,8-5,1]</b>
<b>Surfactante</b>	<b>4,2%</b>	<b>0,7%</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>6,4 [2,2-18,6]</b>
<b>Calcio</b>	<b>3,8%</b>	<b>1,6%</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>2,3 [1,02-5,6]</b>

Tabla 24. Tratamientos principales en PT 34 SEG frente PT 35-36 SEG.

Se compararon los PT de 35 SEG frente a PT de 36 semanas y se encontró más empleo de fototerapia ( $p < 0,01$ ), sueroterapia iv ( $p < 0,01$ ), nutrición parenteral ( $p = 0,03$ ) y oxígeno ( $p = 0,048$ ) en PT de 35 semanas.

#### 7.5.7.1. Tratamiento en PT ingresados:

El tratamiento más empleado en PT ingresados fue la sueroterapia iv seguida de la fototerapia y la antibioterapia iv. Los PT de 34 SEG ingresados precisaron más tratamientos salvo la VMI y AIV que aunque mayor no fue estadísticamente significativo. (Gráfico 30)

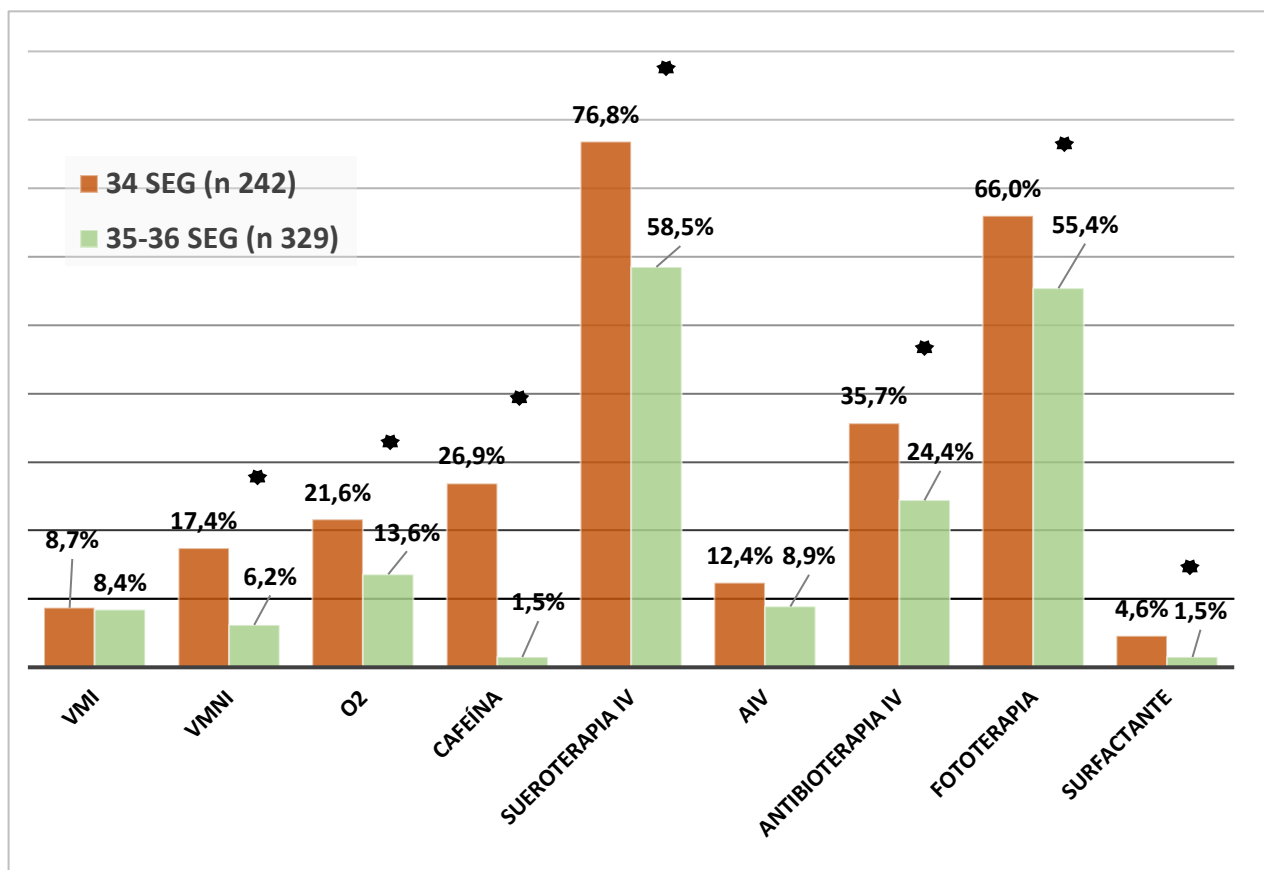


Gráfico 30. Tratamientos más frecuentes en PT ingresados. \*Estadísticamente significativo.

#### 7.5.7.2. Tratamiento en PT no ingresados:

De los 425 PT que no ingresaron en el periodo neonatal, 72 (16,9%) recibieron tratamiento en la planta de maternidad. Los dos únicos tratamientos empleados fueron fototerapia (n=70) y calcio oral (n 2).

## 7.6. Mortalidad:

Fallecieron 7 PT dentro del primer año de vida lo que corresponde a una mortalidad infantil del 7‰ en esta muestra de PT.

Sólo un exitus ocurrió fuera del periodo neonatal por lo que la mortalidad neonatal fue del 6‰. La mortalidad neonatal precoz (primeros siete días de vida) fue la más frecuente con cuatro exitus en las primeras 48 horas de vida (dos síndromes polimalformativos y dos síndromes aspiración meconial). Los otros tres exitus ocurrieron a los 10, 13 y 45 días de vida (sepsis nosocomial, hernia diafragmática congénita (HDC) y muerte súbita respectivamente). (Tabla 25).

Cuando se compararon PT fallecidos frente a PT no fallecidos no se encontró diferencia estadística respecto a la diferentes semanas de edad gestacional ( $p=0,52$ ). En cuanto al peso al nacer tampoco se encontró relación aunque estuvo próxima a la significación estadística con menor peso en los PT que fallecieron ( $p=0,07$ ).

Sí se encontró mayor riesgo de exitus en niños PT con antecedente de CIR (OR 7,1 ; IC95% [1,6-32,2] ;  $p<0,05$ ) y niños con malformaciones congénitas (OR 8,2 IC95% [1,8-37,5] ;  $p<0,05$ ).

EG (semanas)	Peso (g)	Sexo	Causa	Edad al exitus (días)	Patología asociada
36	2900	Varón	Aspiración meconial	0	RPBF, corioamnionitis
36	1950	Varón	Insuficiencia respiratoria	0	Polimalformación
34	2630	Varón	Aspiración meconial	1	RPBF Cesárea urgente
35	2200	Varón	Neumotórax	1	Polimalformación
35	1500	Mujer	Sepsis nosocomial	10	CIR
34	1590	Mujer	Fallo multiorgánico	13	HDC+CIR
35	1690	Mujer	Muerte súbita	45	CIR

Tabla 25. Exitus de los PT.

## 7.7. Ingreso posterior al periodo neonatal:

### 7.7.1. Incidencia, causas y tiempo de estancia de ingresos:

De los 989 PT que sobrevivieron al periodo neonatal, ingresaron 251 PT (25,3%) desde los 29 días de vida hasta los dos años de edad cronológica.

De los PT con ingresos, 179 (71,3%) sólo tuvieron un ingreso, 52 PT (20,7%) tuvieron dos ingresos, 10 PT (4%) tres ingresos y 10 PT (4%) tuvieron más de tres ingresos. El total de ingresos fue 362. Las causas principales de estos reingresos fueron las infecciosas respiratorias, siendo la bronquiolitis la más frecuente. (Tabla 26).

En algo más de la mitad de los PT que ingresaron (133 PT ; 53%) el primer ingreso ocurrió dentro los primeros 6 meses de vida (mediana 6 meses [2-14]).

La mediana de estancia hospitalaria de estos ingresos fue de 2 días [1-5].

	PT con ingreso (n 251)	Causas de ingresos (n 362)
<b>Ingreso fuera de periodo neonatal hasta los 2 años de vida</b>	58 PT 34 semanas (23,1%)	Bronquiolitis 39,2% (n 142)
	64 PT 35 semanas (25,5%)	Infección respiratoria de vías altas 7,7% (n 28)
	129 PT 36 semanas (51,4%)	GEA 6,4% (n 23)
		Vómitos 6,4% (n 23)
		Síndrome febril 5,8% (n 21)
		Convulsión febril 5,2% (n 19)
		ITU 2,8% (n 10)
		Otras 26,5% (n 96)

Tabla 26. Ingresos de PT fuera del periodo neonatal hasta los dos años de vida.

### 7.7.2. Riesgo de ingreso fuera del periodo neonatal:

Respecto al riesgo de ingreso post-neonatal en PT no se encontró diferencia significativa entre haber estado ingresado o no en el periodo neonatal ni con las patologías neonatales más frecuentes, sexo o BPEG. Sí se encontró más riesgo de ingreso post-

neonatal en PT ingresado previamente en UCIN, tener malformaciones o tener patología hematológica o neurológica previa. (Tabla 27).

	p	OR [IC 95%]
Ingreso neonatología	0,7	1,1 [0,8-1,4]
Ingreso UCIN	<0,01	1,6 [1,1-2,2]
P. Metabólica	0,5	1,1 [0,8-1,5]
P. Respiratoria	0,2	1,3 [0,9-1,8]
P. Digestiva	0,2	1,2 [0,9-1,8]
P. Infecciosa	0,1	1,6 [0,9-3,1]
P. Malformación	<0,001	2,3 [1,5-3,7]
P. Hemodinámica	0,1	1,6 [0,9-3,1]
P. Hematológica	<0,01	2,3 [1,2-4,4]
P. Neurológica	<0,001	8,5 [3-23,9]
P. Nefrológica	0,6	1,4 [0,3-7,9]
BPEG	0,99	1 [0,7-1,5]
Sexo varón	0,5	0,9 [0,7-1,2]

Tabla 27. Asociación entre factores neonatales y reingresos fuera del periodo neonatal.

P (patología neonatal)

Se encontró diferencia significativa en la EG de los PT con ingresos fuera del periodo neonatal con un porcentaje superior en PT de 36 SEG (22,3% PT 34 SEG (58/260), 22,4% PT 35 SEG (64/286) y 29,1% PT 36 SEG (129/443);  $p < 0,05$ ). En el subanálisis se encontró una OR 1,5 ; IC 95% [1,1-2] para ingreso fuera del periodo neonatal en PT de 36 SEG frente a los PT 34 y 35 SEG ( $p < 0,01$ ).

En el análisis de regresión logística multivariante sobre el riesgo de reingreso post-neonatal con las variables neonatales significativas encontradas, estas siguieron siendo estadísticamente significativas salvo la patología hematológica. (Tabla 28).

	p	OR [IC 95%]
PT 36 SEG	<0,01	1,6 [1,2-2,2]
UCIN	<0,05	1,5 [1,1-2,3]
Malformación	<0,05	1,7 [1,1-2,8]
Hematológica	0,4	1,4 [0,7-2,9]
Neurológica	<0,01	5,5 [1,9-16,4]

Tabla 28. Regresión logística multivariante de variables neonatales significativas de riesgo en ingresos fuera del periodo neonatal.

## 7.8. Comparación PT frente a RNAT

De todos los PT del estudio se seleccionaron para este análisis los **PT nacidos en el año 2010 (n 195)** y se recogieron los mismos datos de **dos controles nacidos a término del mismo sexo nacidos de forma consecutiva por cada PT (n 390)**.

### 7.8.1. Datos maternos:

No se encontraron diferencias significativas en la **edad media de las madres** de PT (32,6 años  $\pm$  DS 6,1) y de RNAT (32,4 años  $\pm$  DS 5,3);  $p$  0,53. Tampoco se encontró diferencia en proporción de **madres menores de 20 años** (PT 2,5%, RNAT 1,8% ;  $p$  0,54) y **madres mayores 35 años** (PT 29,2%, RNAT 26,9% ;  $p$  0,56) ni en el **antecedente de aborto previo** (20,8% PT 20,8 % , RNAT 24,3% ;  $p$  0,28) ni en la **paridad** de las madres de PT frente a RNAT ( $p$  0,68) (Gráfico 31).

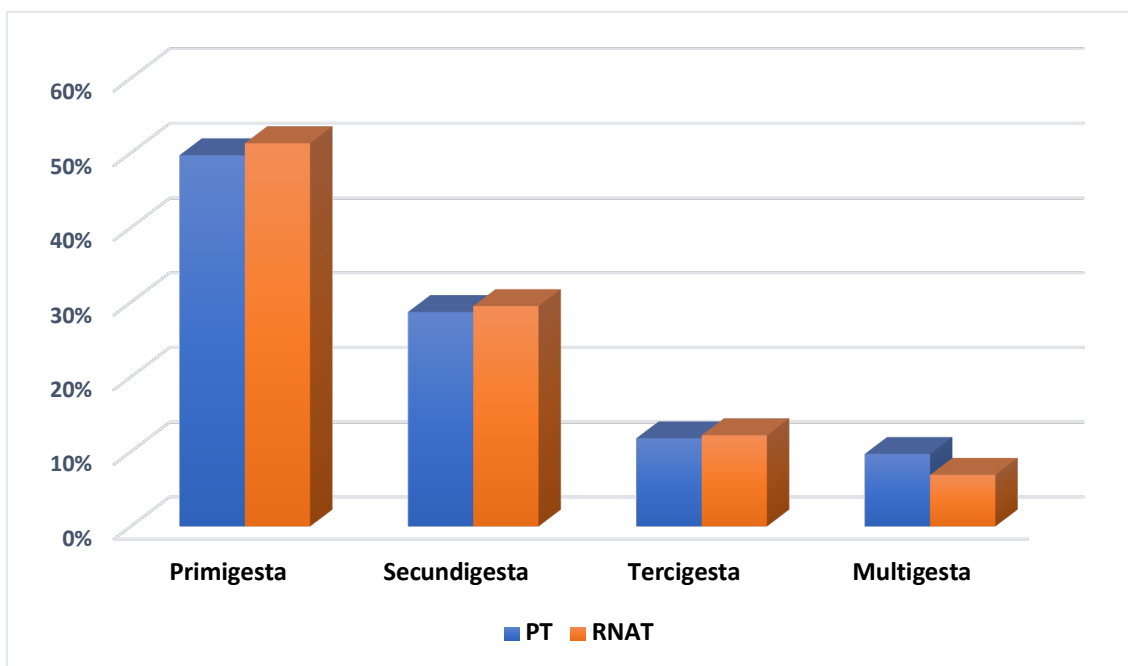


Gráfico 31. Paridad de madres PT y RNAT.

Las madres de 5 de los PT tenían **antecedentes de un hijo pretérmino previo**, por el contrario no se encontró este antecedente en la muestra de RNAT.

### 7.8.2. Datos prenatales:

- **Gestaciones mediante TRA** se observaron en 20 PT (12,3%) y seis RNAT (1,6%) ( $p < 0,001$ ; OR 7,4 [2,9-18,6]) y también fue diferente la proporción de **gestaciones múltiples** con 55 PT (28,2%) frente a cuatro RNAT (1%) ( $p < 0,001$ ; OR 38,5 ; [13,7-108,2]).
- **Gestaciones no controladas** se encontraron en seis PT (3,1%) y en tres RNAT (0,8%) ( $p = 0,07$ ).
- Se encontró más **patología materna durante el embarazo y patología fetal** en el grupo PT. Dentro de la patología materna los problemas de **hipertensión, diabetes gestacional** y el consumo de **tóxicos durante el embarazo** fueron estadísticamente superiores en las madres de los PT. En cuanto a la patología fetal, el **CIR**, riesgo de pérdida de bienestar fetal (**RPBF**) en el **periparto** y las **alteraciones de la placenta** (placenta previa, oclusiva y desprendimiento de placenta) fueron superiores estadísticamente de los PT. (Tablas 29 y 30).

	PT (n 195)	RNAT (n 390)	p	OR [IC 95%]
<b>Patología materna</b>	<b>40%</b>	<b>21,5%</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>2,5 [1,7-3,6]</b>
<b>Preeclampsia-HTA</b>	<b>17,4%</b>	<b>2,3%</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>10,3 [4,6-22,7]</b>
<b>Diabetes gestacional</b>	<b>8,7%</b>	<b>3,8%</b>	<b>&lt; 0,05</b>	<b>2,4 [1,2-5]</b>
Infección aguda/fiebre intraparto	3,6%	5,6%	0,3	0,6 [0,3-1,5]
Alteración tiroidea	1%	4,1%	0,07	0,25 [0,1-1,1]
Otras enfermedades autoinmunes	2,1%	2,3%	1	0,9 [0,3-3]
Infección crónica	1%	1%	0,98	1,02 [0,2-5,6]
Colestasis gravídica	2,5%	0,8%	0,12	3,5 [0,8-14,6]
Patología psiquiátrica	0%	1,3%	0,18	-
<b>Tóxicos maternos</b>	<b>10,2%</b>	<b>3,1%</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>3,9 [1,9-8,1]</b>
<b>Otras patologías maternas</b>	<b>6,2%</b>	<b>2,6%</b>	<b>&lt; 0,05</b>	<b>2,5 [1,1-6]</b>

Tabla 29. Comparativa de patologías maternas durante embarazo en PT y RNAT.



	PT (n 195)	RNAT (n 390)	p	OR [IC 95%]
Patología fetal	28,2%	13,3%	< 0,001	2,6 [1,7-4]
CIR	9,7%	1,3%	< 0,001	8,5 [3,1-23]
RPBF	11,8%	6,4%	< 0,05	2 [1,1-3,6]
Malformación fetal	1%	2,5%	0,35	0,4 [0,1-1,8]
Alteración placenta	3,1%	0,5%	0,02	6,3 [1,3-31,4]
Oligoamnios	3,6%	2,3%	0,35	1,6 [0,6-4,4]
Otras patologías fetales	2,6%	1%	0,16	2,5 [0,7-9,7]

Tabla 30. Comparativa de patologías fetales en PT y RNAT.

### 7.8.3. Parto:

#### 7.8.3.1. Partos espontáneos o inducidos:

Casi la mitad de los PT (49,2%, n 96) nacieron mediante un **parto inducido o adelantado médicamente**. En los RNAT este porcentaje fue menor (22,1%, n 86) con diferencia significativa ( $p < 0,01$ ). Todas las causas del parto inducido: materna, fetales, RPM y otras (problemas de placenta y cordón umbilical) fueron superiores en los PT. (Gráfico 32).

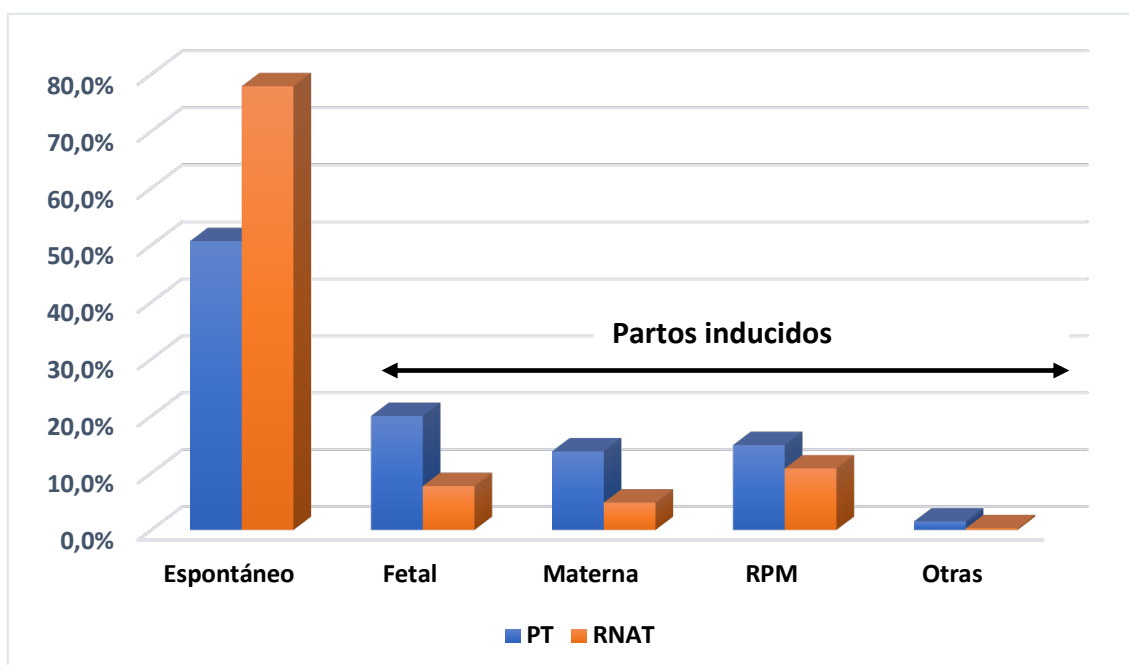


Gráfico 32. Partos espontáneos e inducidos en PT y RNAT.

## 7.8.3.2. Modalidad de parto:

Se observaron diferencias significativas en la **modalidad de parto** entre ambos grupos. No hubo diferencias en la proporción de partos eutócicos ( $p=0,5$ ) pero sí más cesáreas en los PT ( $p<0,001$ ; OR 3,1 [2,1-4,5]) y más partos instrumentales en los RNAT ( $p<0,001$ ; OR 3,3 [2,1-5,3]). (Gráfico 33).

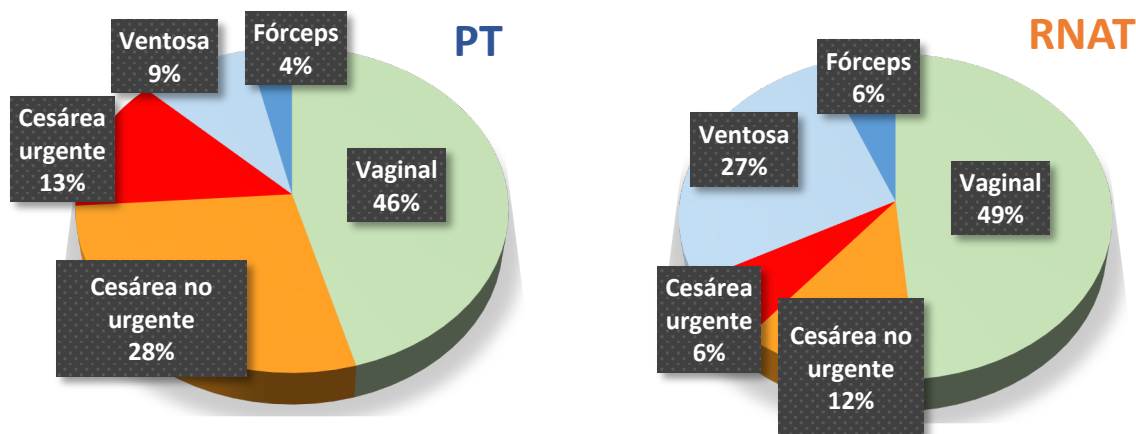


Gráfico 33. Modalidad de partos en PT y RNAT.

## 7.8.3.3. Reanimación en paritorio:

La **reanimación (RCP) en paritorio** fue más frecuente en PT (19%) que en RNAT (5,4%) ( $p < 0,001$  ; OR 4,2 ; IC 95% [2,4-7,4]). También presentaron más riesgo de **reanimación avanzada** (al menos PPI) (OR 3,3 ; IC 95% [1,8-6,1]). Dos PT necesitaron **intubación** sin encontrarse esta medida en los RNAT. (Gráfico 34).

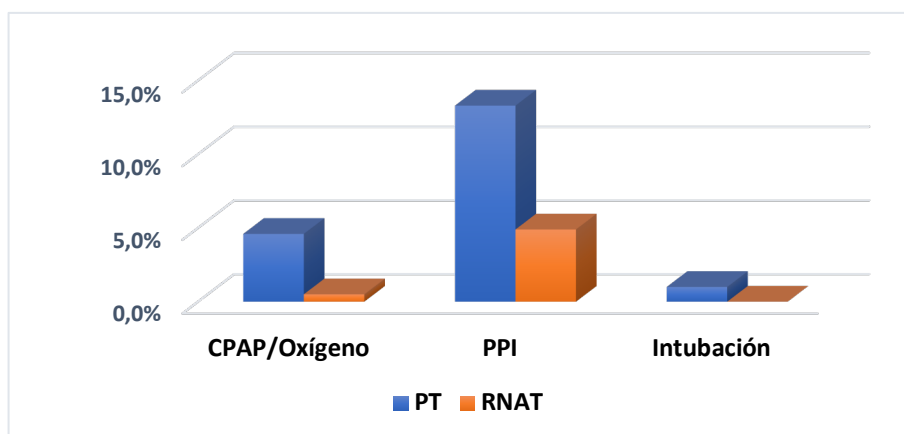


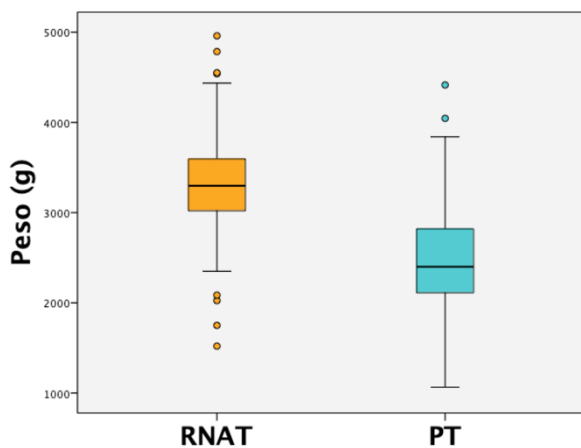
Gráfico 34. RCP en paritorio de PT y RNAT.

## 7.8.3.4. Test de Apgar:

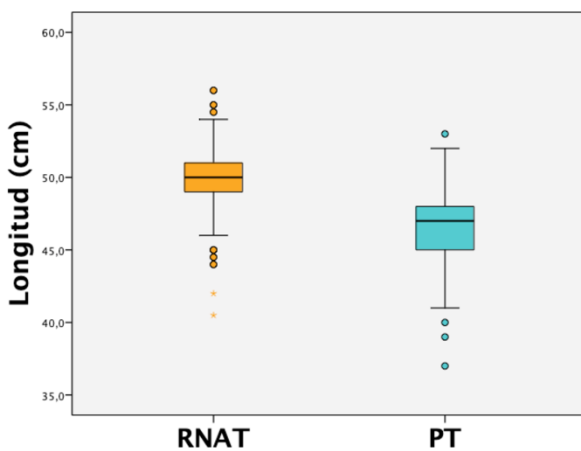
Se observaron diferencias significativas en las **medianas** de los **test de Apgar al minuto y 5 minutos** con menores puntuaciones **en los PT** (Apgar 1': 9 [9-9], varianza 1,4 ; Apgar 5': 10 [10-10], varianza 1) en comparación con RNAT (9 [9-9], varianza 0,5 ; Apgar 5': 10 [10-10], varianza 0,1) ( $p < 0,001$ ).

## 7.8.4. Somatometría al nacimiento:

Como era de esperar el peso, longitud y perímetro craneal fueron significativamente **menores en PT**. (Gráfico 35).



	RNAT	PT	p
Peso (g) mediana	3295	2400	< 0,001
[IQR]	[3020-3595]	[2100-2820]	



	RNAT	PT	p
Longitud mediana (cm)	50	47	<0,001
[IQR]	[49-51]	[45-48]	

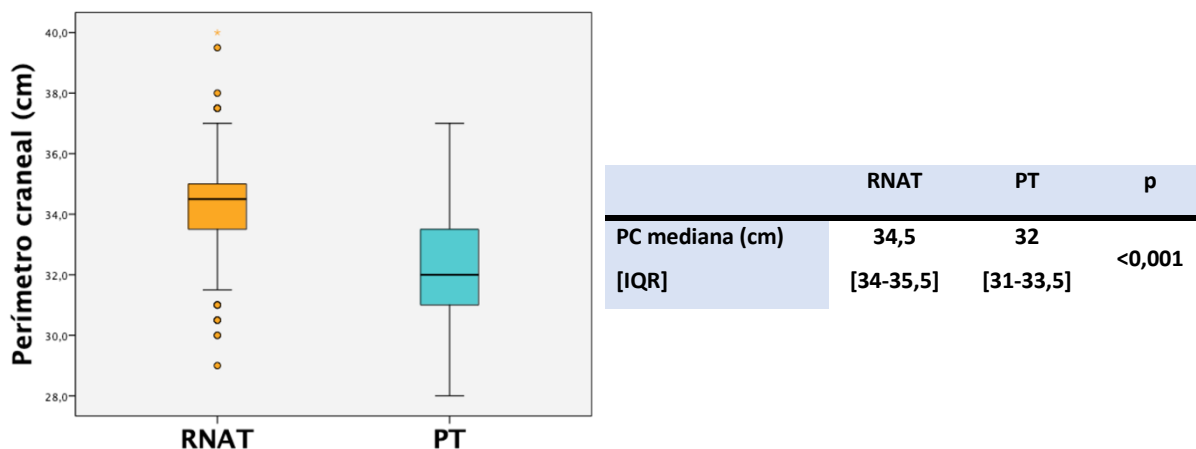


Gráfico 35. Somatometría al nacimiento en PT y RNAT.

Se encontraron más **alteraciones del peso al nacimiento** en PT (22,6%) que en RNAT (8,2%). Estas alteraciones sólo fueron diferentes significativamente en la **mayor proporción de BPEG y menor proporción de PAEG en el grupo PT**. (Tabla 31).

	Tipo de peso			Total
	PAEG	BPEG	PEEG	
PT (n)	151	35	9	195
(%)	(77,4%)	(17,9%)	(4,6%)	
RNAT (n)	357	17	16	390
(%)	(91,6%)	(4,3%)	(4,1%)	
p	<0,001	<0,001	0,7	

Tabla 31. Distribución de tipos de peso al nacimiento en PT y RNAT.

### 7.8.5. *Periodo neonatal:*

#### 7.8.5.1. Ingresos:

- Ingreso en neonatología y UCIN:

Ingresaron 116 PT (59,5%) y 46 RNAT (11,8%):  $p < 0,001$ ; OR 17,1 ; IC 95% [7,3-16,9]. También fue mayor la necesidad de ingreso en UCIN (26,2% frente a 3,1% en RNAT) ( $p < 0,001$ ; OR 11,4 ; IC 95% [5,9-22]).

Un PT y tres RNAT tuvieron un segundo ingreso en periodo neonatal.

- Momento de ingreso:

De los 116 PT que ingresaron en el periodo neonatal, 93 (80,2%) lo hicieron en el inmediatamente al nacer, 21 (18,1%) antes del alta de la UORN o la planta de maternidad y 2 (1,7%) tras el alta hospitalaria de la planta de maternidad. Por otro lado, de los 46 RNAT que ingresaron en el periodo neonatal, 12 (26,1%) lo hicieron inmediatamente al nacer, 22 (47,8%) antes del alta de la UORN o planta de maternidad y 12 (26,1%) tras el alta hospitalaria de la planta de maternidad.

Se encontró más riesgo en PT de ingresar inmediatamente al nacer (OR 29,4 ; IC 95% [15,5-55,8]) y antes de ser dados de alta de la planta de maternidad y/o UORN (OR 1,9 ; IC 95% [1,1-3,7]). En cambio no se encontraron diferencias significativas en ingresos neonatales tras el alta hospitalaria de la planta de maternidad ni en segundos ingresos. Ver gráfico 36.

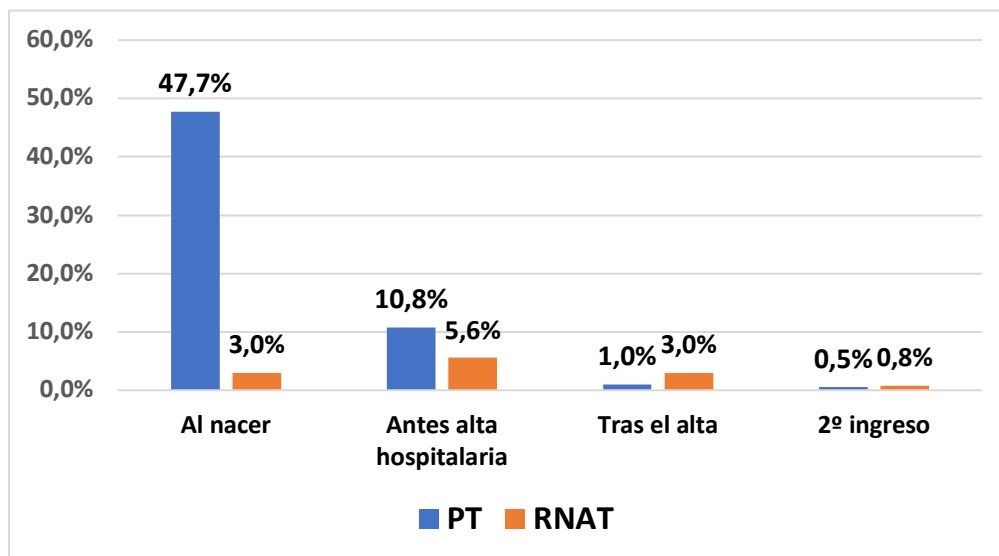


Gráfico 36. Momento de ingreso en PT y RNAT en periodo neonatal.

▪ Motivos de ingresos:

Los motivos de los ingresos fueron mayoritariamente la propia prematuridad y bajo peso en los PT. En RNAT las causas principales fueron la sospecha de infección seguida de distrés respiratorio y bronquiolitis. (Gráfico 37).

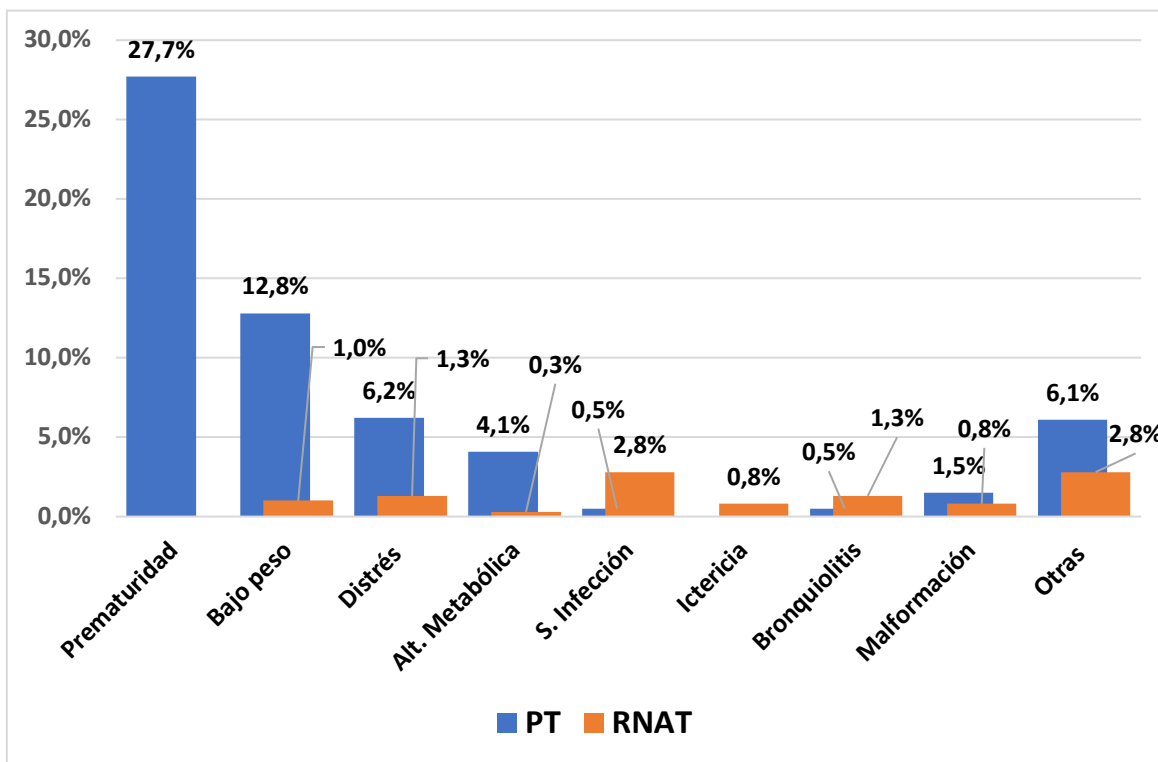


Gráfico 37. Motivo de ingreso en periodo neonatal en todos PT y RNAT. S. Infección (sospecha de infección).

Los **ingresos neonatales tras el alta hospitalaria de la planta de maternidad (2 PT y 12 RNAT)** fueron en su mayoría por infecciones tanto en PT como RNAT: bronquiolitis (cinco RNAT), IRVA (dos PT), ITU (un RNAT) y GEA (dos RNAT). Otros motivos fueron ictericia (dos RNAT) y sospecha de atragantamiento (dos RNAT). No se encontraron en estos ingresos tras el alta el motivo de ingreso de ictericia ni deshidratación y/o problemas de alimentación en PT.

Las causas de ingreso en los niños que precisaron un segundo ingreso neonatal fueron bronquiolitis (en un PT) y dos ITU y un caso anemia (en tres RNAT).

#### 7.8.5.2. Estancia hospitalaria:

- Todos los niños de la muestra:

La **estancia hospitalaria en el periodo neonatal de todos los niños ingresados y no ingresados** (195 PT y 390 RNAT) fue superior significativamente ( $p < 0,001$ ) en PT (mediana 7 [3-13]) que en RNAT (mediana 2 [2-3]). (Gráfico 38).

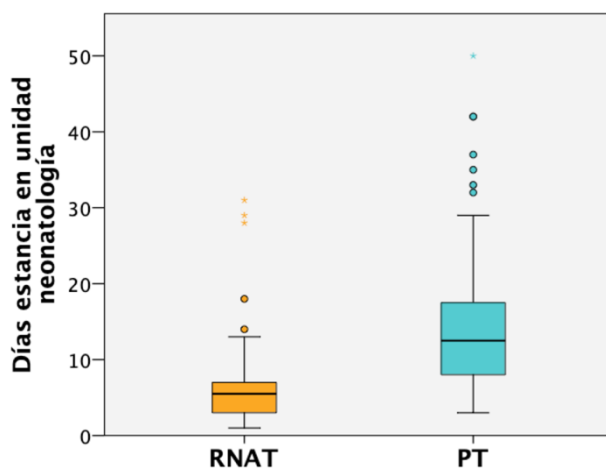


Gráfico 38. Días de estancia hospitalaria en todos PT y RNAT.

- Niños ingresados:

La estancia en la unidad de neonatología de los niños ingresados en el periodo neonatal (116 PT y 46 RNAT) fue superior estadísticamente ( $p < 0,001$ ) en PT (mediana 12,5 días [8-17,7]) en comparación con RNAT (mediana 5,5 días [3-7]). (Gráfico 39).

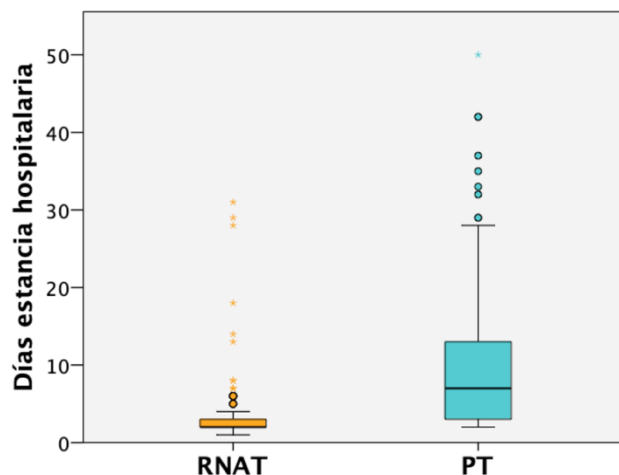


Gráfico 39. Días de estancia en unidad de neonatología en PT y RNAT ingresados.

- Niños no ingresados:

En niños no ingresados en unidad de neonatología (79 PT y 344 RNAT) la estancia hospitalaria siguió siendo superior significativamente ( $p < 0,01$ ) en PT (mediana 2 [2-3]; varianza 0,77) respecto a RNAT (mediana 2 [2-3]; varianza 0,36).

#### 7.8.5.3. Patología neonatal:

El 66,1% de PT (n 129) y 23,3% de RNAT (n 91) tuvieron algún tipo de patología en el periodo neonatal ( $p < 0,001$ ; OR 6,5 ; IC 95% [4,4-9,5]).

En el gráfico 40 y tabla 32 se pueden observar las distintas patologías encontradas en los PT y RNAT.



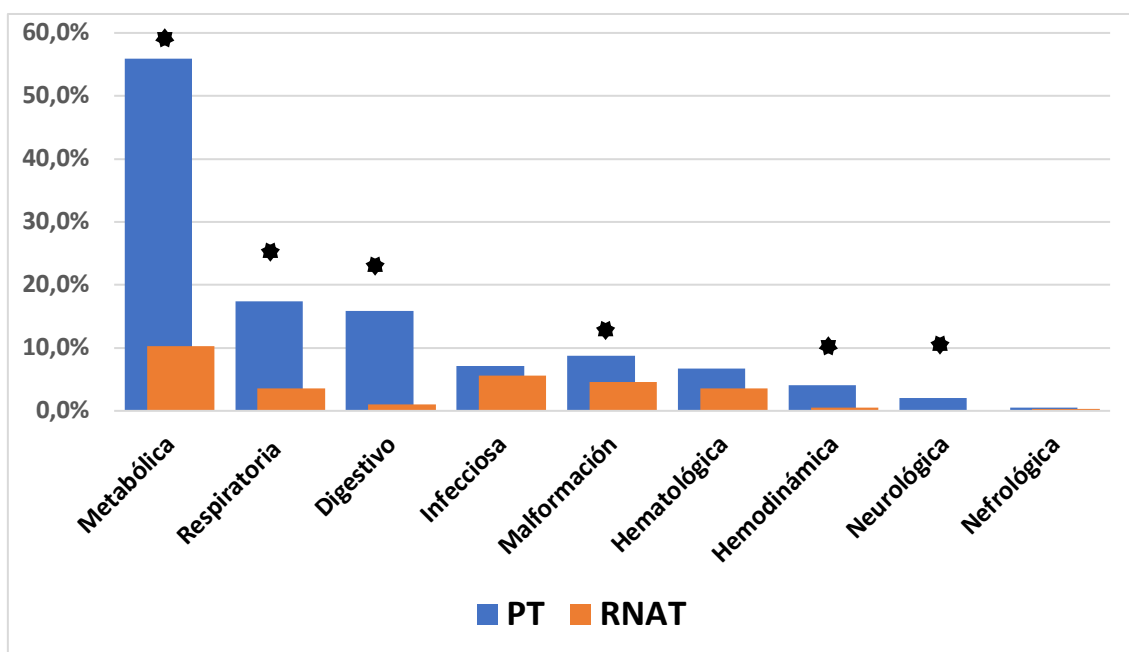


Gráfico 40. Patología en periodo neonatal de PT y RNAT. \* Estadísticamente significativas.

	PT (n 195)	RNAT (n 390)	p	OR [IC 95%]
<b>Metabólica</b>	<b>59,9%</b>	<b>10,3%</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>11,2 [7,3-17,2]</b>
<b>Respiratoria</b>	<b>17,4%</b>	<b>3,6%</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>5,7 [3-10,9]</b>
<b>Digestivo</b>	<b>15,9%</b>	<b>1%</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>17,7 [6,1-51]</b>
Infeccioso	7,1%	5,6%	0,45	1,3 [0,7-2,6]
<b>Malformación</b>	<b>8,7%</b>	<b>4,6%</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>2 [1,1-3,9]</b>
Hematológico	6,7%	3,6%	0,09	1,9 [0,9-4,2]
<b>Hemodinámico</b>	<b>4,1%</b>	<b>0,5%</b>	<b>&lt; 0,01</b>	<b>8,4 [1,8-39,9]</b>
<b>Neurológico</b>	<b>2%</b>	<b>0%</b>	<b>&lt;0,05</b>	-
Nefrológico	0,5%	0,3%	0,55	2 [0,12-32,5]

Tabla 32. Patologías en periodo neonatal de PT y RNAT.

Al desglosar las diferentes patologías en enfermedades específicas (ver tabla 33) se observó:

- **Patología metabólica:** la principal patología encontrada fue la ictericia, seguida de la hipoglucemia, tanto en los PT como en los RNAT. Ambas significativamente superiores en los PT. No se encontraron en los RNAT episodios de hipocalcemia y sí en seis PT (3%).

- **Patología respiratoria:** el distrés respiratorio transitorio fue lo más frecuentemente diagnosticado y significativamente superior en PT. La EMH y las apneas se observaron en cinco (2,6%) y tres (1,5%) PT respectivamente y no se diagnosticaron casos de ambas patologías en RNAT. No se encontraron diferencias en la frecuencia de neumotórax en ambos grupos.
- **Patología digestiva:** los problemas para la alimentación oral fueron significativamente más frecuentes en PT. En otras patologías digestivas mucho menos frecuentes como vómitos y RGE no se observaron diferencias.
- **Malformaciones:** salvo las malformaciones renales, las demás fueron más frecuentemente diagnosticadas en los PT, aunque sólo en las malformaciones cardiacas se encontró diferencia estadística.
  - Las **malformaciones cardiacas** fueron las más frecuentes. En seis (3,1%) PT se observaron cardiopatías simples (CIA y CIV) y cuatro (1%) en RNAT. Cardiopatías complejas asociada a otros síndromes (dos PT (1%) y un RNAT (0,2%)).
  - Se diagnosticaron **malformaciones traumatológicas** en cinco PT (2,6%) y en tres RNAT (0,8%). Estas malformaciones fueron: pie zambo (un PT), luxación congénita de rodilla (dos PT y un RNAT), displasia congénita de cadera (dos RNAT), fémur corto congénito (un PT) y clinodactilia en pies (un PT).
  - Se diagnosticó **hipospadias** en cuatro PT (2%) y en dos RNAT (0,5%).
  - Sólo se encontró **malformación digestiva** en un PT (0,5%) con atresia de íleon y en un RNAT (0,2%) con atresia anal (asociado a otras malformaciones).
  - Sólo se encontraron **malformaciones renales** en cinco RNAT (1,3%). Estas malformaciones fueron: tres dilataciones del sistema renal/hidronefrosis, un síndrome de la unión y un doble sistema calicial.
  - Tres PT (1,5%) y cinco RNAT (1,3%) tuvieron **más de una malformación asociada**.

- **Patología hemodinámica:** tres PT (1,5%) tuvieron alteraciones del ritmo cardiaco (taquicardia sinusal), dos PT tuvieron hipotensión, otros dos HTP y uno insuficiencia cardiaca (con cardiopatía). Sólo se observó este tipo de patología en dos RNAT (0,5%) que fueron un caso hipotensión y un caso de insuficiencia cardiaca, ambas en niños con otra patología asociada (cardiopatía). De estas patologías, la única estadísticamente significativa, con un discreto aumento de riesgo, fue la alteración en el ritmo cardiaco que no se encontró en RNAT.
  
- **Infecciones relevantes:**
  - Se diagnosticaron cinco casos de **sepsis vertical** en PT (2,6%): dos confirmadas por *E. coli* y una por *S. intermedius* y dos sepsis clínicas. La incidencia de **sepsis nosocomial** fue del 1,5% en PT (tres casos). En cuanto a los RNAT, ocho (2,8%) tuvieron **sepsis vertical**: dos por SGB, dos por *E. coli*, una por *S. viridans*, una por *S. capitis* y dos sepsis clínicas. En dos RNAT (0,5%) se diagnosticó **sepsis nosocomial**. No hubo diferencia significativa entre ambos grupos, tanto en sepsis vertical como nosocomial.
  
  - Otras infecciones fueron: una **bronquiolitis** en PT (0,5%) y cinco en RNAT (1,3%); dos **GEA nosocomiales** (1%) en PT y dos **GEA comunitarias** en RNAT (0,5%); una **ITU** (0,5%) en PT y dos en RNAT (0,5%). Dos PT tuvieron **IRVA** que precisaron ingreso sin encontrarse este dato en RNAT.
  
- **Patología hematológica:** se diagnosticó anemia e isoimmunización tanto en los PT como en los RNAT. Ambas patologías fueron más frecuentes en el grupo PT aunque no se encontró diferencia estadística.
  
- **Patología neurológica:** no se encontró patología neurológica en periodo neonatal en los RNAT y en PT hubo cuatro casos (tres crisis cerebrales y una parálisis braquial y frénica). Las crisis cerebrales fueron estadísticamente superiores.

- **Patología nefrológica:** se diagnosticó **insuficiencia renal aguda** en una PT (0,5%) y un RNAT (0,3%), sin diferencias estadísticas.

		PT (n195)	RNAT (n 390)	p	OR [IC 95%]
Metabólica	Ictericia	49,2%	7,9%	<0,001	11,8 [7,5-18,6]
	Hipoglucemia	19,5%	1,3%	<0,001	11,8 [7,6-19]
	Hipocalcemia	3%	0%	<0,01	-
Respiratoria	Distrés transitorio	11,3%	1,5%	<0,001	8,3 [3,3-20,9]
	Neumotoráx	1,5%	0,5%	0,3	-
	EMH	2,6%	0%	<0,01	-
	Apneas	1,5%	0%	<0,05	-
Digestiva	Problemas alimentación	12,8%	0,8%	<0,001	19,4 [5,8-65,1]
	Vómitos	1,5%	0,2%	0,1	-
	RGE	0,5%	0%	0,3	-
Malformaciones	Cardiacas	4,1%	1,3%	<0,05	3,4 [1,1-10,4]
	Traumatológicas	2,6%	0,8%	0,1	-
	Hipospadias	2%	0,5%	0,1	-
	Digestiva	0,5%	0,2%	0,8	-
	Renal	0%	1,3%	0,2	-
Infecciosa	Sepsis vertical	2,6%	2,8%	0,9	-
	Sepsis nosocomial	1,5%	0,5%	0,3	-
	GEA	1%	0,5%	0,6	-
	IRVA	1%	0%	0,1	-
	Bronquiolitis	0,5%	1,3%	0,7	-
Hemodinámica	Alteración ritmo cardiaco	1,5%	0%	<0,05	-
	Hipotension	1%	0,2%	0,3	-
	HTP	1%	0%	0,1	-
	Insuficiencia cardiaca	0,5%	0,2%	0,5	-
Hematológica	Anemia	2,6%	1%	0,2	-
	Isoinmunización	3,1%	2,1%	0,4	-
Neurológica	Crisis cerebral	1,5%	0%	<0,05	-
	Parálisis braquial	0,5%	0%	0,3	-
Nefrológica	IRA	0,5%	0,2%	0,5	-

Tabla 33. Principales enfermedades específicas por patologías neonatales en PT y RNAT.

## 7.8.5.4. Pruebas diagnósticas realizadas:

El 77,4% de PT (n 151) precisó alguna prueba diagnóstica frente al 37,7% (n 147) en RNAT ( $p < 0,001$  ; OR 5,8 ; IC 95% [3,9-8,6]). Todas las pruebas salvo coombs directo y ecografía abdominal fueron significativamente más frecuentes en PT. (Tabla 34)

	PT (n 195)	RNAT (n 390)	p	OR [IC 95%]
<b>Alguna prueba</b>	<b>77,4%</b>	<b>36,7%</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>5,8 [3,9-8,6]</b>
<b>Analítica sanguínea</b>	<b>73,3%</b>	<b>22,1%</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>9,9 [6,7-14,8]</b>
<b>Radiografía tórax</b>	<b>12,8%</b>	<b>2,8%</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>4,9 [2,4-10,3]</b>
<b>Ecografía craneal</b>	<b>39,5%</b>	<b>2,6%</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>25,3 [12,7-50,4]</b>
<b>Exudados periféricos</b>	<b>28,2%</b>	<b>0,8%</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>47,8 [14,7-155]</b>
Coombs directo	21%	18,2%	0,36	1,2 [0,8-1,9]
Ecografía abdomen	7,7%	4,6%	0,12	1,8 [0,9-3,6]
<b>Radiografía abdomen</b>	<b>4,1%</b>	<b>0,5%</b>	<b>&lt; 0,01</b>	<b>8,4 [1,8-40,2]</b>
<b>ECG</b>	<b>6,1%</b>	<b>1%</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>6,4 [2,1-20,2]</b>
<b>Ecocardiografía</b>	<b>12,3%</b>	<b>3,1%</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>4,5 [2,2-9,2]</b>
<b>EEG</b>	<b>3,6%</b>	<b>0 %</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>-</b>
<b>Otras pruebas</b>	<b>22,1%</b>	<b>3,1%</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>9,1 [4,6-17,7]</b>

*Tabla 34. Pruebas diagnósticas en periodo neonatal en PT y RNAT.*

## 7.8.5.5. Tratamientos recibidos:

El 62,6% de PT (n 122) precisaron algún tipo de tratamiento en el periodo neonatal frente al 16,2% (n 63) de los RNAT ( $p < 0,001$  ; OR 8,8 ; IC 95% [5,9-13,1]).

En la tabla 35 se observan los diferentes tratamientos realizados. Todos los tratamientos fueron más frecuentes en PT salvo el tratamiento con inotrópicos donde no hubo diferencias estadísticas, aunque fueron muy pocos casos.

	PT (n 195)	RNAT (n 390)	p	OR [IC 95%]
Algún tratamiento	62,6%	16,2%	<0,001	8,8 [5,9-13,1]
Fototerapia	49,2%	7,9%	< 0,001	11,8 [7,5-18,6]
Sueroterapia iv	41%	3,6%	< 0,001	19 [10,4-34,8]
Antibióterapia iv	16,9%	4,4%	< 0,001	4,5 [2,5-8,4]
VMI	4,1%	1%	< 0,05	4,2 [1,3-14,1]
VMNI	6,1%	0,5%	< 0,001	12,9 [2,9-58,4]
Oxígeno	9,7%	2,3%	< 0,001	4,6 [2,1-10,5]
AIV	5,6%	0,3%	< 0,001	23,7 [3-184]
Sonda gástrica	10,3%	0,8%	< 0,001	15,1 [4,4-51,5]
Cafeína	8,7%	0 %	< 0,001	1,1 [1,05-1,15]
Inotrópicos	1%	0,5 %	0,6	-
Catéter central	7,2%	1%	< 0,001	7,7 [2,5-23,8]
Otros tratamientos	15,4%	3,8%	< 0,001	4,2 [2,3-8,9]

Tabla 35. Tratamientos realizados en periodo neonatal en PT y RNAT.

#### 7.8.6. Mortalidad:

Tres niños fallecieron en el grupo de PT (15‰) y otros tres en el grupo RNAT (7,5‰) hasta los dos años de edad. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p=0,4$ ). En las tablas 36 y 37 se pueden observar características de los exitus de ambos grupos.

Las exitus de los RNAT se debieron a patologías graves (dos metabopatías y un síndrome polimalformativo). En PT, además de una patología grave (síndrome polimalformativo), en los otros dos exitus se encontró bajo peso (CIR) asociado a la causa de exitus (sepsis en periodo neonatal y muerte súbita).

En ambos grupos los exitus ocurrieron en los dos primeros meses de vida, principalmente en el periodo neonatal.

EG	Peso (g)	Sexo	Causa	Edad al exitus (días)	Patología asociada
36	1950	Varón	Fallo respiratorio	0	Polimalformación
35	1500	Mujer	Sepsis nosocomial	10	CIR
35	1690	Mujer	Muerte súbita	45	CIR

Tabla 36. Exitus en los PT.

EG	Peso (g)	Sexo	Causa	Edad al exitus (días)	Patología asociada
37	3215	Varón	Fallo multiorgánico	2	Metabopatía
40	3685	Varón	Fallo multiorgánico	45	Metabopatía
39	1770	Varón	Fallo respiratorio	0	Polimalformación

Tabla 37. Exitus en los RNAT.

Excluyendo de ambos grupos las patologías graves (metabopatías y malformaciones) se siguió observando mayor mortalidad en PT (n 2) y ningún exitus en RNAT aunque no significativo ( $p=0,1$ ).

### 7.8.7. Fuera del periodo neonatal:

#### 7.8.7.1. Ingresos:

- Tras el periodo neonatal y **hasta los dos años de edad**, excluyendo los exitus, ingresaron 52 PT (27,1%) que generaron 76 ingresos (ratio ingresos por PT 0,39) y 83 RNAT (21,4%) que generaron 115 ingresos (ratio ingresos por RNAT 0,29). No se encontraron diferencias significativas en ambos grupos tanto en niños ingresados y no ingresados ( $p=0,08$ ), como en el ratio de ingresos ( $p=0,08$ ).
- Acortando el periodo de estudio **hasta el año de edad** tampoco se observaron diferencias significativas entre los 32 PT ingresados (16,7%) y los 59 RNAT ingresados (15,2 %),  $p=0,6$ .
- La mediana de **estancia hospitalaria de estos ingresos hasta los dos años de edad** no fue diferente significativamente en los PT (2 días [1-3]; varianza 37,9) en relación a los RNAT (2 días [1-5]; varianza 12,7)),  $p=0,19$ .
- La mediana del **mes al que precisaron el primer ingreso** fue de 10 meses [2-21] en PT y 7 meses [2-15] en RNAT sin diferencias significativas ( $p=0,2$ ).
- Por **categorías de EG** (PT de 34, 35 y 36 SEG y RNAT) tampoco se vieron diferencias significativas en estos ingresos aunque hubo más porcentaje de ingresos en los PT de 36 SEG respecto a PT de menor EG y RNAT tanto en ingresos hasta el año como hasta los dos años de edad. (Gráficos 41 y 42).

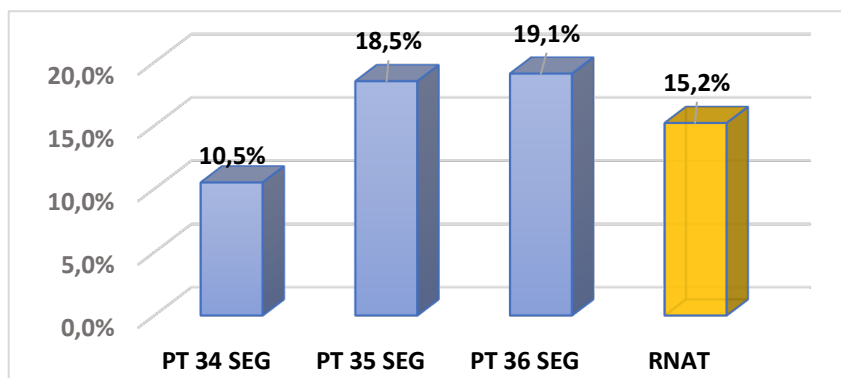


Gráfico 41. Ingresos fuera del periodo neonatal hasta el año de edad. (p 0,49)

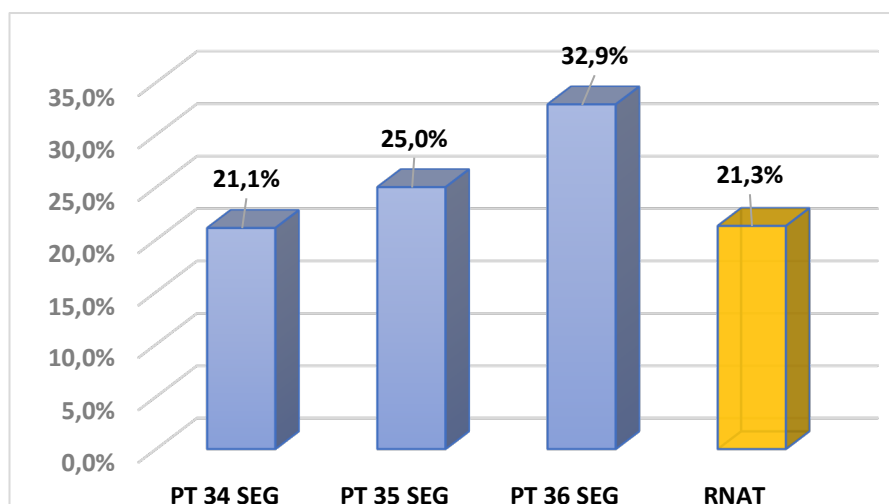


Gráfico 42. Ingresos fuera del periodo neonatal hasta los dos años de edad. (p 0,13)

- **Factores de riesgo de ingreso:** Se realizó un análisis univariante con factores de neonatales que pudieran influir en los ingresos fuera del periodo neonatal hasta los dos años de vida en todos los PT y RNAT. Tabla 38.



	p	OR [IC 95%]
Ingreso neonatología	<b>0,07</b>	<b>1,5 [0,9-2,3]</b>
UCIN	0,2	1,4 [0,8-2,6]
Metabólica	0,4	1,2 [0,8-1,9]
Respiratoria	0,9	0,9 [0,5-1,9]
Digestiva	0,4	1,4 [0,6-3]
Infecciosa	0,7	0,9 [0,4-2,1]
Malformación	<b>0,06</b>	<b>2 [0,9-4,2]</b>
Hemodinámica	<b>0,05</b>	<b>4,6 [0,9-20,9]</b>
Hematológica	0,6	1,3 [0,5-3,1]
Neurológica	0,13	6,9 [0,6-76]
BPEG	<b>0,07</b>	<b>1,8 [0,9-3,3]</b>
Sexo varón	0,8	0,9 [0,7-1,4]

Tabla 38. Asociación entre factores neonatales e ingresos fuera del periodo neonatal.

Con las variables previamente analizadas con significación  $p < 0,1$  (PT, ingreso en neonatología, malformación, patología hemodinámica y BPEG) se realizó un modelo de regresión logística para reingreso más allá del periodo neonatal hasta los dos años de vida (Tabla 39). Ninguna resultó significativa siendo la más cercana la variable malformación.

	p	OR [IC 95%]
PT	0,49	1,2 [0,7-1,9]
Ingreso Neonatología	0,61	1,1 [0,7-1,9]
Malformación	0,10	1,9 [0,9-3,9]
Patología hemodinámica	0,15	3,2 [0,7-15,3]
BPEG	0,31	1,4 [0,7-2,9]

Tabla 39. Regresión logística multivariante para ingreso fuera del periodo neonatal hasta los 2 años de edad.

#### 7.8.7.2. Motivo de ingreso:

Tanto en PT como en RNAT el principal motivo de ingreso fue la patología infecciosa. La presencia de bronquiolitis se registró en 17 PT (8,8%) y supuso el 25% (19 episodios) de todos los ingresos fuera del periodo neonatal hasta los dos años de edad, seguida de la GEA que afectó al 7 PT (3,6%) y supuso el 10,5% de los ingresos (8 episodios). En los RNAT la bronquiolitis afectó a 36 niños (9,3%) y supuso el 40,9% de los ingresos (47

episodios) y la GEA a 11 RNAT (2,8%) y 9,6% respectivamente (11 episodios). Otros motivos menos frecuentes fueron los vómitos, IRVA, crisis febril (no vista en RNAT), síndrome febril e ITU (no vista en PT). (Gráficos 43 y 44).

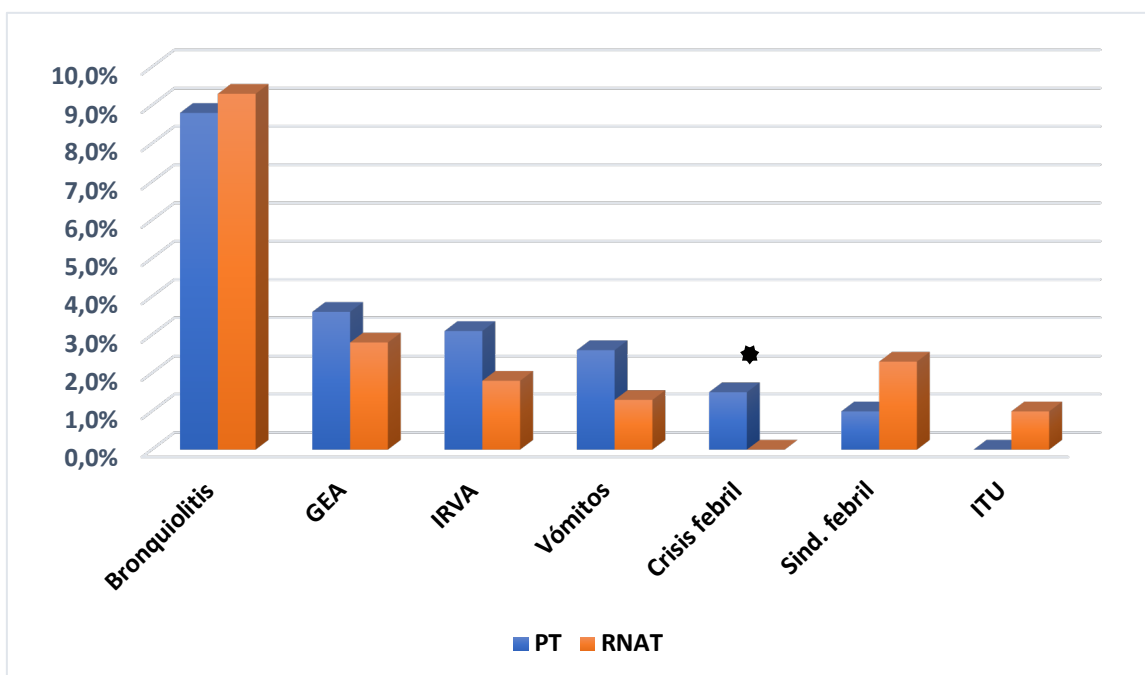


Gráfico 43. Principales motivos de ingresos fuera del periodo neonatal hasta los 2 años de edad en todos PT y RNAT. \* Estadísticamente significativo.

No se encontraron diferencias significativas en los principales motivos de ingreso entre PT y RNAT salvo la presencia de crisis convulsiva febril ( $p < 0,05$ ) (Tabla 40).

	PT (n 192)	RNAT (n 387)	p	OR [IC 95%]
Bronquiolitis	8,8%	9,3%	0,9	0,7 [0,4-1,3]
GEA	3,6%	2,8%	0,6	1,4 [0,6-3,7]
IRVA	3,1%	1,8%	0,3	2,4 [0,7-8,1]
Vómitos	2,6%	1,3%	0,2	1,4 [0,4-4,6]
Crisis febril	1,5%	0%	<0,05	-
Síndrome febril	1%	2,3%	0,5	0,6 [0,1-2,8]
ITU	0%	1%	0,3	-

Tabla 40. Principales motivos de ingreso en todos PT y RNAT.

En el total de los ingresos ( $n=191$ ) únicamente se observó una diferencia estadística significativa en mayor proporción de ingresos motivados por la bronquiolitis en el grupo RNAT frente a los PT ( $p < 0,05$ , OR 0,5 ; IC 95% [0,3-0,9]). Gráfico 44.

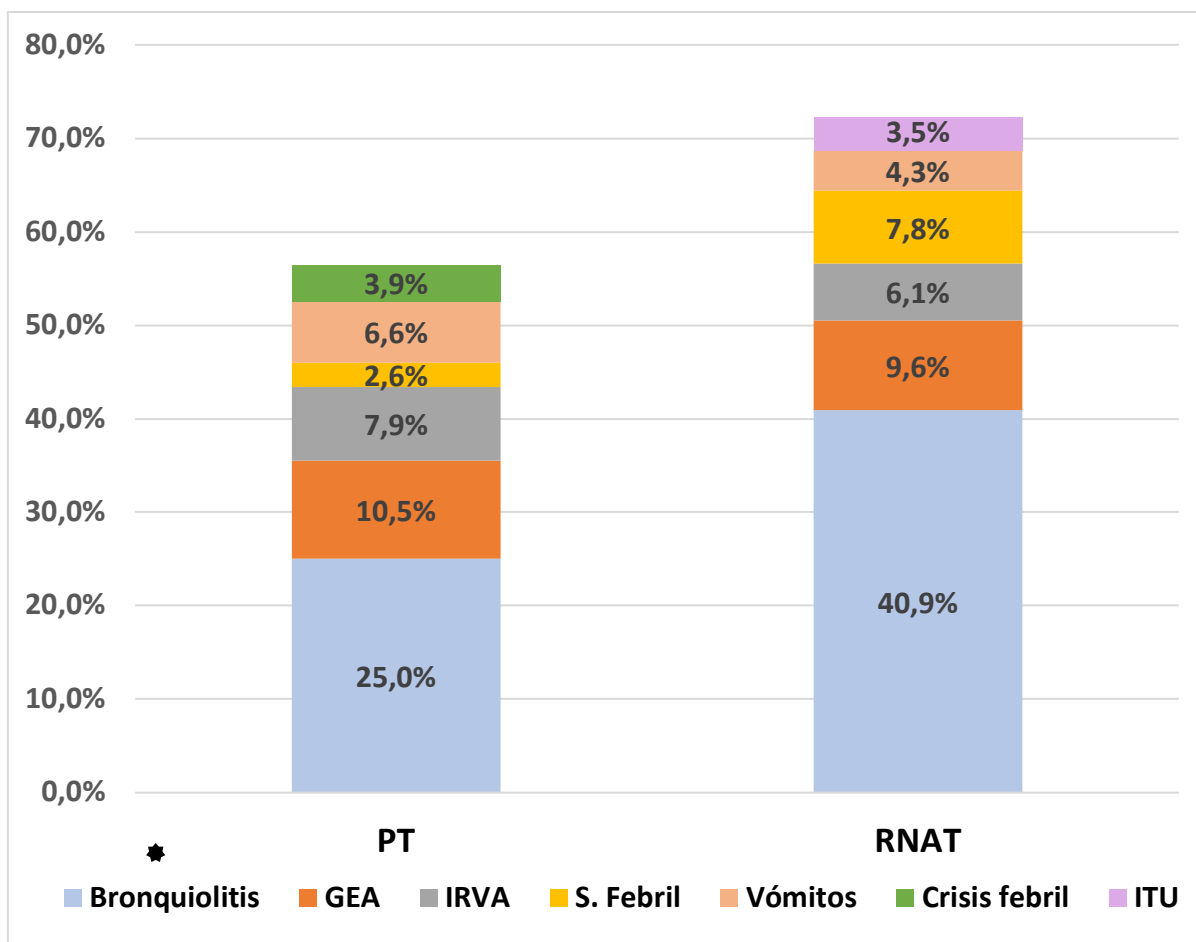


Grafico 44. Distribución de los principales motivos de ingreso en PT y RNAT fuera del periodo neonatal hasta los dos años.

\* Estadísticamente significativo.

Hubo otros múltiples motivos de ingreso con dos o menos casos en los PT y RNAT (irritabilidad, RGE, crisis cerebral afebril, estudio hidrocefalia, ataxia postinfecciosa, intoxicaciones, ingesta cuerpo extraño, diarrea a estudio, anemia, traumatismo craneal, quemadura, meningitis vírica, colitis alérgica, intervención quirúrgica programada, mastoiditis, abscesos, contacto de tuberculosis, neumonía y tos no infecciosa). Estos “ingresos por otros motivos” fueron más numerosos en los PT (43,5%) que en los RNAT (27,8%).

#### 7.8.7.3. Seguimiento en consulta especializada hasta los 2 años de edad:

**Durante los 2 primeros años de vida 116 PT (60,4%)** fueron seguidos en alguna consulta externa especializada, la mayoría en la consulta de neonatología (n 100). Requirieron más de una especialidad en este seguimiento 23 PT (11,9%).

En el **grupo RNAT** este seguimiento especializado se observó en **91 niños (23,5%)** siendo también la consulta de neonatología la más frecuente (n 24). Requirieron más de una especialidad en este seguimiento 24 RNAT (6,2%).

En la tabla 41 se pueden observar el porcentaje de las consultas más frecuentes de seguimiento de ambos grupos. Salvo el seguimiento en consulta de neonatología, que fue mucho más frecuente en PT y, por el contrario, la consulta de gastroenterología más frecuente en RNAT, no hubo diferencias significativas en otras especialidades.

	PT (n 192)	RNAT (n 387)	p	OR [IC 95%]
<b>Seguimiento especializado</b>	<b>60,4%</b>	<b>23,5%</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>5,1 [3,5-7,4]</b>
<b>Neonatología</b>	<b>51,5%</b>	<b>6,2%</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>16,1 [9,7-26,5]</b>
<b>Gastroenterología</b>	<b>1,6%</b>	<b>5,5%</b>	<b>0,04</b>	<b>0,3 [0,1-0,93]</b>
<b>Neurología</b>	4,7%	2,7%	0,19	1,8 [0,7-4,6]
<b>Cardiología</b>	6,8%	3,7%	0,54	1,4 [0,4-4,6]
<b>Neumología</b>	1,6 %	2,1%	0,7	0,7 [0,2-2,8]
<b>Cirugía</b>	2,7%	3,8%	0,4	0,7 [0,2-1,8]
<b>Rehabilitación</b>	2,7%	1,8%	0,5	1,4 [0,4-4,6]

*Tabla 41. Principales consultas de seguimiento especializada hasta los 2 años de edad en PT y RNAT.*

## 7.9. Ages & Stages Questionnaires a los cinco años de edad.

- De los 195 PT de 2010 se seleccionaron para pasar el cuestionario ASQ3 **187** (se excluyeron 8 PT: tres exitus, una malformación digestiva mayor, dos síndromes genéticos y dos alteraciones neurológicas en periodo neonatal).
- Del grupo de 390 RNAT de 2010 se seleccionaron **374** (2 RNAT por cada PT pareados por fecha de nacimiento y sexo).
- Respondieron al cuestionario enviado: **88 PT (47%)** y **131 RNAT (35%)**.

### 7.9.1. Características de los niños:

- **Grupo PT:** entre los PT que respondieron al cuestionario (n=88) y los que no lo hicieron (n=99), no se encontraron diferencias estadísticas en SEG, PRN, sexo, patología materna, BPEG, gestación múltiple, parto por cesárea, RCP en paritorio e ingreso en UCIN. Sí hubo diferencia en mayor patología fetal, neonatal e ingreso en neonatología aunque no en ingreso en UCIN y CIR. (Tabla 42).

	ASQ3 sí (n 88)	ASQ3 no (n 99)	p
PRN (media±DS en g)	2397±476	2516±600	0,13
EG (media±DS en semanas)	35,1±0,9	35,1±0,8	0,35
Varón	52,6%	55,8%	0,66
Patología materna	43,4%	36%	0,31
Patología fetal	<b>35,5%</b>	<b>20,7%</b>	<b>0,03</b>
Gestación múltiple	28,9%	28,8%	0,98
CIR	14,5%	6,3%	0,08
BPEG	15,8%	16,2%	0,94
RCP	18,4%	11,8%	0,19
Cesárea	48,7%	36%	0,08
Patología neonatal	<b>75%</b>	<b>57,6%</b>	<b>0,02</b>
Ingreso neonatal	<b>68,4%</b>	<b>53,7%</b>	<b>0,04</b>
Ingreso UCIN	30,3%	21,6%	0,08

Tabla 42. Características de PT que respondieron y no el cuestionario ASQ3.

- **Grupo RNAT:** Entre los RNAT que respondieron (n=131) y no (n=243) al cuestionario ASQ3, no se encontraron diferencias en estos ítems. (Tabla 43).

	ASQ3 sí (n 131)	ASQ3 no (n 243)	p
PRN (media±DS en g)	3357±430	3299±439	0,27
EG (media±DS en semanas)	39,3±1,2	39,4±1,2	0,51
Varón	52,5%	52,3%	0,94
Patología materna	19,8%	21,7%	0,64
Patología fetal	12,8%	12,1%	0,83
Gestación múltiple	1,5%	0,4%	0,23
CIR	0,8%	1,2%	1
BPEG	2,3%	4,5%	0,56
REA	2,3%	4,8%	0,4
Cesárea	22%	16,2%	0,17
Patología neonatal	20,3%	23,3%	0,52
Ingreso neonatal	11%	10,2%	0,8
Ingreso UCIN	3,4%	1,6%	0,27

Tabla 43. Características de RNAT que respondieron y no el cuestionario ASQ3.

- **Niños con ASQ3 completado:** la descripción de la muestra de niños con ASQ3 completado se puede ver en la tabla 44. Además de lo esperado en el grupo de PT (menor PRN, menor EG, más embarazos gemelares, más ingresos en neonatología y más cesáreas) se encontró menor lactancia materna y menos estudios universitarios en madres de PT.

	PT con ASQ3 (n 88)	RNAT con ASQ3 (n 131)	p
Peso, media ± DS (g)	2397±476	3357±430	<0,001
EG, media ± DS (semanas)	35,1±0,9	39,3±1,2	<0,001
Varón	52,6%	52,5%	0,99
Gemelar	28,9%	1,7%	<0,001
Cesárea	48,7%	22,4%	<0,001
Ingreso en neonatología	68,4%	11%	<0,001
Formación universitaria materna	49,4%	66,1%	0,02
Monoparental	9,2%	6,8%	0,55
Edad materna, media±DS (años)	35,1±5,2	33,4±4,6	0,02
Lactancia materna	47,3%	71,5%	<0,01

Tabla 44. Características de los niños con ASQ3 completado.

### 7.9.2. Puntuación total y por dominios de ASQ3:

Aunque la media de puntuación total del cuestionario ASQ3 y de cada dominio fueron menores en el grupo PT no se encontraron diferencias estadísticas en ninguno de ellos. (Tabla 45).

		PT (n 88)	RNAT (n 131)	p
<b>Comunicación</b>	Media±DS	55,8±8	56,6±4,8	0,57
	Mediana[IQR]	55 [55-60]	60 [55-60]	
<b>Motor grueso</b>	Media±DS	52,9±10,7	55,5±6,2	0,10
	Mediana[IQR]	55 [50-60]	60 [50-60]	
<b>Motor fino</b>	Media±DS	55,3±7,9	56,2±5,6	0,19
	Mediana[IQR]	55 [55-60]	60 [55-60]	
<b>Resolución problemas</b>	Media±DS	58,3±2,6	59,5±1,6	0,12
	Mediana[IQR]	60 [60-60]	60 [60-60]	
<b>Socio-individual</b>	Media±DS	55±7,7	56±5	0,79
	Mediana[IQR]	55 [55-60]	55 [55-60]	
<b>TOTAL</b>	Media±DS	277,3±30,2	283,9±14,6	0,13
	Mediana[IQR]	285 [275-290]	285 [275-295]	

Tabla 45. Dominios y puntuación total de ASQ3 en PT y RNAT.

### 7.9.3. Riesgo de déficit de desarrollo psicomotor:

Se realizó un gráfico (gráfico 37) con el porcentaje de puntuación total del ASQ3 y se observó que ambos grupos tienen una distribución equivalente a partir de 254 puntos y que bajo ese punto hay más PT. Además ese punto de corte fue igual a la media-2DS de la población de referencia de RNAT (254,7 puntos). La prueba de Kolmogorov-Smirnov no mostró evidencia de distribución de probabilidades diferente en ambos grupos (p 0,74).

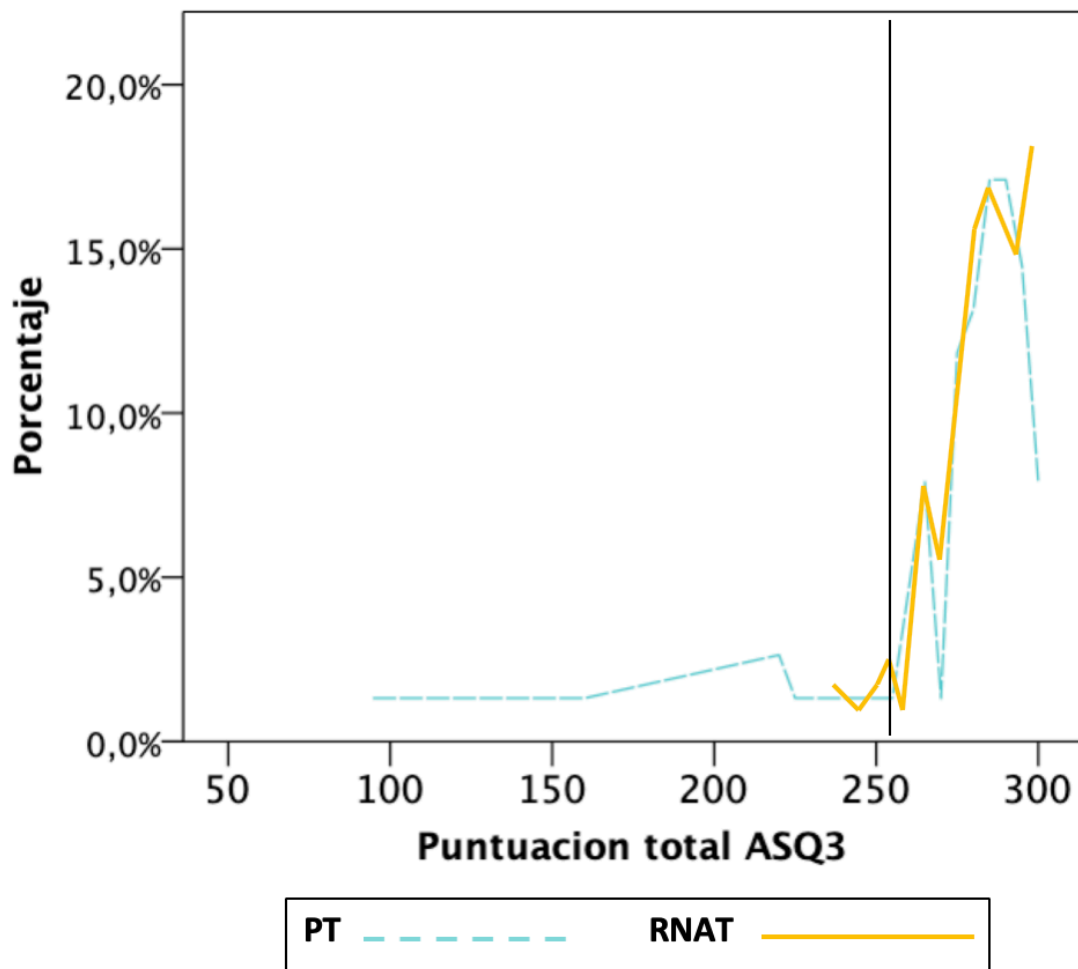


Gráfico 45. Distribución de porcentajes de puntuación total ASQ3 en ambos grupos. La línea negra vertical indica el punto de corte (254 puntos).

Se diagnosticaron 11 niños con riesgo de déficit del DPM (puntuación total ASQ3 < 254 puntos). Siete fueron PT (7,9%) y cuatro RNAT (3%), **superior en PT pero no significativo ( $p=0,1$  ; OR 2,7 ; IC 95% [0,8-9,7])**.

De los 11 niños con riesgo de déficit del DPM, ocho tuvieron alteración en al menos un dominio (< 2 DS según el manual ASQ3).

De los siete PT con riesgo de déficit del DPM, seis tuvieron algún dominio afectado, principalmente motor grueso y/o fino, y tres más de un dominio alterado. También se observaron alteraciones en los dominios socio-individual y comunicación no vistos en



RNAT. Los siete PT fueron varones, en tres de ellos se diagnosticó hipoglucemia en el periodo neonatal (como única patología reseñable), tres tuvieron antecedente de CIR y sólo uno precisó ingreso en UCIN por CIR de 1500 g.

De los cuatro RNAT con riesgo de déficit de DPM, dos tuvieron algún dominio alterado, uno motor grueso y otro motor fino. No se encontró alteración en dominio resolución de problemas en ningún niño. De los cuatro RNAT la mitad fueron varones, tres tuvieron algún antecedente neonatal, ninguno de ellos con ingreso en UCIN: dos ictericias (uno con anemia) y un distrés respiratorio transitorio. No se encontró patología fetal o materna importante en estos niños.

No se encontró alteración en dominio resolución de problemas en ningún niño. (Tabla 46).

PT/RNAT	Comunicación	Motor grueso	Motor Fino	Resolución problemas	Socio Individual	Total (puntuación)
PT (1)	N	<u>A</u>	N	N	N	<u>A</u> (250)
PT (4)	<u>A</u>	<u>A</u>	<u>A</u>	N	<u>A</u>	<u>A</u> (160)
PT (2)	N	<u>A</u>	<u>A</u>	N	N	<u>A</u> (225)
PT (0)	N	N	N	N	N	<u>A</u> (220)
PT (4)	<u>A</u>	<u>A</u>	<u>A</u>	N	<u>A</u>	<u>A</u> (95)
PT (1)	N	<u>A</u>	N	N	N	<u>A</u> (220)
PT (1)	N	N	N	N	<u>A</u>	<u>A</u> (245)
RNAT (0)	N	N	N	N	N	<u>A</u> (235)
RNAT (0)	N	N	N	N	N	<u>A</u> (250)
RNAT (1)	N	<u>A</u>	N	N	N	<u>A</u> (240)
RNAT (1)	N	N	<u>A</u>	N	N	<u>A</u> (235)

Tabla 46. Alteración de dominios y puntuación total ASQ3 en niños con riesgo de déficit del DPM. N= normal. A= alterado. Entre paréntesis (x) número de dominios afectados.

No se encontró ningún niño con algún dominio alterado sin que se incluyera dentro del riesgo de déficit de DPM (puntuación total < 254 puntos).

#### 7.9.4. Factores de riesgo para déficit de desarrollo psicomotor:

Se realizó un modelo de regresión logística que incluía posibles factores de riesgo **biodemográficos** (sexo, ausencia de lactancia materna, hábito monoparental, edad materna, ausencia de estudios universitarios maternos) y **de morbilidad ante y perinatal** (patología fetal, CIR, patología materna, ingreso en UCIN, cuatro patologías neonatales generales (metabólica, respiratoria, infecciosa y digestiva), dos patologías neonatales específicas (ictericia e hipoglucemia) y parto por cesárea. En el análisis univariante sólo resultaron significativas la variable sexo (varón) y la variable CIR (principal patología fetal). En el análisis multivariante con donde se incluyeron las variables con significación  $p \leq 0,1$  (PT, CIR y sexo varón), sólo la variable CIR resultó ser significativa. No se incluyeron las variables BPEG y patología fetal porque incluía en su mayoría a niños CIR y está última obtuvo mayor significación estadística. (Tabla 47).

	UNIVARIANTE		MULTIVARIANTE	
	p	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]
Prematuridad tardía	0,1	2,7 [0,8-9,7]	0,3	1,9 [0,5-7,6]
Sexo (varón)	0,04	4,4 [1,1-19,7]	0,08	4,1 [0,8-19,9]
Gemelaridad	0,99	-		
Reanimación	0,9	1,1 [0,1-9,3]		
Parto cesárea	0,38	1,7 [0,5-5,9]		
Patología fetal	0,06	3,2 [0,9-10,9]		
CIR	<0,01	7,4 [1,7-32,3]	0,04	5,3 [1,1-26,4]
BPEG	0,04	5,6 [1,3-23,8]		
Patología materna	0,98	1,1 [0,3-3,9]		
Ingreso en UCIN	0,26	2,2 [0,6-8,8]		
Patología respiratoria	0,47	1,8 [0,4-8,8]		
Patología metabólica	0,23	2,1 [0,6-7,1]		
Hipoglucemia	0,28	2,8 [0,4-18]		
Ictericia	0,45	1,6 [0,5-5,8]		
Patología digestiva	0,23	2,7 [0,5-13,4]		
Patología infecciosa	0,99	-		
No estudios universitarios maternos	0,27	2 [0,6-6,7]		
Hábito monoparental	0,61	1,4 [0,5-3,3]		
Ausencia LM	0,88	1,1 [0,3-4]		
Edad madre	0,97	0,97 [0,9-1,1]		

Tabla 47. Regresión logística univariante y multivariante de posibles factores de asociados para riesgo de alteración de desarrollo con ASQ3.

Con las combinaciones de niños PT varones y PT CIR se encontró un riesgo significativo de alteración de DPM ( $p < 0,01$  ; OR 7,1 ; IC 95% [2-25,5] y  $p < 0,01$ , OR 8,3 ; IC 95% [1,9-36,6] respectivamente).

## 7.10. Salud y desarrollo a los cinco años de edad

### 7.10.1. Somatometría:

- Somatometría general: a los cinco años de edad se encontraron diferencias estadísticamente significativas con menores valores somatométricos en el grupo PT tanto en peso ( $p < 0,01$ ), talla ( $p < 0,01$ ) e IMC ( $p < 0,05$ ). (Gráficos 46, 47 y 48).

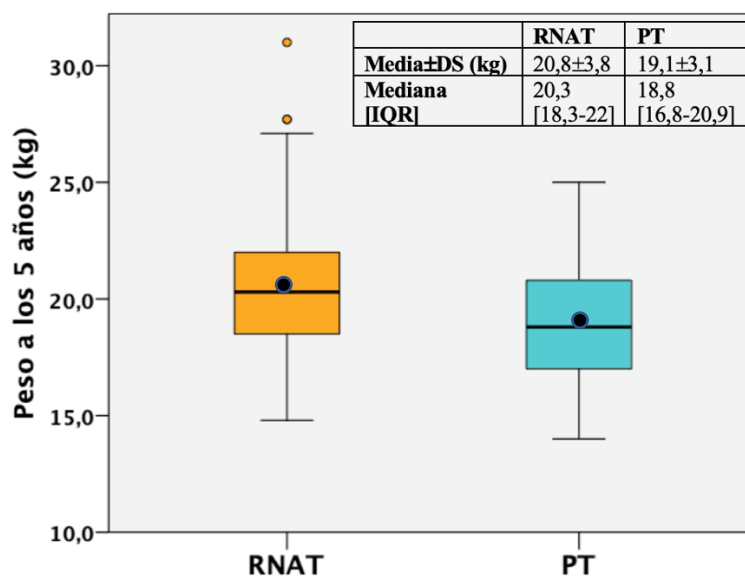
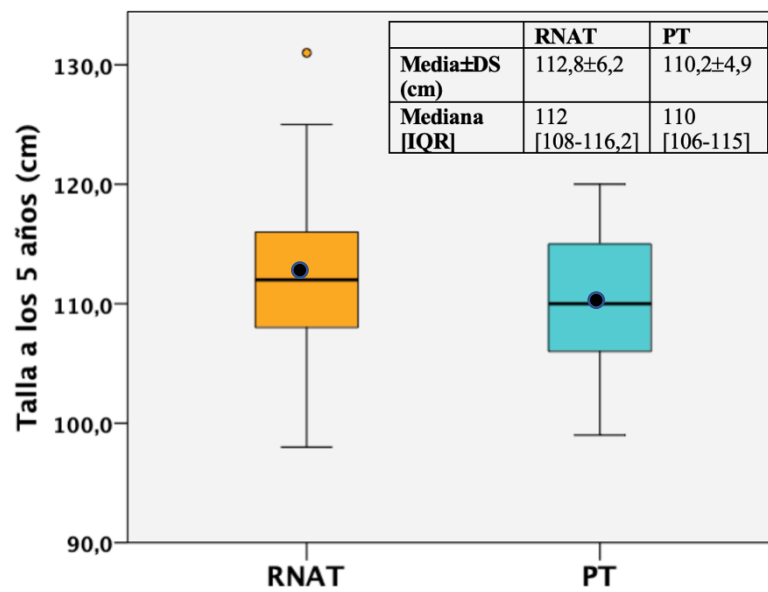
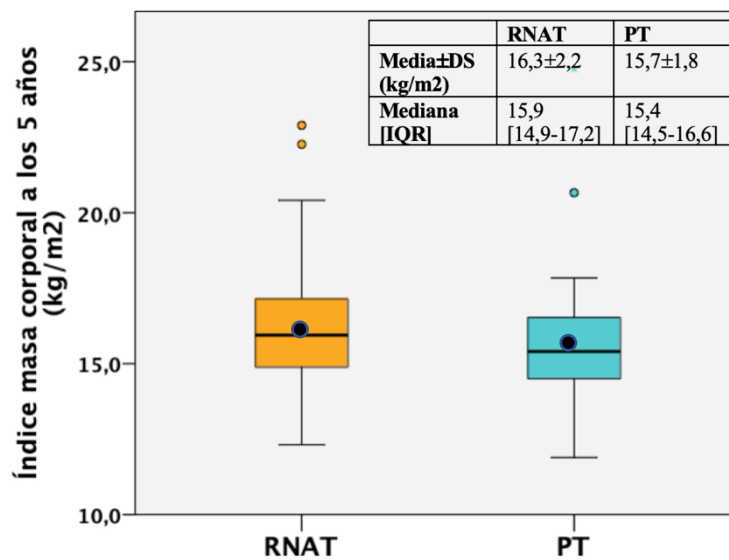


Gráfico 46. Peso (kg) a los 5 años de PT y RNAT. ( $p < 0,01$ )

● Media.

Gráfico 47. Talla (cm) a los 5 años de PT y RNAT. ( $p < 0,01$ )

● Media

Gráfico 48. Índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>) a los 5 años de PT y RNAT. ( $p 0,02$ )

● Media.

- Somatometría < p10 y factores asociados: teniendo en cuenta las tablas de crecimiento español de Carrascosa en 2008 se categorizó como bajo peso, talla e IMC a los niños con p<10 para estas variables teniendo en cuenta el sexo.

Se observó significativamente mayor proporción de talla baja en el grupo de PT aunque en el peso e IMC no se encontraron diferencias. (Tabla 48).

	PT (n 88)	RNAT (n 131)	p	OR [IC 95%]
<b>Peso &lt;p10</b>	5,9%	0,08%	0,08	7,3 [0,8-63,8]-
<b>Talla &lt;p10</b>	<b>13,5%</b>	<b>4,9%</b>	<b>0,03</b>	<b>3,2 [1,1-9,5]</b>
<b>IMC &lt;p10</b>	4,1%	3%	0,5	1,8 [0,4-8,4]

*Tabla 48. Niños con somatometría <p10 a los cinco años de edad.*

Se escogió CIR como variable que también podría estar relacionada con somatometría < p10. Resultados similares a los previos fueron obtenidos entre los **niños CIR y no CIR** aunque en este caso el peso <p10 si que fue significativamente más frecuente (**peso < p10: p 0,04; talla <p10: p 0,01, IMC<p10: p1**).

Al hacer un análisis de regresión logística con las variables CIR y PT para peso y talla <p10 se observó que **la variable CIR estaba significativamente asociada a talla <p10 (p=0,02 ; OR 5 ; IC 95% [1,2-20,5])**. No fue significativo en este análisis la variable PT.

La **combinación de CIR y PT** fue un factor asociado a peso y talla <p10 (p 0,01 ; OR 10,3; IC 95% [1,6-54,5] y p 0,02 ; OR 5,4 IC 95% [1,2-23,9] respectivamente).

### 7.10.2. Desarrollo y salud general subjetiva:

En cuanto a las preguntas sobre la salud y desarrollo de los niños, se observó mayor proporción de problemas percibidos por los padres en el desarrollo y en la comprensión del niño por parte de otros niños, en el grupo de PT. (Tabla 49).

	PT (n 88)	RNAT (n 131)	p	OR [IC 95%]
Problemas audición	3,4%	1,5%	0,39	2,3 [0,4-13,9]
Problemas visión	5,7%	9,1%	0,35	0,6 [0,2-1,8]
Problemas lenguaje	11,4%	6,9%	0,25	1,7 [0,7-4,5]
Problemas de entender al niño por los padres	2,3%	0%	0,16	-
Problemas de entender al niño por otros niños	<b>7,9%</b>	<b>0,8%</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>11,2 [1,4-93]</b>
Problemas correr/andar/trepar	7,9%	6,1%	0,6	1,3 [0,5-3,8]
Problemas comportamiento	14,8%	11,5%	0,47	1,3 [0,6-3]
Problemas desarrollo	<b>18,2%</b>	<b>6,8%</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>3 [1,2-7,2]</b>
Problemas salud en últimos meses	29,5%	27,5%	0,7	1,1 [0,6-2,1]

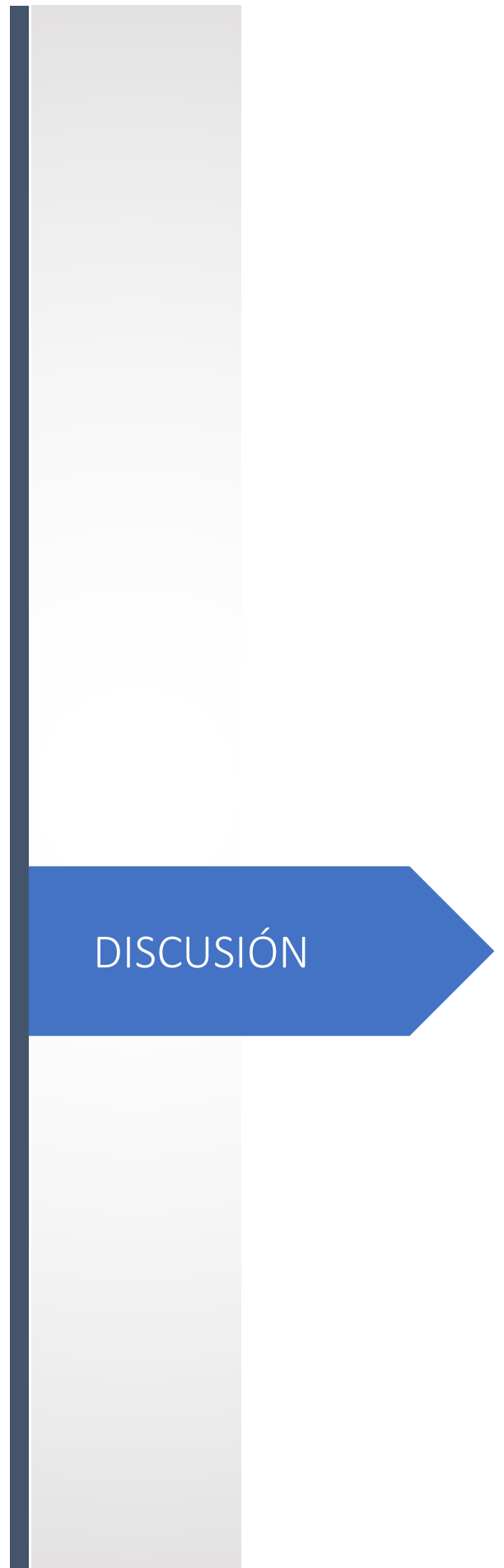
Tabla 49. Problemas de subjetivos de desarrollo y salud de los niños respondido por sus padres.

### 7.10.3. Problemas de salud y seguimiento especializado hasta los cinco años de edad:

En cuanto a problemas médicos, consultas y apoyo especializado se observó mayor frecuencia de problemas neurológicos (con necesidad en algunos niños de seguimiento por neurólogo pediátrico, servicios de atención temprana y logopeda), respiratorios (por asma infantil/uso de medicación inhalada pulmonar) y cardiológico en el grupo PT. (Tabla 50).

	PT (n 88)	RNAT (n 131)	P	OR [IC 95%]
<b>Problemas neurológicos:</b>	<b>27,3%</b>	<b>9,2%</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>3,7 [1,7-8,2]</b>
• Neurólogo	6,8%	0,8%	<0,05	9,5 [1,1-80]
• AT	10,2%	1,5%	<0,01	7,3 [1,5-35]
• Logopeda	7,9%	5,3%	0,4	1,5 [0,4-4,1]
• RHB	2,3%	0%	0,2	-
<b>Problemas respiratorios:</b>	<b>31,8%</b>	<b>18,3%</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>1,9 [1,1-3,7]</b>
• Asma infantil	28,4%	16,8%	<0,05	1,9 [1,02-3,8]
<b>Problemas digestivos/endocrinos:</b>	15,9%	7,6%	0,07	2,3 [0,9-5,7]
• Fallo medro/alteración crecimiento	9,1%	3,8%	0,1	2,5 [0,8-8]
• Malcomedor	2,3%	0%	0,2	-
• RGE	1,1%	2,3%	0,6	0,5 [0,05-4,8]
<b>Otros problemas:</b>	26,3%	22%	0,5	1,2 [0,6-2,4]
• Dermatología	7,9%	4,6%	0,3	1,8 [0,6-5,5]
• Traumatología	5,7%	3,8%	0,5	1,5 [0,4-5,4]
• ORL	2,3%	5,3%	0,3	0,4 [0,1-2]
• Cardiología	6,8%	0%	<0,01	-
• Nefrología	3,4%	1,5%	0,4	2,3 [0,4-14]

Tabla 50. Seguimiento especializado y problemas de salud en PT y RNAT hasta los cinco años de edad. (AT=atención temprana; RHB=rehabilitación; RGE=reflujo gastroesofágico; ORL=otorrinolaringología).







## 8. Discusión

### ▪ Epidemiología

La incidencia total de los PT entre los años 2008-2012 en este estudio fue del 7,6%, lo que supone la mayoría de los prematuros (67,1%). Estos resultados son similares a los encontrados en otros estudios<sup>123,124,12</sup> y en la literatura reciente de países desarrollados como EEUU<sup>8</sup>, Italia<sup>9</sup> y España<sup>11</sup> donde oscila entre 5,9% y 7,2% de todos RN y alrededor del 70% de todos los partos prematuros. En una amplia revisión en varios países Europeos, Japón y Norteamérica la prevalencia de PT en el año 2010 osciló entre 3% y 6% aunque sólo incluían embarazos únicos.<sup>21</sup>

Desde 1990 a 2005 el porcentaje de PT en EEUU aumentó un 25% (del 7,3% al 9,1%).<sup>7</sup> A pesar de este incremento, el índice de mortinatos y la mortalidad perinatal de estos RN disminuyeron.<sup>72</sup> Entre los años 2006 y 2014, los PT disminuyeron en EEUU y Noruega.<sup>42</sup> Esto mismo ocurrió en nuestro estudio con un descenso paulatino desde el 9,4% al 6,5% de los PT en los cinco años estudiados también acompañado de un descenso de los prematuros en general. Desde 2014 a 2016 en EEUU se notó un discreto incremento de PT de 6,82% a 7,09% lo que suponía un 72% de todos los prematuros.<sup>123</sup>

El descenso de la proporción de PT respecto al total de prematuros no debería ser un objetivo pues a mayor edad gestacional, la morbilidad tanto neonatal como posterior, disminuye y lo ideal, por tanto (si no podemos descender el número de prematuros), sería que el porcentaje de PT fuera lo más cercano al 100%. Esto siempre valorando el riesgo-beneficio de los embarazos de riesgo.

Existe controversia acerca de si es posible evitar más nacimientos de PT de forma segura; mientras que Holland MG et al<sup>18</sup>, estiman que el 17% de éstos serían potencialmente evitables (en PT de mayor EG, antecedente de cesárea previa y tipo de médico responsable), otros autores dejan dudas sobre si realmente es seguro reducir los partos PT por estos motivos.<sup>125</sup>

- **Causas de PT:**

El incremento de PT visto en algunos estudios se ha atribuido a varias razones, incluidas la vigilancia materna durante la gestación, embarazos multifetales, técnicas de reproducción asistida, intervenciones obstétricas, edad materna y complicaciones y patologías preexistentes maternas (por ejemplo obesidad, diabetes o hipertensión).<sup>1,2,12,64,13</sup>

En este estudio se observó una mayor proporción de problemas maternos y fetales en PT respecto a RNAT, lo que en muchos casos fue la causa del parto prematuro y posible factor asociado de morbilidad a corto y largo plazo. Estos datos han sido reproducidos en otros estudios con porcentajes altos de patología materna principalmente problemas hipertensivos y patología fetal, fundamentalmente CIR.<sup>11,126</sup>

La edad materna es otro factor que se ha asociado al parto PT tanto la edad materna elevada (> 35 años) por sus comorbilidades asociadas, gestaciones múltiples y TRA; como la edad < 20 años, probablemente por inmadurez biológica y menor nivel socioeconómico entre otros.<sup>64</sup> En este estudio al igual que en un reciente estudio español<sup>11</sup> no se encontraron diferencias significativas en la edad materna entre PT y RNAT, estando en ambos casos próximas a 35 años.

Los embarazos múltiples son un conocido factor de riesgo para la prematuridad, y gran número de PT provienen de estos embarazos.<sup>29</sup> En nuestro estudio la proporción de partos múltiples (26,7%) se encuentra en lo esperado según otros estudios españoles donde la tasa oscila entre el 20-30%<sup>10,11,126</sup> En EEUU este porcentaje se eleva hasta cerca del 40% entre los años 2014 y 2016.<sup>8</sup> El aumento de TRA supone un aumento secundario de gestiones múltiples, y secundariamente de PT.<sup>12,127</sup> Incluso en embarazos únicos independientemente de factores de riesgo maternos hay mayor proporción de prematuros en niños provenientes de TRA.<sup>20</sup>

En este trabajo, aproximadamente la mitad (51,9%) de los PT fueron secundarios a parto prematuro espontáneo sin factor desencadenante aparente y el resto fueron inducidos

por causa médica. Algunos estudios varían en este dato con sólo un tercio de partos inducidos en estos niños y dos tercios de partos espontáneos.<sup>48</sup> Un estudio español<sup>126</sup> llevado a cabo con PT en el año 2012, objetivó un 58,3% de partos espontáneos. La mayor incidencia de partos inducidos en nuestro estudio orienta a la necesidad de revisar la indicación obstétrica de los partos inducidos en PT como indican varias publicaciones<sup>14,21</sup> donde cuestionan ciertas indicaciones y abogan por la implementación de mejoras en las guías de intervenciones obstétricas y políticas de salud pública que podrían contribuir a la prevención de los partos PT. La “exigencia” de hacer constar por escrito en la historia el motivo de inducción o cesárea programada hizo reducir la finalización de la gestación antes de las 39 semanas del 26% al 4% en un grupo hospitalario de EE.UU.<sup>128</sup>

Las indicaciones de finalización médica de parto debido a RPM y a causas fetales y maternas fueron similares en frecuencia y muy parejas a un estudio realizado en Portugal de PT provenientes de embarazos únicos donde la causa fetal más frecuente fue el CIR (6,9%), la causa materna problemas hipertensivos (8%) y la RPM supuso un 15,4%.<sup>129</sup>

La asociación de RPM con infección o sufrimiento fetal hace que en el caso de PT sea un motivo frecuente de finalización médica.<sup>51</sup> Algunos estudios<sup>52,130</sup> ponen en duda esta afirmación y apuntan que en ausencia de signos claros de infección o compromiso fetal el manejo expectante es apropiado con una supervivencia materna y fetal adecuada.

Es importante discernir entre fetos que son CIR con un ambiente uterino adverso y los que sólo son bajo peso y una vez detectados, hay que valorar estrechamente beneficios y riesgos de finalizar la gestación ya que están asociados a resultados adversos neonatales y futuros.<sup>131</sup> Galan<sup>132</sup> propone que en casos de CIR cuando no haya cambios en la evaluación fetal u otros cambios que justifiquen la finalización de la gestación, esta se finalice más tarde (a la 37-38 semanas) y también propone lo mismo en casos de oligoamnios sin RPM. Baschat<sup>133</sup> realizó un amplio estudio con CIR y observó que cuando se detectaba después de la semana 34, las secuelas neurológicas y cognitivas a largo plazo aparecían asociadas principalmente a cambios circulatorios compensatorios

debidos a hipoxemia que normalmente se detectan con el estudio Doppler (especialmente en arteria cerebral media); por ello en ausencia de estos cambios, sería recomendable una actitud expectante. Lee<sup>38</sup> también evalúa el momento óptimo de parto en PT con CIR y propone la semana 35 si el índice de doppler de arteria uterina está elevado.

La patología materna previa y durante la gestación también es más frecuente en PT y es causa en muchos casos de la finalización médica del embarazo.<sup>11,134</sup> Problemas de hipertensión gestacional y pre-eclampsia causaron entre el 9 y 14% de nacimientos PT en un amplio estudio de un centro de EEUU.<sup>28</sup> El 18,6 % de las madres de los PT de varios hospitales españoles tuvieron algún problema hipertensivo durante la gestación.<sup>11</sup> En nuestro estudio, estos fueron los problemas gestacionales maternos más frecuentes con cifras similares a la literatura (14,6%) seguidos de diabetes gestacional (8,9%).

Los tóxicos maternos<sup>135</sup> y el mal control de la gestación<sup>136</sup> también se asocia a PT. En este trabajo, los tóxicos fueron más frecuentes en los PT que en los RNAT, siendo el tóxico más habitual el tabaco. Las gestaciones no controladas fueron escasas y aunque no se encontró diferencia significativa, fue el doble en los PT.

- **Morbilidad neonatal:**

La inmadurez de la estructura corporal y las funciones fisiológicas de los PT pueden llevar a complicaciones tanto a corto plazo (hipotermia, dificultad respiratoria, apneas, hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, problemas de alimentación, infecciones, ingresos en periodo neonatal, mortalidad) como a largo plazo (ingresos fuera del periodo neonatal, retrasos madurativos, alteración cognitiva y anomalías conductuales y sociales).<sup>10,35,50,53-55,137</sup>

Aunque durante el periodo neonatal los PT no tienen una morbilidad tan importante como los prematuros de menor EG, el número total de los PT es suficientemente grande para que supongan un impacto asistencial y económico reseñable en las unidades de

neonatología.<sup>137</sup> La incidencia absoluta de morbilidad y mortalidad neonatal es baja en PT, pero su incidencia es significativamente mayor que en RNAT.<sup>55</sup>

Las tasas de morbilidad neonatal disminuyen significativamente a medida que aumenta la EG entre la 34 y la 39 SEG.<sup>28</sup> Incluso entre los propios PT estas diferencias se notan con cada SEG, con mayor morbilidad en los PT de 34 semanas en comparación con los PT de 35 y 36 semanas.<sup>55</sup> En nuestro estudio también se observa este hecho muy significativo en las principales patologías neonatales dependientes de la madurez (respiratoria, metabólica y digestiva (problemas de alimentación)).

El desarrollo de los distintos órganos y sistemas metabólicos durante la época fetal es un continuo y a pesar de que la madurez es similar con la misma EG, se pueden encontrar variaciones, como en este estudio, con PT de 34 semanas sin problemas en la vida extrauterina y, por el contrario, PT de 36 semanas que necesitan ingreso al nacer por inmadurez.

La tasa de ingreso en la unidad de neonatología de los PT puede variar dependiendo de los criterios de ingreso de cada hospital. En el hospital donde se realizó esta investigación, los prematuros de menos de 35 SEG y/o menores de 2.200 g, incluso sin patología, son motivo de ingreso por las frecuentes complicaciones y necesidad de vigilancia que estos niños necesitan. Esta indicación de ingreso, no se cumplió en muy pocos PT de 34 SEG (cerca de la 35 SEG) con peso adecuado y en muy pocos casos de PT menores de 2200 g, sin patología al nacimiento.

El porcentaje de ingresos de PT en el periodo neonatal que se encontró en nuestro estudio es similar al de un amplio estudio de un hospital de Barcelona<sup>10</sup>, donde entre los años 1992 y 2008 ingresaron en su unidad de neonatología algo más del 60% de los PT. Este porcentaje se mantuvo similar (58,6%) en un estudio más reciente (entre 2011 y 2016) donde se incluían 34 hospitales españoles.<sup>11</sup> Además en ambos estudios se observó una diferencia significativa con el grupo de RNAT donde los ingresos fueron del 5,2%<sup>10</sup> y 11,2% respectivamente.<sup>11</sup>

La necesidad de ingreso en UCIN de los PT depende de su EG, comorbilidades y la organización de los cuidados de cada institución.<sup>138</sup> Como era previsible y como se repite en las publicaciones de los PT, la menor EG va asociada a mayor índice de ingresos tanto en la unidad de neonatología como en UCIN.<sup>11,35</sup> Esta claro que la mayor prematuridad de estos niños es un factor muy importante que determina la necesidad de una vigilancia más intensiva.

Los datos de estancia hospitalaria en el total de PT de nuestra serie es similar a un estudio que además afirma que la estancia hospitalaria es 6 días superior a los recién nacidos a término (8,8 vs 2,2 días).<sup>76</sup>

Aunque en nuestro estudio el principal motivo de ingreso (por protocolo) fue la propia prematuridad (< 35 semanas) y/o peso < 2.200 g. Se observó que este grupo de pacientes, tuvieron morbilidad elevada, lo que justifica, al menos, una vigilancia más estrecha en los primeros días de vida.

El motivo clínico principal de ingreso en neonatología fue la dificultad respiratoria al nacimiento y casi el 20% de PT tuvieron problemas respiratorios durante el ingreso neonatal, principalmente taquipnea transitoria como se ha observado en estudios similares.<sup>10,126</sup> La incidencia de patología respiratoria neonatal estuvo dentro de lo esperado comparando con otros estudios similares oscilando entre el 13% y 26% de todos los PT.<sup>10,139</sup> La EMH y la necesidad de surfactante propias de prematuros < 34 semanas, disminuye a mayor EG pero se sigue observando en los PT.<sup>80</sup> La frecuencia de EMH fue algo menor pero cercana a la encontrada en el estudio de Barcelona (3,1% vs 2,3%).<sup>10</sup> En nuestro estudio se encontró esta patología en PT, principalmente de 34 SEG, aunque también en PT de EG superior.

El aumento de patología respiratoria en PT tiene varios motivos. Los PT nacen durante la transición del periodo de saco terminal hacia el periodo de desarrollo alveolar pulmonar. Durante el periodo de saco terminal las unidades respiratorias terminales están compuestas por sáculos alveolares inmaduros recubiertos por células epiteliales cuboidales de tipo II (fuente de surfactante) y planas tipo I.<sup>56</sup> Desde la 34 a la 36 SEG la

unidades terminales respiratorias pulmonares se desarrollan hacia alveolos maduros y en el periodo alveolar los capilares pulmonares comienzan a engrosarse hacia el espacio de cada sáculo terminal y la cantidad de surfactante aumenta.<sup>50</sup> Además en el periodo PT puede existir deficiencia funcional de surfactante y de manejo de líquido pulmonar.<sup>2</sup> El pico en la expresión de canales de epiteliales de sodio en los capilares pulmonares ocurre en la gestación a término, los PT nacen con menor expresión de estos canales lo cual reduce su habilidad para aclarar el líquido pulmonar tras el nacimiento,<sup>140,141</sup>

En las últimas 6 semanas de gestación, el feto comienza el desarrollo del control y la sincronización respiratoria, de esta manera la inmadurez estructural y las deficiencias funcionales predisponen a los PT al fallo respiratorio incluida la apnea.<sup>142</sup>

Otros factores que influyen en el fallo respiratorio de los PT son la falta de trabajo de parto y el nacimiento por cesárea muy frecuentes en estos niños.<sup>59</sup>

Los corticoides prenatales en el periodo PT han demostrado en ensayos aleatorizados disminuir la morbilidad respiratoria (uso de ventilación mecánica invasiva y no invasiva, necesidad  $FiO_2 \geq 30\%$ , taquipnea transitoria, broncodisplasia y uso de surfactante) además de disminuir la necesidad de reanimación al nacimiento sin incrementar el riesgo de sepsis, aunque con mayor riesgo de episodios de hipoglucemia neonatal.<sup>143</sup> Esta práctica también demostró ser coste-efectiva.<sup>144</sup> En España un estudio prospectivo, demostró mejorar, no sólo los síntomas respiratorios sino también la necesidad de ingreso y los problemas de intolerancia digestiva, ictericia e hipoglucemia.<sup>126</sup> Por el contrario hay estudios que dudan de la necesidad de administrar corticoides prenatales ms allá de la 34+6 SEG por el riesgo de problemas a largo plazo aún desconocidos.<sup>145</sup> En nuestro trabajo sólo se observó beneficio en la administración de corticoides antenatales en los PT de 34 semanas con menor morbilidad respiratoria, uso de surfactante, oxigenoterapia y VMNI aunque no disminuyeron la necesidad de ingreso en neonatología o UCIN. Este dato hay que analizarlo con cautela ya que no está analizado el momento de la administración del corticoide y puede que el efecto haya disminuido desde su administración.



Algunas revisiones publicadas encuentran significativamente más sepsis neonatal en PT de menor EG y entre PT y RNAT.<sup>55,137</sup> En esta investigación, sin embargo, la patología infecciosa relevante (fundamentalmente sepsis neonatal) aunque fue más frecuente en los PT de 34 semanas, no alcanzó la significación estadística con respecto a PT de mayor EG. Lo mismo ocurrió entre PT y RNAT. La inmadurez inmunológica, exposición a antibioterapia innecesaria y procedimientos a los que pueden verse sometidos los PT son las principales causas de mayor riesgo de sepsis, tanto vertical como nosocomial.<sup>50,140</sup> En muchas ocasiones los PT tienen condiciones como hipoglucemia, dificultad respiratoria e hipotermia, propias de su prematuridad que pueden ser suficientes como para que el médico solicite pruebas y trate a estos neonatos como sospecha de infección, dado lo inespecífico de la clínica neonatal y los falsos positivos de los reactantes de fase aguda.<sup>146,147</sup> En nuestro estudio aunque la incidencia de sepsis neonatal en PT fue relativamente baja (<4%) el 16,6% de los PT recibieron antibioterapia intravenosa.

La sepsis vertical confirmada y clínica (hemocultivo negativo) en los recién nacidos a término suele ser <0,5%<sup>148</sup>. En este trabajo fue superior al 2% y prácticamente la misma a la encontrada en los PT. Parece que la alta incidencia en nuestro grupo de RNAT es el problema de no encontrar diferencia con los PT como describen los estudios citados. La sepsis nosocomial como era de esperar por el mayor porcentaje de ingreso en PT fue superior a los RNAT aunque sin significación estadística probablemente por el pequeño porcentaje encontrado y/o por las mejoras en la prevención de estas infecciones en el neonato ingresado.

Sí que detectamos, significativamente, más patología infecciosa en PT con peso < 2200 g independientemente de la EG. Esta relación entre bajo peso al nacimiento (< 2500 g) y, más aún, muy bajo peso (< 1500 g) con la sepsis neonatal es bien conocida.<sup>149,150</sup> Los recién nacidos con bajo peso son en su mayoría prematuros con un sistema inmune inmaduro y, que suelen asociar, más riesgo de dificultad para la alimentación, más procedimientos invasivos y mayor riesgo de hipotermia e hipoglucemia, que pueden incrementar la facilidad para infecciones neonatales.<sup>151</sup>

En nuestra serie de PT, la principal patología presentada fue la metabólica y de ésta, fue la ictericia, la más habitual. En un amplio estudio<sup>75</sup> este dato se repite, pero el porcentaje de ictericia que precisó fototerapia encontrado fue menor (17,4 % frente a 39,4%) aunque se excluyeron algunos PT con malformaciones, peso < 1.500 g y gestaciones múltiples. En España el estudio de Barcelona<sup>10</sup> que si incluyó a todos PT, también encontró un porcentaje de fototerapia inferior al nuestro (16,1%). Por el contrario en otra publicación española más reciente<sup>126</sup>, el porcentaje de ictericia fue incluso superior (50,6%) y en un estudio realizado en Holanda<sup>152</sup> fue del 38%, aunque este último sólo incluía PT de 34 y 35 semanas. Estas diferencias probablemente se deban a las referencias escogidas para el tratamiento de la ictericia y a la mayor vigilancia y chequeo que se realice en estos niños según protocolos de los hospitales. Probablemente en los últimos años con las publicaciones en referencia a la morbilidad de los PT estos chequeos sean más frecuentes. En nuestro estudio hubo 12 PT que ingresaron por ictericia al final de la primera semana de vida después de haber sido dados de alta tras el parto. Esto se explica porque el pico de bilirrubina en los PT puede registrarse de 5-7 días tras el nacimiento, un momento en el que muchos PT ya están en su casa.<sup>53</sup>

Los PT tienen una probabilidad superior a los RNAT de tener hiperbilirrubinemia que precise fototerapia.<sup>5,55</sup> Esto se debe a un mayor sobrecarga de bilirrubina debido a la disminución de la conjugación por un metabolismo hepático inmaduro (disminución de la actividad de la enzima uridinadifosfato glucoroniltransferasa (UDPGT) e incremento de circulación enterohepática.<sup>61,140</sup> Además de ser más frecuente, la hiperbilirrubinemia suele ser superior y más prolongada que en RNAT.<sup>153</sup> Otro aspecto es la mayor susceptibilidad cerebral al efecto de la hiperbilirrubinemia en los PT con mayor riesgo de neurotoxicidad y kernicterus.<sup>61</sup>

La hipoglucemia también es frecuente en los PT con un descenso glucémico postnatal más acusado que en los RNAT, lo que implica una peor adaptación a la vida extrauterina.<sup>153</sup> Esto es debido a una menor actividad de las enzimas hepáticas que intervienen en la glucogenolisis y glucólisis junto con una disminución de la ingesta oral debido a la inmadurez gastrointestinal y pobre coordinación succión-deglución. El riesgo

de hipoglucemia no sólo está limitado a las primeras horas de vida si no que la presencia de problemas adicionales de inmadurez como compromiso respiratorio o dificultad de la alimentación incrementan este peligro más allá de la primeras horas de vida.<sup>59</sup>

En una revisión sistemática de varios estudios la OR de hipoglucemia en PT respecto a RNAT osciló entre 5,9 [3,6-9,5] y 12,4 [10,1-15,3].<sup>51</sup> En nuestros resultados, este riesgo se mantiene, estando la OR en el límite superior (OR 12 [7,6-19]) de la revisión citada. El año que se escogió como muestra comparativa entre PT y RNAT hubo un mayor porcentaje de hipoglucemia en PT (19,5% frente a la media de los cinco años de estudio 13,2%). McBird<sup>75</sup> encontró en un grupo de 15303 RNAT el 1,3% de incidencia de hipoglucemia neonatal (igual a nuestro estudio) sin embargo en el grupo de 5188 PT sólo encontró el 2,4% de hipoglucemia con una OR no tan acusada entre ambos grupos (OR 1,77 [1,46-2,15]). Aunque excluyó PT de gestaciones múltiples, con malformaciones y < 1500 g. sigue siendo una diferencia llamativa con nuestro estudio y otros. Las diferencias en los estudios se deben, al igual, que con la hiperbilirrubinemia a los protocolos de cada hospital con mayor o menor chequeo de la glucemia en estos niños así como los límites para definir hipoglucemia neonatal. Muchas de estas hipoglucemias en las primeras horas de vida son asintomáticas y pueden pasar desapercibidas si no se realizan controles. Lo que está claro es la mayor predisposición de los PT a la hipoglucemia. Así es que la Academia Americana de Pediatría<sup>154</sup> y el grupo especializado español SEN 34-36<sup>155</sup> recomiendan la determinación de glucemia en la primeras 24 horas en todos los PT.

Aunque no tan frecuente también encontramos mayor hipocalcemia en PT como se describe en la literatura.<sup>156,157</sup>

La inmadurez del sistema digestivo y neuronal y el bajo tono muscular oral hace que los PT tengan más problemas en la alimentación que los RNAT.<sup>5</sup> La succión-deglución-respiración debe estar coordinada para una alimentación oral correcta<sup>59</sup> y en los PT suele ser deficiente. Entre el 30-40% de los PT tienen problemas para la alimentación oral y aumenta a menor EG.<sup>158</sup> Así ocurrió en nuestro estudio aunque el porcentaje de problemas de alimentación fue menor (18,2%). La mayoría de estos problemas se

diagnosticaron en PT ingresados y por un criterio objetivo como el uso de sonda gástrica. Pocos PT tuvieron este diagnóstico médico sin el uso de sonda. Probablemente si se hubiera incluido la valoración del personal que administra u observa la ingesta oral el porcentaje de dificultad de alimentación hubiera sido superior. Otro problema a la hora de valorar la dificultad en la alimentación por inmadurez en PT es la frecuente concurrencia de otras patologías como la respiratoria que dificultan o imposibilitan la alimentación oral.

Al contrario que en RNAT, encontramos casos de RGE en PT. Este hallazgo ya se ha descrito asociado a los pretérminos debido a la relajación transitoria del esfínter esofágico inferior.<sup>159</sup>

Estos problemas dificultan a los PT el alcanzar un patrón normal de alimentación y potencialmente prolongar la estancia hospitalaria retrasando el alta.<sup>59</sup>

Varios estudios han confirmado que los recién nacidos antes de la 37 SEG tienen más probabilidades de tener malformaciones al nacer, comparados con los RNAT.<sup>160,161,162</sup> Aunque no hay estudios que demuestren directamente que estos defectos causen directamente la labor de parto y consecuentemente el nacimiento prematuro, hay muchos defectos con causa plausible biológica para el parto pretérmino. Más allá de la prematuridad otros factores asociados a las malformaciones congénitas son las gestaciones múltiples, y condiciones maternas como obesidad, diabetes, medicación materna y/o tóxicos durante el embarazo<sup>24</sup> muy frecuentemente asociadas a parto pretérmino. En nuestro estudio las malformaciones congénitas fueron más frecuentes de forma significativa en los neonatos PT que en los RNAT lo que confirma este hecho. No se encontró sin embargo ninguna malformación llamativamente más habitual en PT respecto a RNAT salvo las malformaciones cardíacas. Tampoco podemos olvidar que ciertas malformaciones pueden comprometer el estado fetal y ser el motivo de finalización médica del parto antes de tiempo sin que podamos en este caso asociarla a la propia prematuridad.

La estimación de defectos congénitos al nacimiento se sitúa en todos los países y grupos humanos entre el 2 y 3%.<sup>163</sup> El grupo español de estudios de malformaciones congénitas (ECEMC) ha encontrado una clara disminución de los defectos congénitos al nacimiento desde el año 1980 asociado a mayor control del embarazo, empleo de suplementos como el ácido fólico e IVE entre otros.<sup>163,164</sup> El porcentaje de defectos congénitos en el Principado de Asturias en el año 2011 fue del 1,27%<sup>164</sup> con variaciones entre las diferentes comunidades autónomas (0,39-1,84%). En nuestro estudio este porcentaje fue superior tanto en grupo de PT (8,7%) como en el grupo de RNAT (4,6%) aunque el grupo ECEMC sólo recoge ciertos defectos congénitos donde no están incluidos los defectos cardíacos menores (CIA, CIV) o malformaciones del sistema renal como dilatación del sistema renal y/o hidronefrosis incluidas y frecuentes en nuestro estudio.

Las malformaciones al nacimiento más frecuentes en la población general son la cardíacas<sup>165</sup> y en España se estima que el 1,2% de los recién nacidos tienen alguna cardiopatía congénita<sup>166</sup>. En los PT de nuestro estudio las malformaciones más frecuentes también fueron las cardíacas con un porcentaje del 4,3%, superior significativamente a los RNAT (1,3%). Estos últimos tuvieron una incidencia similar a la encontrada en la literatura referida.

El defecto genital hipospadias y las alteraciones traumatológicas fueron relativamente frecuentes entre los defectos congénitos encontrando mayor proporción de estos defectos en el grupo PT. Ambas malformaciones están entre las más frecuentes en el grupo ECEMC.<sup>164</sup>

Aunque en la comparación entre PT y RNAT sólo se observaron malformaciones renales en el grupo RNAT, no podemos sacar conclusiones con este dato pues en el análisis del total de PT si se encuentra esta patología con un porcentaje similar.

Por otro lado, las malformaciones congénitas, sobretudo las mayores, pueden conllevar mayor morbilidad neonatal, más allá de la propia prematuridad de los PT, por ello, algunos estudios de PT las excluyen de sus análisis.<sup>75,152</sup> A pesar de que la mayoría fueron malformaciones sin riesgo vital y/o necesidad de ingreso cerca del 20% de las

malformaciones congénitas en PT precisaron ingreso por compromiso vital. En el grupo RNAT la proporción de malformaciones que precisaron ingreso fue similar. Lo que parece claro es que los PT son un grupo que supone un importante impacto en el número de malformaciones congénitas.

Otras patologías menos frecuentes como hemodinámica, neurológica y hematológica también se han encontrado en los PT.<sup>14,51,55,167,168</sup> El DAP muy común en los prematuros de < 32 semanas, también se encuentra en los PT aunque en menor proporción.<sup>14</sup> Al igual que en nuestro estudio, la HTP también se ha encontrado más frecuentemente en los PT que en los RNAT<sup>51,55</sup> y encontramos causa pulmonar en casi todas las HTP diagnosticadas en los PT (principalmente EMH y fuga aérea pulmonar). Otros problemas como la hipotensión sistémica se observó siempre en PT con patología de base.

Los problemas hematológicos, principalmente la anemia, también están aumentados en los PT.<sup>167</sup> En nuestro estudio parece que no sólo se puede asociar este hecho a la propia prematuridad ya que la mayoría fueron secundarias a isoimmunización y otras patologías como la transfusión feto-fetal, sepsis o intervenciones quirúrgicas.

Las alteraciones neurológicas en periodo neonatal como las crisis convulsivas, aunque pocos casos y siempre con patología basal, se observaron en los PT y no las encontramos en RNAT. En una revisión sistemática encontraron más crisis convulsivas en PT respecto a RNAT aunque sin diferencias significativas.<sup>55</sup> Sin embargo incluso en PT con bajo riesgo (sin complicaciones maternas y/o fetales, sin RPM y de parto único y espontáneo) se han observado más episodios de crisis convulsivas.<sup>169</sup>

Se ha observado en autopsias, que el cerebro del PT, puede desarrollar al igual que en edades gestacionales más precoces encefalopatía de la prematuridad con daño en sustancia gris y blanca. Además la severidad de otras patologías (como EMH, sepsis o ECN) aumentaría el grado de daño de la encefalopatía.<sup>82</sup> La incidencia real de hemorragia cerebral en PT es difícil de conocer ya que no se realiza rutinariamente ecografía craneal a todos los PT. En una revisión sistemática, la frecuencia de hemorragia de la matriz germinal-intraventricular en PT fue baja (0,41%), mayor a menor EG, sobre

todo grados leves (I-II) de la misma y superior a RNAT.<sup>55</sup> En las formas graves (III y IV) el porcentaje en PT fue bajo (0,01%) pero mayor que en RNAT (0,004%). McIntire y Leveno en un estudio de cohortes retrospectivo reportaron que la hemorragia de la matriz germinal-intraventricular grado I-II (Clasificación Papile) disminuyó con la EG desde 0,5% en PT de 34 SEG a 0,2% en PT 35 SEG, 0,06% en PT 36 SEG y 0,01% a las 39 SEG.<sup>28</sup> Los datos de leucomalacia en PT son escasos debido también a la falta de realización de ecografías craneales en este grupo de niños.<sup>168</sup> En un estudio sueco, sobre leucomalacia quística, se encontró un descenso desde el 1,6% en prematuros de 30 SEG hasta el 0,1% en prematuros de 34 SEG.<sup>170</sup> Es posible que la incidencia de la leucomalacia sea superior porque la ecografía cerebral puede no detectarla por tamaño insuficiente de los quistes y, más aún, por ser la forma más frecuente, la leucomalacia difusa o no quística.<sup>168</sup>

Aunque la realización de ecografía cerebral no fue universal en los PT de nuestro estudio si se realizó en casi el 40% y la incidencia de hemorragia cerebral, se mantuvo baja y con mayor frecuencia de formas leves (I-II). Los pocos casos de hemorragia grave o leucomalacia se asociaron a patologías graves (cardiopatía compleja, EMH con necesidad de VMI, transfusión feto-fetal con intervención quirúrgica posterior). En este estudio no se encontraron alteraciones en los RNAT en la ecografía cerebral aunque la frecuencia de realización de esta prueba en este grupo fue muy baja y seleccionada por criterio clínico, por lo que no son grupos comparables.

Aunque no descrito en la literatura revisada, encontramos varios síndromes de abstinencia por tóxicos maternos y fármacos en el grupo PT, no encontrados en los RNAT. Este dato era predecible debido a circunstancias ya descritas en PT como la mayor frecuencia de hábitos tóxicos maternos encontrada y las diversas patologías neonatales que aumentan la necesidad de analgesia farmacológica.

La insuficiencia renal aguda en los PT siempre se asoció en nuestro estudio a patología de base importante como intervención quirúrgica, patología pulmonar o cardíaca grave con hipotensión arterial o sepsis.

Debido a la inmadurez y patología asociadas, junto con el ingreso en el periodo neonatal, en los PT de este estudio se observaron, un mayor número de pruebas diagnósticas comparadas con los RNAT. Se ha analizado que el costo que supone la hospitalización tras el parto de un PT es más de 10 veces superior a un RNAT. Y los costos de servicios médicos tras el alta hospitalaria y durante el primer año de vida son tres veces más altos en PT.<sup>76</sup>

- **Mortalidad:**

Varios estudios epidemiológicos han demostrado que el índice de mortalidad infantil disminuye con el aumento de la EG al nacimiento hasta la 39-41 SEG. Se han reportado índices en prematuros moderados (32-33 SEG) de 16,2 por cada 1000 RN comparados con 7,1 en PT y 2,1 en RNAT de 39-41 SEG.<sup>64</sup> Según la revisión sistemática de Teune et al, los PT tienen mayor riesgo de muerte dentro del periodo neonatal (OR 5,9; IC 95% 5-6,9) y durante el primer año de vida (OR 3,7; IC 95% 2,9-4,6).<sup>55</sup> Los estudios de esta revisión fueron heterogéneos y la mayoría no excluían malformaciones congénitas. En el estudio de Young et al. la principal causa de mortalidad tanto en PT como RNAT fueron las malformaciones congénitas y excluyendo a estos sujetos la mortalidad siguió siendo superior en PT.<sup>66</sup> McIntire y Leveno<sup>28</sup> obtuvieron unos índices de mortalidad neonatal de 1,1‰, 1,5‰ y 0,5‰ para PT de 34, 35 y 36 SEG respectivamente, significativamente superiores al del grupo RNAT de 39 SEG (0,2‰), este estudio sólo incluyó recién nacidos de embarazo único controlado y sin malformaciones congénitas. En el estudio de Pulver et al<sup>171</sup> se observó que otro factor muy importante en la mortalidad era el peso al nacimiento de tal manera que los PT con BPEG tenían un riesgo 44 y 22 veces superior de mortalidad durante el primer mes y el primer año de vida respectivamente respecto a RNAT con PAEG. Por otro lado el estudio de MacBird et al<sup>75</sup>, que excluye embarazos múltiples, PRN < 1500g y malformaciones congénitas, encuentra una mortalidad en PT menor que muchos estudios (0,2‰ y 2,3‰ de mortalidad neonatal y desde los 29 días de vida hasta el año respectivamente) sin diferencias significativas con RNAT (0,1‰ y 1,5‰) en análisis crudo y con regresión logística multivariante. Los autores refieren que este estudio parece reflejar de manera más precisa que otros estudios los efectos la EG sobre la mortalidad y sugieren que el incremento de la mortalidad postneonatal sea debida al mayor riesgo de muerte súbita. Otros estudios han comparado en PT el efecto



de parto espontáneo o inducido por indicación médica encontrando mayor riesgo de muerte neonatal en los últimos.<sup>172,173</sup> Nuestro trabajo aporta datos similares a los estudios revisados que incluyen todos los PT, ya que la mortalidad neonatal e infantil han sido relativamente bajas (6‰ y 7‰ respectivamente) y en tres de los siete casos secundaria a malformaciones congénitas que fueron asociada a riesgo de exitus; con lo que si excluimos estas la mortalidad bajaría a 3‰ y 4‰. Un amplio estudio sin excluir a ningún PT en un hospital de Barcelona<sup>10</sup> entre 1992 y 2008, encontró una mortalidad neonatal similar (5‰). En el más reciente estudio español (2011-2016) del grupo SEN34-36 con varios hospitales este índice fue más bajo (2,8‰).<sup>11</sup> Dos explicaciones de ese descenso podrían ser el mejor manejo médico de los PT en las unidades de neonatología y la disminución de malformaciones debido a los cuidados gestacionales maternos o interrupciones del embarazo.

Todos los exitus ocurrieron en el periodo neonatal, excepto uno, y como apunta MacBird et al<sup>75</sup>, este caso fuera del periodo neonatal correspondió a una muerte súbita. También es llamativo, haciendo referencia al estudio de Pulver et al<sup>171</sup> que apunta al bajo peso al nacer como posible factor asociado a mortalidad, que tres exitus tuvieran como antecedente CIR, siendo este dato significativo y que la significación estadística entre la mortalidad y el PRN estuvo muy próxima. El síndrome de aspiración meconial con distrés respiratorio severo causó dos éxitus en PT, esta causa no es común en los PT siendo más frecuente en RNAT sin que parezca que la menor EG aumente la mortalidad en esta patología.<sup>174</sup>

En nuestro estudio la mortalidad infantil de los PT en el año elegido (2010) para el estudio de cohortes fue alta (15‰) y el doble que en el estudio global de los PT (7‰). Aunque la mortalidad de estos PT fue superior al grupo control de RNAT (7,5‰) no se obtuvo diferencia significativa (con y sin exclusión de malformaciones/metabopatías). La mortalidad de nuestro grupo control RNAT también fue más alta de lo esperado. Probablemente estos datos se deban a la variabilidad de la muestra y que coincidieron durante el periodo de estudio dos metabopatías (en los RNAT) y dos síndromes polimalformativos (en un PT y un RNAT) que explicarían esta elevada mortalidad. Es

probable que con una muestra mayor se podrían haber encontrado diferencias como indican algunas revisiones.<sup>50,55,137</sup>

#### ▪ Reingresos hospitalarios

Varios estudios hablan de un mayor número de reingresos hospitalarios en los primeros años de vida en los PT en comparación con los RNAT.<sup>74,75,137</sup> Estos estudios hay que analizarlos con detalle ya que algunos difieren en rango edad de reingreso, criterios de exclusión de pacientes y metodología de los estudios. McLaurin et al<sup>76</sup> en una población de 33-36 SEG (n 1683) y RNAT (n 33745), sin exclusiones, encontró en el primer grupo un mayor porcentaje de ingresos hospitalarios tras el alta durante en el primer año de vida (15,2% vs 7,9%). McBird et al<sup>75</sup> en una población de PT y RNAT sin malformaciones congénitas, gestaciones múltiples ni PRN < 1500 g, encontró una pequeña pero significativa diferencia (14,2% vs 11,8%, OR 1,11; IC 95% [1,01-1,23]) con más reingresos hospitalarios en PT durante el primer año de vida siendo además superiores las estancias de estas hospitalizaciones. Utilizó el sistema de pareamiento por puntaje de propensión para evitar sesgos por confusión de variables.<sup>75</sup> Boyle et al<sup>79</sup> encontraron más de dos ingresos desde el nacimiento hasta los 9 meses de edad y desde los 9 meses hasta los 5 años de edad en PT frente a RNAT de 39-41 SEG (2,9% y 4,9% vs 0,6% y 2,8%).

La proporción de reingresos hospitalarios en PT durante el primer año en nuestro estudio fue algo similar a ambos estudios citados (16,4%). Sin embargo, la probable razón por la que no encontramos diferencias entre PT y RNAT fue la proporción de reingresos hospitalarios en estos últimos (15,2%) superior a los dos estudios citados (7,9% y 11,8%).

Escobar et al<sup>175</sup> encontró más reingresos desde los 15 a 182 días de vida entre los PT (34 SEG (9,1%), 35 SEG (6,8%) y 36 SEG (7,3%) y RNAT de 38-40 SEG (4,4%) con riesgo significativo en PT de 36 SEG (OR 1,67 [1,23-2,25]), varones (1,24 [1,08-1,42]) y aquellos que habían precisado ventilación mecánica (2,04 [1,5-2,79]). En nuestro estudio también encontramos entre los PT más reingresos fuera del periodo neonatal hasta los dos años de vida en los PT de 36 SEG. Este hecho podría tener como explicación la menor

exposición a ambientes epidémicos (guardería) de los PT de menor EG por la mayor concienciación de los padres para evitar infecciones y por la administración de palivizumab a algunos PT de 34 semanas, ya que el principal motivo de reingreso son las infecciones respiratorias.

Aunque no se llegó a la significación estadística parece relevante que sí se encontró más reingresos fuera del periodo neonatal hasta los dos años de vida en PT respecto a RNAT, tanto en número de niños con algún reingreso, número de reingresos y estancia hospitalaria.

Los ingresos por bronquiolitis son más frecuentes en los neonatos prematuros de todas las edades gestacionales, como se demuestra en diversos estudios.<sup>76,137,176-178</sup> Incluso algún estudio ha identificado mayor riesgo de bronquitis (OR 1,24) , asma (OR 1,66), precisar esteroides inhalados (OR 1,66) e ingreso por problemas respiratorios en los dos primeros años de vida (OR 1,99) en pretérminos moderados (32-36 SEG) al compararlos con RNAT.<sup>179</sup> Durante el primer año de vida se ha publicado que prematuros de 33-36 SEG, tienen debido a infecciones respiratorias, mayor riesgo de ingreso en UCI, necesidad de intubación y VM y mayor duración de hospitalización que RNAT.<sup>177</sup> La bronquiolitis en nuestro estudio, efectivamente, fue la causa de reingreso más frecuente tanto en PT como RNAT pero sin encontrar diferencias entre ambos grupos tanto en periodo neonatal como fuera de éste hasta los dos años de vida. Los estudios citados en su mayoría son poblaciones de PT previas al año 2010 que es cuando han empezado a surgir preocupación y recomendaciones en el manejo de los PT en relación a la prevención de las infecciones respiratorias que podrían influir en la disminución de estas diferencias con los RNAT. También los criterios de ingreso de la bronquiolitis aunque habitualmente son similares pueden variar según la decisión del clínico.

La administración de anticuerpos monoclonales frente al virus respiratorio sincitial (palivizumab) para la prevención de la bronquiolitis en PT es controvertida y según las recomendaciones del grupo SEN34-36 cada unidad de neonatología debe valorar su administración según las recomendaciones nacionales u otras.<sup>118</sup> En los últimos años salvo morbilidad cardiológica asociada y/o displasia broncopulmonar, sólo los PT de 34

SEG con menos de diez semanas de edad al inicio de época epidémica y con hermano que asista a guardería/colegio, estarían dentro de las indicaciones según la SENEo.<sup>180,181</sup> En este estudio pocos PT cumplieron los criterios para recibir palivizumab por lo que su efecto en nuestros resultados no se ha podido valorar.

Los problemas digestivos como GEA y vómitos fueron el segundo motivo en frecuencia para el reingreso tanto en PT como en RNAT como ya se había documentado previamente.<sup>76</sup> Aunque si observamos en nuestra serie mayor porcentaje tanto de GEA como vómitos en el grupo PT respecto a RNAT esta no fue significativa.

La única diferencia significativa en motivo de reingreso en este trabajo fueron las crisis febriles. Aunque no parece relevante por el escaso número de casos y que no siempre una crisis convulsiva febril es motivo de ingreso, podría tener explicación ya que la prematuridad y uso de corticoides se ha relacionado con las crisis febriles de forma global.<sup>182</sup>

Existen publicaciones con recomendaciones para la prevención de reingresos en los PT donde, en general, aconsejan buen establecimiento de la alimentación antes del alta tras el nacimiento, revisión a las 24-48 horas tras el alta, inmunoprofilaxis adecuada según guías actualizadas, educación parenteral oral y escrita sobre ictericia, deshidratación, prevención de infecciones respiratorias, accidentes y muerte súbita.<sup>5</sup>

- **Alteración somatometría:**

El nacimiento pretérmino se asocia a un menor crecimiento en los primeros años de vida. En comparación con los RNAT, el riesgo de restricción del crecimiento es 2,5 veces más alto en RN prematuros moderados y tardíos. Hoy sabemos que el bajo peso al nacer y/o una ganancia rápida de peso en los periodos de lactancia/primer infancia, se han asociado con el síndrome metabólico en la edad adulta.<sup>183</sup> Por otra parte, la infranutrición durante periodos críticos al inicio de la vida tiene efectos irreversibles en el tamaño, la estructura y la función del SNC. Los niños con una ganancia de peso insuficiente en los primeros años de la vida, presentan un peor desarrollo cognitivo

evidenciado en tanto en grandes prematuros como en prematuros moderados y tardíos.<sup>184</sup>

Los estudios de crecimiento en PT son escasos y más aún los que abarcan hasta la edad escolar. Santos et al<sup>78</sup> encontraron mayor riesgo (2-3 veces) de déficit de peso, talla y relación peso-talla (<2DS) en PT de embarazo único de PAEG respecto control de RNAT hasta los dos años de vida. Lo más frecuentemente encontrado en PT fue la talla baja (8,2% y 7,2% al año y dos años de vida respectivamente) sin embargo la mayor diferencia con los RNAT se observó en el bajo peso. No obstante, observaron un crecimiento más rápido en el grupo PT. Las razones de estos hallazgos no están claros y se ha sugerido inmadurez gastrointestinal y alto índice de morbilidades como posibles causas.<sup>185</sup>

En una evaluación de disfunción en la alimentación a los tres, seis y 12 meses de edad en prematuros de 25-33 SEG y en PT se encontró mayor disfunción oromotora en los primeros a los tres (29% vs 17%) y a los 12 meses (7% vs 4%) y más rechazo de la alimentación a los 3 meses (33% vs 29%) en los prematuros de 25-33 SEG.<sup>186</sup> En ambos grupos mejoró la disfunción de la alimentación con el tiempo pero recomienda a los pediatras una vigilancia de la alimentación en estos niños. Aunque no hay grupo de RNAT para comparar llama la atención el porcentaje alto de disfunción en la alimentación a los 3 meses en los PT (17%) que podría influir en los problemas de crecimiento ulterior.

A los 3 y 5 años de edad Boyle et al<sup>79</sup> observaron menor peso y talla a menor EG aunque estas diferencias no fueron muy marcadas comparando PT y RNAT, además observaron una proporción superior no significativa de obesidad en el grupo PT. Otro estudio a los 4 años de edad obtuvo peso y talla similar entre PT y RNAT.<sup>187</sup> En nuestro estudio se han obtenido diferencias significativas a los 5 años en PT respecto a RNAT con menores medias de peso, talla e IMC. Sin embargo, con las variables peso, talla e IMC bajo (<p10) sólo se obtuvo diferencia con la talla baja en PT y estuvo asociada a CIR (BPEG) más que a la propia prematuridad.

Las sociedades científicas recomiendan un estrecho seguimiento del crecimiento en los PT promoviendo, si es posible, la lactancia materna exclusiva durante los 6 primeros meses de vida con pautas específicas, evaluaciones seriadas de la somatometría y suplementos de vitamina D y hierro.<sup>118</sup>

- **Consumo de recursos sanitarios/problemas médicos:**

Se ha analizado que el costo que supone la hospitalización tras el parto de un PT es más de 10 veces superior a un RNAT, además los costos de servicios médicos tras el alta hospitalaria y durante el primer año de vida son tres veces más altos en PT.<sup>76</sup> Sin embargo este estudio no hizo exclusión alguna de la población de PT. MacBird et al. encontraron en PT de embarazo único, > 1500 g al nacer y sin malformaciones un discreto mayor gasto sanitario tanto hospitalario (597\$ [IC 95% 528\$-666\$]) como ambulatorio (108\$ [IC 95% 58\$-158\$]) respecto a RNAT durante el primer año de vida.

Durante los primeros dos años de vida en nuestra serie se observó un mayor y significativo seguimiento médico especializado en el grupo PT. Es difícil valorar adecuadamente este hecho ya que la única consulta especializada significativamente superior en PT fue la consulta de neonatología. Gran parte de los PT fueron derivados tras el alta en la unidad de neonatología, para seguimiento por prematuridad y los RNAT no suelen requerir seguimiento salvo si hay alguna patología neonatal. La mayoría de los PT siguieron una evolución satisfactoria en neonatología siendo dados de alta los primeros meses y aunque se recomienda una vigilancia de los PT tras el alta al nacimiento<sup>118</sup>, estas revisiones pueden realizarse, salvo otro criterio, en las consultas de atención primaria. No tenemos datos de la patología o problemas que presentaron los PT en las consultas de neonatología.

En el polo opuesto, puede que la diferencia significativa de un mayor número de consultas especializadas de gastroenterología pediátrica en los dos primeros años de vida en el grupo RNAT este sesgada debido a que muchos PT con problemas digestivos o de otro tipo fueron seguidos y tratados en la consulta de neonatología, sin ser derivado a otros especialistas.

Pocos estudios analizan la atención sanitaria posterior al primer y segundo año. Una revisión apunta a que las dos áreas más afectadas a largo plazo son los problemas respiratorios y el neurodesarrollo.<sup>188</sup>

Boyle et al<sup>79</sup> publicaron más episodios de sibilancias a los 3 y 5 años de vida y más uso medicación asmática a los 5 años de vida en PT frente a RNAT de 39-41 SEG. En una revisión<sup>188</sup> también citan varios estudios con mayor riesgo de sibilancias en los primeros años de vida. Sin embargo en un amplio estudio<sup>189</sup> realizado en Suecia (n=622616) no se encontró más utilización de medicación asmática en adultos jóvenes (25-35 años) en el grupo de prematuros de 33 a 36 semanas. Otro estudio<sup>190</sup> sobre la función pulmonar encontró todos los parámetros de la espirometría más bajos en prematuros de 33-34 SEG a los 8-9 años de edad comparados con RNAT sin encontrar estas diferencias a los 14-17 años (con excepción del flujo forzado espiratorio 25-75%). En prematuros de 35-36 SEG no se encontraron diferencias a los 8-9 años ni a los 14-17 años. Los autores concluyen que la detención en la fase sacular del desarrollo en pulmonar podría tener un impacto negativo en la función pulmonar de los prematuros de 33-34 SEG.

En nuestro estudio se encontró hasta los cinco años de edad una mayor proporción de niños PT problemas médicos respiratorios (31,6%) principalmente episodios de sibilancias recurrentes y uso de medicación inhalada (asma infantil) en relación a los RNAT (18,6%). El alto uso de medicación inhalada entra dentro de lo esperado para la población pediátrica general<sup>191</sup>. El porcentaje asma y sibilancias varía en cada región pero se ha encontrado que hasta el 34-43% de los niños de 6-7 años ha tenido algún episodio de sibilancias en su vida.<sup>192</sup> Estos datos unidos a nuestros resultados orientan a un mayor riesgo de afectación pulmonar obstructiva (asma/sibilancias) hasta los cinco años de edad aunque puede que este riesgo disminuya o desaparezca en edades superiores.

El mayor seguimiento cardiológico en el grupo PT se explica por la mayor frecuencia de cardiopatías congénitas encontrada en este grupo.

Los padres catalogaron la salud de los PT a los cinco años como regular o mala en una proporción significativamente superior a los RNAT de 39-41 SEG y ,además, padecieron más frecuentemente al menos alguna enfermedad crónica.<sup>79</sup>

También la necesidad de intervención sobre el neurodesarrollo ha sido mayor en los PT con más necesidad de terapia de atención precoz, más necesidad de apoyo en la educación escolar y alteración del neurodesarrollo hasta los 7 años de vida.<sup>188</sup> Morse et al<sup>84</sup> observaron al comparar PT y RNAT sanos (embarazo único y estancia hospitalaria al nacimiento  $\leq 72$  horas) mayor riesgo en el grupo de PT de alteración del neurodesarrollo y mayor necesidad de educación especial durante la etapa preescolar. Además la evaluación de “no estar preparados para la etapa escolar” estuvo cerca de la significación el grupo PT. También se ha encontrado un coste superior de atención en los servicios de intervención precoz en prematuros de 32-36 SEG frente a RNAT (1578\$ vs 725\$) en los primeros tres años de vida.<sup>193</sup>

En nuestro estudio, el aspecto más llamativo en cuanto al seguimiento y preocupación paternal hasta los 5 años es el desarrollo neurológico. Aunque la mayoría de los PT no tuvieron necesidad de intervención y se presupone un neurodesarrollo normal, sí observamos una proporción superior de consultas especializadas en neurología pediátrica, rehabilitación neurológica y atención temprana, así como mayor preocupación parental en los PT. Esto no indica directamente un daño o problema neurológico irreversible y simplemente puede ser un retraso madurativo que mejore con el tiempo y/o intervención.

#### ▪ **Riesgo de déficit de neurodesarrollo**

En cuanto al neurodesarrollo de los PT los estudios apuntan a alteraciones motoras, cognitivas y comportamentales en los PT comparados con RNAT.<sup>4,54,87-90,194</sup> McGowan et al<sup>89</sup> realizaron una revisión sistemática de 10 estudios que evaluaron el desarrollo de los PT durante los primeros siete años de vida, la mayoría de ellos, en países desarrollados. Aunque la medición de las variables y la exclusión de algunos PT fueron dispares en estos estudios, se observaron más alteraciones de neurodesarrollo



(definidas como parálisis cerebral, retraso general del desarrollo, discapacidad intelectual o problemas del lenguaje) en comparación con RNAT. Otra revisión sistemática en PT con edades de evaluación entre los 2 y 36 años de edad, encontró un pequeño pero significativo incremento de resultados adversos cognitivos y educacionales e hizo mención a que estos niños podrían beneficiarse de un mayor seguimiento del neurodesarrollo y escolar.<sup>90</sup> Woythaler et al<sup>195</sup>, demostraron en un estudio a los 24 meses de edad usando una versión corta de la escala de Bayley, mayor retraso del desarrollo tanto mental como motor en grupo de PT respecto a RNAT, incluso controlando varios factores como género, crecimiento fetal, embarazo múltiples y nivel educacional materna. En los primeros años de vida la diferencia en el desarrollo entre PT y RNAT parece más notable pero a edades superiores no son tan marcadas y algunos estudios no han encontrado resultados concluyentes a los 8-11 años<sup>91</sup> y 4-15 años<sup>92</sup> entre ambos grupos. Este “catch up” en el desarrollo en los primeros años de vida podría indicar que algunas alteraciones encontradas son transitorias<sup>87</sup> e incluso que algunas habilidades mejoran al entrar en la escuela.<sup>196</sup> Por estas razones es importante catalogar a los PT como un grupo de riesgo del neurodesarrollo y evaluarlos periódicamente para poder detectar, vigilar y enviar a terapia precoz si es necesario.

Los cuestionarios de desarrollo ASQ para padres o cuidadores han sido empleados en multitud de poblaciones incluidas los PT<sup>87,117,197</sup> y parecen una herramienta válida, rápida y económica como método de screening de riesgo de neurodesarrollo en estos niños. Dada la frecuente falta de tiempo en la consulta pediátrica y las complejas herramientas “profesionales” para la evaluación del neurodesarrollo que puede retrasar o infradiagnosticar a niños en riesgo, el uso de ASQ parece una alternativa muy útil.<sup>114</sup>

A los 2 años de edad el ASQ parece ser adecuado para la evaluación del lenguaje en PT y RNAT comparado la escala Brunet-Lézine revisada.<sup>198</sup> En ese estudio se encontró mayor alteración del lenguaje y postural en PT aunque no en el desarrollo global y al igual que en nuestro estudio y otros<sup>87,152</sup>, el sexo masculino parece aumentar el riesgo de alteración de desarrollo.

Otro estudio realizado con ASQ en España con PT y RNAT a los 24 y 48 meses observó que tener alterados al menos dos dominios a los 24 meses se correlacionaba significativamente, especialmente en el grupo PT, con riesgo de retraso del desarrollo a los 48 meses. Además a los 24 meses sólo se encontraron niños con dos o más dominios alterados en el grupo PT.<sup>117</sup>

Demestre et al<sup>197</sup> publicaron un estudio con ASQ a los 4 años de edad y al igual que nuestro estudio, obtuvo menor puntuación media total y por dominios en PT respecto a RNAT pero sin diferencias significativas. Sí que detectó un mayor y significativo porcentaje de niños con riesgo déficit de neurodesarrollo en el grupo de PT (ASQ global  $\leq 251$  puntos). En nuestro estudio aunque la proporción de PT con riesgo de déficit de desarrollo frente a RNAT fue más del doble (7,9% frente a 3% respectivamente) no se encontró diferencia significativa. Probablemente sea necesaria una muestra más grande para encontrar significación o que estas diferencias tiendan a igualarse a los cinco años de edad.

Los dominios motores fueron los más alterados en ambos grupos pero se observaron más alteraciones en PT incluso con más de un dominio alterado en varios PT. Es interesante recalcar que Hornman et al<sup>196</sup> encontraron patrones de persistencia, aparición o desaparición de riesgo de déficit del DPM y parece que varían según edad, niño e intervención. Observaron patrones similares en RNAT y pretérminos moderados (32-35 semanas EG) entre los 4 y 5 años de edad, a diferencia de prematuros <32 semanas que tuvieron más problemas persistentes y emergentes. La diferencia significativa que se encontró a los cuatro años en prematuros moderados con peor ASQ global y dominio comunicación respecto a RNAT desapareció a los cinco años. Por otra parte si se observó un empeoramiento en dominios motores y mejoría en comunicación, apuntando que la combinación de menor actividad física en casa y el tiempo limitado de ejercicio en la escuela podría explicar estos problemas motores en prematuros tras la entrada en el colegio.

Al usar ASQ hay que reseñar que considerar el riesgo de déficit de DPM por dominios disminuye la sensibilidad y aumenta la especificidad, por ello que algunos autores optan,

como es este estudio, por utilizar la puntuación total. En efecto, en nuestro estudio se encontraron más niños con riesgo de déficit tomando el criterio de puntuación global alterada y además estos incluyeron a todos los niños con alteración en algún dominio lo que supondría *a priori* mayor sensibilidad con este criterio elegido.

Kerstjens et al<sup>199</sup> apuntan que además de la propia prematuridad y problemas médicos de los PT, las alteraciones en el desarrollo en estos niños están influenciados por otros factores. Dependiendo de la edad y del método de evaluación estos factores varían pero entre los más destacados están sexo varón, parto por cesárea, preeclampsia, CIR, gemelaridad, ingreso en UCIN, bajo nivel socioeconómico y ausencia de lactancia materna.<sup>199–204</sup> Como los criterios de ingreso en unidad de neonatología en PT varían según cada centro parece más adecuado optar por el ingreso en UCIN, que es menos variable, para analizar su influencia en riesgo de neurodesarrollo. McGowan<sup>205</sup> no encontró mayor riesgo entre niños PT ingresados o no en UCIN aunque Schonhaut<sup>204</sup> si vio el efecto en prematuros de 32-26 semanas de EG. Nuestro estudio no encontró asociación en este ítem ni con las principales patologías en periodo neonatal así como en ausencia de lactancia materna<sup>197,201</sup>, cesárea<sup>200</sup>, patología materna<sup>201</sup> en el embarazo o gemelaridad<sup>202</sup> como indican otros estudios en PT menores de 5 años. Aún así, estos mismos estudios no encuentran siempre hallazgos iguales entre sí y esas variables no influyen, aparentemente, en el DPM de manera consistente.

Además en nuestro estudio se observó hipoglucemia e hiperbilirrubinemia en el periodo neonatal en algunos niños con riesgo de déficit del DPM aunque tampoco se asociaron significativamente a este riesgo como indican otros estudios.<sup>152,206</sup> Sí que encontramos dos variables que apunta a un peor neurodesarrollo a los 5 años de edad que fueron ser varón y ,sobretudo, antecedente de CIR que aumentaría el riesgo que tienen los niños PT. Estas dos variables son frecuentemente encontradas en varios estudios como factor asociado aunque algunos usan la variable bajo peso para la edad gestacional que podría ser el equivalente posnatal al CIR.<sup>115,199,203,204,207</sup> El antecedente de CIR tienen una explicación clara de su implicación con la alteración del neurodesarrollo, el compromiso de flujo al feto al igual que afecta al crecimiento podría tener repercusión en el desarrollo cerebral intraútero y ulterior. Por el contrario, el hallazgo frecuente de mayor

retraso del desarrollo en sexo masculino no tiene una explicación clara.<sup>87</sup> Estas diferencias entre niños y niñas podría ser simplemente la propia maduración fisiológica y algunos autores proponen incluso usar diferentes medidas de evaluación en niños y niñas.<sup>208</sup>

Para explicar las alteraciones en el neurodesarrollo de los PT se ha postulado una interacción multifactorial en la que la estructura y función de un sistema nervioso inmaduro, un medio intrauterino adverso en embarazos acortados por cuadros maternos o fetales y las complicaciones de un nacimiento prematuro, probablemente contribuyan a las discapacidades madurativas, de conducta, educacionales y sociales descritas en los PT.<sup>84-86</sup>

Es posible que en su mayoría sean alteraciones sutiles y que, al igual que en edades menores, con una simple vigilancia sin intervención desaparezcan. Pero parece adecuado detectarlas con este simple cuestionario para estar atentos en este grupo de riesgo como indica el grupo especializado de la Sociedad Española de Neonatología (SEN34-36).<sup>118</sup> Este grupo recomienda 2 evaluaciones a los 2 y 4-5 años. Los 4-5 años serían el último peldaño para la detección de los problemas del neurodesarrollo susceptible del beneficio de una terapia.



## 9. Limitaciones de la investigación

La parte descriptiva del estudio está realizada de forma retrospectiva con sus propias limitaciones.

Durante el periodo de estudio retrospectivo (5 años) la variación de protocolos y personal médico pudo alterar algún tratamiento pre-postnatal, petición de pruebas complementarias, necesidad de intervención temprana y/o seguimiento en la consulta de neonatología en los PT entre otras.

Aunque los criterios de ingreso por bronquiolitis y otras causas suelen ser homogéneas, la variación entre profesionales y otras circunstancias (manejo de los padres, accesibilidad a centros de atención primaria,...) pueden condicionar estos criterios.

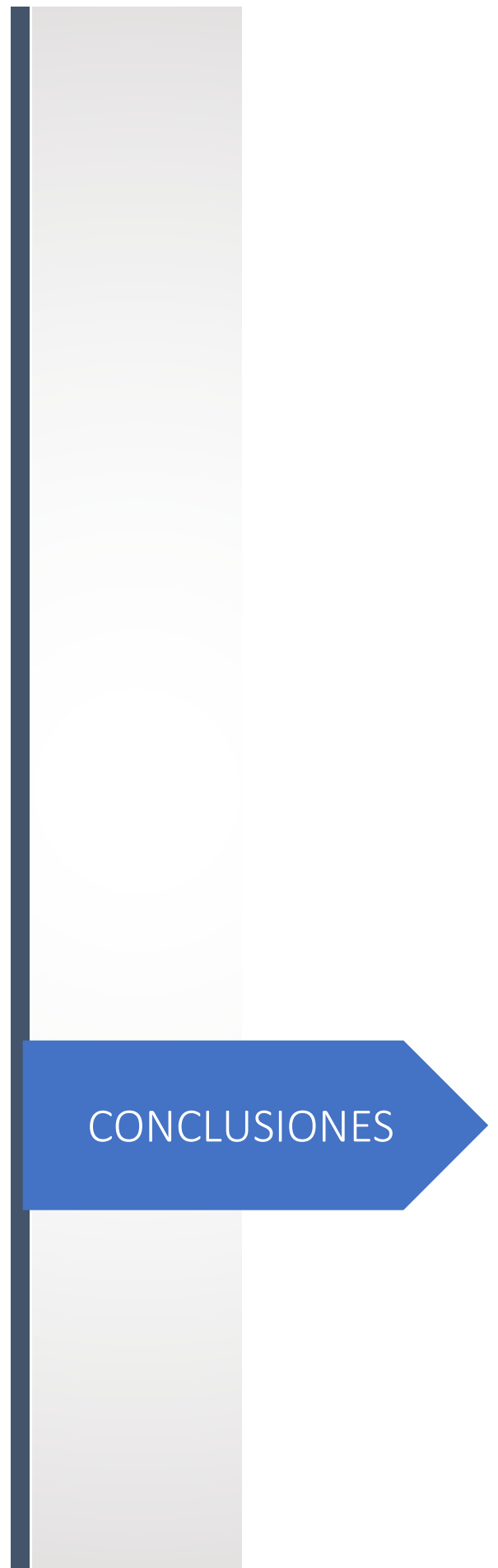
Aunque se presumen escasos, los reingresos tras el alta hospitalaria que no ocurrieran en el hospital del estudio y que no estuvieran recogidos en la historia clínica no se pudieron analizar.

La infraestructura del hospital de estudio para el manejo de los recién nacidos puede hacer variar ciertos ingresos con respecto a otro hospital. La existencia de la unidad de observación del recién nacido (UORN) es una zona donde neonatos que precisan vigilancia sin criterios de ingreso permanecen hasta 24 horas. Esto no se consideró ingreso neonatal si eran dados de alta a la planta de maternidad. En otros hospitales que no dispongan de este tipo de unidades, los PT podrían ser ingresados en la unidad de neonatología.

La evaluación a los 5 años del riesgo del neurodesarrollo, somatometría y problemas médicos se hizo de manera prospectiva aunque se obtuvo una participación más baja de lo esperada de los padres/tutores que respondieron el cuestionario para padres ASQ3 y los demás datos requeridos.

El cuestionario para evaluación del riesgo de neurodesarrollo ASQ3 aunque ha sido empleado y validado en varios países con buenos resultados aún no ha sido validado en España a nivel nacional.

El cuestionario ASQ3, aunque trata de ser objetivo con preguntas directas y simples, es respondido por los padres/tutores de los niños lo que no garantiza la total fiabilidad. Además podría suponer un sesgo que sólo hubieran respondido los padres que estuvieran preocupados por algún problema de desarrollo de sus hijos. Por otro lado, no está recogida en todos los niños la posible terapia en los centros de atención temprana que podría influir en el desarrollo.







## 10. Conclusiones

- Los PT suponen un porcentaje elevado dentro del total de los recién nacidos antes de las 37 SEG (grupo de todos los prematuros) llegando hasta cerca del 70% y más del 7% respecto a todos los recién nacidos. Además los PT contribuyen de forma importante a la morbimortalidad neonatal (Hipótesis alternativa H1) estando la morbilidad relacionada principalmente con inmadurez (problemas metabólicos, respiratorios y de alimentación) y la mortalidad asociada con crecimiento intrauterino retardado y malformaciones congénitas.
- Los PT tienen morbilidad neonatal superior a los RNAT siendo los ingresos y la frecuencia de patología muy superiores en PT (Hipótesis alternativa H1). Fuera del periodo neonatal aunque se observó mayor frecuencia de ingresos, ratio y estancia hospitalaria en grupo PT, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. (Hipótesis nula H0). Las causas de los ingresos fuera del periodo neonatal fueron similares en ambos grupos siendo la bronquiolitis la causa más frecuente de ingreso.
- La mortalidad hasta los 2 años de vida fue siempre superior en los PT (con y sin exclusión de malformaciones/metabolopatías) al grupo control de RNAT aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. (Hipótesis nula H0).
- Los PT tienen similar riesgo de déficit de DPM que los RNAT a los 5 años de edad. (Hipótesis nula H0). Aunque presentan menor puntuación total y en todos dominios en ASQ3 y hay más niños categorizados como riesgo de déficit DPM en el grupo PT, no se observaron diferencias significativas. Factores como el crecimiento intrauterino retardado y el sexo masculino influye negativamente en el riesgo de DPM.
- Los PT tienen más alteraciones somatométricas a los 5 años (Hipótesis alternativa H1). Se han obtenido diferencias significativas somatométricas a los cinco años en PT respecto a RNAT con menores medias de peso, talla e IMC. Sin embargo, con las

variables peso, talla e IMC bajo <p10 , sólo se obtuvo diferencia con la talla baja en PT y estuvo asociada a al crecimiento intrauterino retardado (bajo peso para la edad gestacional) más que a la propia prematuridad.

- Los PT tienen más problemas de salud y necesidad de intervención médica que los RNAT hasta los 5 años de vida (Hipótesis alternativa H1). Durante los primeros dos años de vida se observó un mayor y significativo seguimiento médico especializado en el grupo PT a expensas de la consulta de neonatología. Hasta los 5 años los principales problemas en PT fueron respiratorios (asma infantil/uso de medicación inhalada) y seguimiento/intervención neurológica.

# 11. Índice de gráficos y tablas

## 11. 1. Gráficos:

### ▪ Introducción:

- Gráfico 1. Definición de prematuro tardío.
- Gráfico 2. Índice de partos prematuros en EEUU de 2014 a 2016.
- Gráfico 3. Distribución de grupos de edad gestacional por (a) partos únicos, (b) partos múltiples y (c) contribución de partos múltiples al número total de nacimientos en países Europeos, Norte-América y Japón en 2010.
- Gráfico 4. Índice de mortalidad infantil en EEUU en 2010 y 2013 por grupos de edad gestacional.
- Gráfico 5. Proporción de muertes infantiles en EEUU (2013) y 23 países europeos (2010).
- Gráfico 6. Cambios de volumen y maduración cerebral con el incremento de la edad gestacional.

### ▪ Resultados:

- Gráfico 7. Recién nacidos 2008-2012 por edad gestacional.
- Gráfico 8. Prematuros nacidos entre 2008-2012 (total prematuros y subgrupo PT)
- Gráfico 9. Porcentaje de PT por SEG.
- Gráfico 10. Porcentaje de PT por mes de nacimiento.
- Gráfico 11. Porcentaje de PT según sexo.
- Gráfico 12. Distribución de madres de los PT y su edad al parto (años).
- Gráfico 13. Porcentaje de paridad materna de los PT.
- Gráfico 14. Patología de las madres de los PT
- Gráfico 15. PT con patología fetal
- Gráfico 16. Inicio de parto en los PT y causas de parto inducido/cesárea programada.
- Gráfico 17. Tipo de parto de los PT.
- Gráfico 18. RCP en los PT.

- Gráfico 19. Valores del test de Apgar al minuto y cinco minutos.
- Gráfico 20. Ingresos de los PT en la unidad de neonatología y momento de ingreso.
- Gráfico 21. Principales motivos de ingreso en neonatología.
- Gráfico 22.: Estancia global en unidad de neonatología (en días) de PT.
- Gráfico 23: Estancia en UCIN (en días) de PT.
- Gráfico 24. Estancia hospitalaria (días) de todos PT por EG en semanas.
- Gráfico 25. Morbilidad neonatal en PT.
- Gráfico 26. Morbilidad neonatal de PT ingresados (subgrupos PT 34 y 35-36 SEG).
- Gráfico 27. Pruebas diagnósticas más frecuentes realizadas en PT.
- Gráfico 28. Pruebas diagnósticas más frecuentes realizadas en PT ingresados.
- Gráfico 29. Tratamientos más frecuentes en PT.
- Gráfico 30. Tratamientos más frecuentes en PT ingresados.
- Gráfico 31. Paridad de madres PT y RNAT.
- Gráfico 32. Partos espontáneos e inducidos en PT y RNAT.
- Gráfico 33. Modalidad de partos en PT y RNAT.
- Gráfico 34. RCP en paritorio de PT y RNAT.
- Gráfico 35. Somatometría al nacimiento en PT y RNAT.
- Gráfico 36. Momento de ingreso en PT y RNAT en periodo neonatal.
- Gráfico 37. Motivo de ingreso en periodo neonatal en todos PT y RNAT.
- Gráfico 38. Días de estancia hospitalaria en todos PT y RNAT.
- Gráfico 39. Días de estancia en unidad de neonatología en PT y RNAT ingresados.
- Gráfico 40. Patología en periodo neonatal de PT y RNAT.
- Gráfico 41. Ingresos fuera del periodo neonatal hasta el año de edad.
- Gráfico 42. Ingresos fuera del periodo neonatal hasta los dos años de edad.
- Gráfica 43. Principales motivo de ingresos fuera del periodo neonatal hasta los 2 años de edad en todos PT y RNAT.
- Gráfico 44. Distribución de los principales motivos de ingreso en PT y RNAT fuera del periodo neonatal hasta los dos años.
- Gráfico 45. Distribución de porcentajes de puntuación total ASQ3 en ambos grupos.

- Gráfico 46. Peso (kg) a los cinco años de PT y RNAT.
- Gráfico 47. Talla (cm) a los cinco años de PT y RNAT.
- Gráfico 48. Índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>) a los cinco años de PT y RNAT.

## 11.2. Tablas:

### ▪ Introducción:

- Tabla 1. Complicaciones, etiología y prevención/manejo de PT tras el nacimiento.
- Tabla 2. Reingresos de PT frente a RNAT en diferentes periodos pediátricos hasta la adolescencia.
- Tabla 3. Pruebas de screening de desarrollo infantil en castellano más utilizadas.

### ▪ Resultados

- Tabla 4. RN, prematuros y PT por años.
- Tabla 5. Peso al nacimiento de PT totales y por SEG
- Tabla 6. Tipo de peso al nacimiento de PT totales y por SEG
- Tabla 7. Distribución de tipo de peso por sexo en los PT.
- Tabla 8. Frotis vaginal materno.
- Tabla 9. Profilaxis antibiótica intraparto.
- Tabla 10. PAI de acuerdo al resultado de FVM.
- Tabla 11. Tipo de parto según EG.
- Tabla 12: Valor del test de Apgar al minuto y cinco minutos.
- Tabla 13. Ingresos totales por EG.
- Tabla 14. Ingresos en UCIN por EG.
- Tabla 15: comparación de la estancia según EG.
- Tabla 16. Morbilidad desglosada de PT en periodo neonatal.
- Tabla 17. Morbilidad en periodo neonatal en PT de 34 semanas frente a PT 35-36 SEG.
- Tabla 18. Morbilidad neonatal en PT 34 SEG con PRN < 2200 y ≥ 2200 g.
- Tabla 19. Morbilidad neonatal en PT 35-36 SEG con PRN < 2200 y ≥ 2200 g.

- Tabla 20. Morbilidad y tratamiento neonatal en PT 34 SEG con corticoterapia antenatal completa y sin ella.
- Tabla 21. Morbilidad y tratamiento neonatal en PT 35 SEG con corticoterapia antenatal completa y sin ella.
- Tabla 22. Morbilidad y tratamiento neonatal en PT 36 SEG con corticoterapia antenatal completa y sin ella.
- Tabla 23. Pruebas diagnósticas realizadas PT 34 SEG frente a PT 35-36 SEG.
- Tabla 24. Tratamientos principales en PT 34 SEG frente PT 35-36 SEG.
- Tabla 25. Exitus de los PT.
- Tabla 26. Ingresos de PT fuera del periodo neonatal hasta los dos años de vida.
- Tabla 27. Asociación entre factores neonatales y reingresos fuera del periodo neonatal.
- Tabla 28. Regresión logística multivariante de variables neonatales significativas de riesgo en ingresos fuera del periodo neonatal.
- Tabla 29. Comparativa de patologías maternas durante embarazo en PT y RNAT.
- Tabla 30. Comparativa de patologías fetales en PT y RNAT.
- Tabla 31. Distribución de tipos de peso al nacimiento en PT y RNAT.
- Tabla 32. Patologías en periodo neonatal de PT y RNAT.
- Tabla 33. Principales enfermedades específicas por patologías neonatales en PT y RNAT.
- Tabla 34. Pruebas diagnósticas en periodo neonatal en PT y RNAT.
- Tabla 35. Tratamientos realizados en periodo neonatal en PT y RNAT.
- Tabla 36. Éxitus en PT.
- Tabla 37. Éxitus en RNAT.
- Tabla 38. Asociación entre factores neonatales y reingresos fuera del periodo neonatal.
- Tabla 39. Regresión logística multivariante para reingreso fuera del periodo neonatal hasta los 2 años de vida.
- Tabla 40. Principales motivos de ingreso en PT y RNAT.
- Tabla 41. Principales consultas de seguimiento especializada hasta los 2 años en PT y RNAT.

- Tabla 42. Características de PT que respondieron y no el cuestionario ASQ3.
- Tabla 43. Características de RNAT que respondieron y no el cuestionario ASQ3.
- Tabla 44. Características de los niños con ASQ3 completado.
- Tabla 45. Dominios y puntuación total de ASQ3 en PT y RNAT.
- Tabla 46. Alteración de dominios y puntuación total ASQ3 en niños con riesgo de déficit del DPM.
- Tabla 47. Regresión logística univariante y multivariante de posibles factores de asociados para riesgo de alteración de desarrollo con ASQ3.
- Tabla 48. Niños con somatometría <p10 a los cinco años de edad.
- Tabla 49. Problemas de subjetivos de desarrollo y salud de los niños respondido por sus padres.
- Tabla 50. Seguimiento especializado y problemas de salud en PT y RNAT hasta los cinco años de edad.







BIBLIOGRAFÍA



## 12. Bibliografía

1. Raju TNK, 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):1207-1214.2
2. Eagle WA, Tomashek KM, Wallman C. "Late preterm" infants: a population at risk. *Pediatrics*. 2007;120(6):1390-1401.
3. 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.
4. Kugelman A, Colin AA. Late Preterm Infants: Near Term But Still in a Critical Developmental Time Period. *Pediatrics*. 2013;132(4):741-751.
5. Williams JE, Pugh Y. The Late Preterm: A Population at Risk. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2018;30(4):431-443.
6. Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birth-weight and gestational age in the 1990s. *Semin Neonatol*. 2000; 2(5):89-106.
7. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S, et al. Births: final data for 2006. *Natl Vital Stat Rep*. 2007;56(6):1-103.
8. Martin JA, Osterman MJK. Describing the Increase in Preterm Births in the United States, 2014-2016. *NCHS Data Brief*. 2018;(312):1-8.
9. Granese R, Gitto E, D'Angelo G, Falsaperla R, Corsello G, Amadore D, et al. Preterm birth: Seven-year retrospective study in a single centre population. *Ital J Pediatr*. 2019;45(1):1-6.
10. Demestre Guasch X, Raspall Torrent F, Martínez-Nadal S, Vila Cerén C, Elizari Saco MJ, Sala Castellví P. Prematuros tardíos: una población de riesgo infravalorada. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71(4):291-298.
11. García-Reymundo M, Demestre X, Calvo MJ, Ginovart G, Jiménez A, Hurtado JA. Prematuro tardío en España: experiencia del Grupo SEN34-36. *An Pediatr (Barc)*. 2018;88(5):246-252.
12. Davidoff MJ, Dias T, Damus K, Russell R, Bettgowda VR, Dolan S, et al. Changes in the gestational age distribution among U.S singleton births: impact on rates of late preterm birth, 1992 to 2002. *Semin Perinatol*. 2006;30(1):8-15.
13. Bulut C, Güsoy T, Ovalı F. Short-term outcomes and mortality of late preterm infants. *Balk Med J*. 2016;33(2):198-203.
14. Loftin RW, Habli M, Snyder CC, Cormier CM, Lewis DF, Defranco EA. Late preterm birth. *Rev Obs Gynecol*. 2010;3(1):10-19.
15. Santos GH, Martins Mda G, Sousa Mda S, Batalha Sde J. Impact of maternal age on perinatal outcomes and mode of delivery. *Rev Bras Ginecol Obs*. 2009;31(7):329-334.
16. Lu L, Qu Y, Tang J, Chen D, Mu D. Risk factors associated with late preterm births in the underdeveloped region of China: A cohort study and systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015;54(6):647-653.

17. Gilbert W, Jandial D, Field N, Bigelow P, Danielsen B. Birth outcomes in teenage pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004;16(5):265-270.
18. Holland MG, Refuerzo JS, Ramin SM, Saade GR, Blackwell SC. Late preterm birth: how often is it avoidable? *Am J Obs Gynecol.* 2009;201(4):404.e1-4.
19. Dunietz GL, Holzman C, Mckane P, Li C, Boulet SL, Todem D, et al. Assisted reproductive technology and the risk of preterm birth among primiparas. *Fertil Steril.* 2016;103(4):974-979
20. Kushnir VA, Barad DH, Albertini DF, Darmon SK, Gleicher N. Systematic review of worldwide trends in assisted reproductive technology 2004-2013. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017;15(1):1-9.
21. Delnord M, Zeitlin J. Epidemiology of late preterm and early term births – An international perspective. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019;24(1):3-10.
22. Siesto Murias P, Martín Armentia S, García-Cruces Méndez J, López-Menéndez Arqueros M, Garmendia Leiza JR, Alberola López S, et al. Evolución temporal de los partos múltiples en Castilla y León durante 13 años. *An Pediatría.* 2019;90(6):386-392.
23. Rode L, Tabor A. Prevention of preterm delivery in twin pregnancy. *Best Pr Res Clin Obs Gynaecol.* 2014;28(2):273-283.
24. Swanson JR, Sinkin RA. Early Births and Congenital Birth Defects: A Complex Interaction. *Clin Perinatol.* 2013;40(4):629-644.
25. Martin JA, Kirmeyer S, Osterman M, Shepherd RA. Born a bit too early: recent trends in late preterm births. *NCHS Data Brief.* 2009;24:1-8.
26. McKinnon B, Yang S, Kramer MS, Bushnik T, Sheppard AJ, Kaufman JS. Comparison of black-white disparities in preterm birth between Canada and the United States. *CMAJ.* 2016;188(1):13-14.
27. Selo-Ojeme DO, Tewari R. Late preterm (32-36 weeks) birth in a North London hospital. *J Obs Gynaecol.* 2006;26(7):624-626.
28. McIntire DD, Leveno KJ. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with birth at term. *Obs Gynecol.* 2008;111(1):35-41.
29. Zhang XR, Zeng CM, Liu J. Risk factors for preterm birth and complications in 287 late preterm infants. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2011;13(3):177-180.
30. Gyamfi-Bannerman C. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Consult Series #44: Management of bleeding in the late preterm period. *Am J Obs Gynecol.* 2018;218(1):B2-B8.
31. Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Nannini A, Weiss J, et al. Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk. *Pediatrics.* 2008;121(2):e223-e232.
32. Yoder BA, Gordon MC, Barth WH. Late-Preterm Birth. *Obstet Gynecol.* 2008;111(4):814-822.
33. Roberts CL, Ford JB, Algert CS, Antonsen S, Chalmers J, Cnattingius S, et al. Population-based trends in pregnancy hypertension and pre-eclampsia: An international comparative study. *BMJ Open.* 2011;1(1):1-9.
34. Chappell LC, Brocklehurst P, Green ME, Hunter R, Hardy P, Juszcak E, et al. Planned early delivery or expectant management for late preterm pre-eclampsia (PHOENIX): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10204):1181-1190.

35. Feria PR, Delgado AP, González MR, Losada A. Complicaciones a corto plazo de los recién nacidos pretérmino tardíos. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75(3):169-174.
36. Domanski G, Lange AE, Ittermann T, Allenberg H, Spoo RA, Zygmunt M, et al. Evaluation of neonatal and maternal morbidity in mothers with gestational diabetes: a population-based study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):367.
37. Monari F, Parazzini F, Cetin I, Ballarini M, Facchinetti F. Iatrogenic late preterm birth: when is it recommended? A Delphi survey promoted by the Italian Society of Perinatal Medicine. *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol*. 2019;240:23-28.
38. Lee VR, Pilliod RA, Frias AE, Rasanen JP, Shaffer BL, Caughey AB. When is the optimal time to deliver late preterm IUGR fetuses with abnormal umbilical artery Dopplers? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;26(5):690-695.
39. Raju TNK. Moderately Preterm, Late Preterm and Early Term Infants: Research Needs. *Clin Perinatol*. 2013;40(4):1-8.
40. Spong CY, Mercer BM, D'Alton M, Kilpatrick S, Blackwell S, Saade G. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obs Gynecol*. 2011;118(2 pt 1):323-333.
41. ACOG Committee Opinion No. 764 Summary: Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries. *Obstet Gynecol*. 2019;133(2):400-403.
42. Richards JL, Kramer MS, Deb-rinker P, Mortensen L, Gissler M, Morken Nh, et al. Temporal Trends in Late Preterm and Early Term Birth Rates in 6 High-Income Countries in North America and Europe and Association With Clinician-Initiated Obstetric Interventions. *JAMA*. 2016;316(4):410-419.
43. Morisaki N, Zhang X, Ganchimeg T, Vogel JP, Souza JPD, Cecatti JG, et al. Provider-initiated delivery, late preterm birth and perinatal mortality: A secondary analysis of the WHO multicountry survey on maternal and newborn health. *BMJ Glob Heal*. 2017;2(2):1-8.
44. Sargent J, Caughey AB. Vaginal Birth After Cesarean Trends: Which Way Is the Pendulum Swinging? *Obs Gynecol Clin North Am*. 2017;44(4):655-666.
45. Yasseen Iii AS, Bassil K, Sprague A, Urquia M, Maguire JL. Late preterm birth and previous cesarean section: a population-based cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(14):2400-2407.
46. Ryan GA, Nicholson SM, Morrison JJ. Vaginal birth after caesarean section: Current status and where to from here? *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol*. 2018;224:52-57.
47. Lagae D, Schuler-Barazzoni M, Ungarelli-McEvoy C, Stadelmann Diaw C, Roth-Kleiner M. Respiratory distress in newborn infants in Western Switzerland. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;21:1-8
48. Meloni A, Antonelli A, Deiana S, Rocca A, Atzei A, Paoletti AM, Melis GB. Late preterm: obstetric management. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23 suppl(3):113-115.
49. Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm births and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2006;19:773-782.
50. Sharma D, Padmavathi IV, Tabatabaii SA, Farahbakhsh N. Late preterm: a new high risk group in neonatology. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;1:1-14.

51. Carlos L, Júnior M, Passini R, Rodrigues I, Rosa M. Late prematurity: a systematic review. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(3):221-231.
52. van der Ham DP, Vijgen SMC, Nijhuis JG, van Beek JJ, Opmeer BC, Mulder ALM, et al. Induction of labor versus expectant management in women with preterm prelabor rupture of membranes between 34 and 37 weeks: A randomized controlled trial. *PLoS Med*. 2012;9(4):e1001208.
53. William A. Engle M. Neonatos prematuros tardíos: Definición, inmadurez fisiológica y metabólica, evolución. *NewReviews en español*. 2009;Núm 4:1-7.
54. Stewart DL, Barfield WD, Committee on fetus and newborn. Updates on an At-Risk Population: Late-Preterm and Early-Term Infants. *Pediatrics*. 2019;144(5):1-10.
55. Teune MJ, Bakhuizen S, Bannerman CG, Opmeer BC, van Kaam AH, Van Wassenaer AG, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obs Gynecol*. 2011;205(4):374.e1-374.e9.
56. Joshi S, Kotecha S. Lung growth and development. *Early Hum Dev*. 2007;83(12):789-794.
57. Kotecha SJ, Dunstan FD, Kotecha S. Long term respiratory outcomes of late preterm-born infants. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17(2):77-81.
58. Laptook A, Jackson GL. Cold stress and hypoglycemia in the late preterm ("near-term") infant: impact on nursery of admission. *Semin Perinatol*. 2006;30(1):24-27.
59. Horgan MJ. Management of the Late Preterm Infant Not Quite Ready for Prime Time. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(2):439-451.
60. Darcy AE. Complications of the late preterm infant. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2009;23(1):78-86.
61. Wallenstein MB. Jaundice and Kernicterus in the Moderately Preterm Infant. *Clin Perinatol*. 2013;40(4):679-688.
62. 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.
63. Adamkin DH. Feeding problems in the late preterm infant. *Clin Perinatol*. 2006;33(4):831-837.
64. Shapiro-Mendoza CK, Lackritz EM. Epidemiology of late and moderate preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17(3):120-125.
65. Matthews TJ, MacDorman MF, Thoma ME. Infant Mortality Statistics From the 2013 Period Linked Birth/Infant Death Data Set. *Natl Vital Stat Rep*. 2015;64(9):1-30.
66. Young PC, Glasgow TS, Li X, Guest-Warnick G, and Stoddard G. Mortality of Late-Preterm (Near-Term) Newborns in Utah. *Pediatrics*. 2007;119(3):e659-e665.
67. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Gestational age at birth and mortality from infancy into mid-adulthood: a national cohort study. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2019;3(6):408-417.
68. MacDorman MF, Munson ML, Kirmeyer S. Fetal and perinatal mortality, United States, 2004. *Natl Vital Stat Rep*. 2007;56:1-19.
69. Joseph KS, Demissie K, Kramer MS. Obstetric intervention, stillbirth, and preterm birth. *Semin Perinatol*. 2002;26:250-259.

70. Ananth CV, Joseph KS, Demissie K, Vintzileos AM. Trends in Twin preterm birth subtypes in the United States, 1989 through 2000: impact on perinatal mortality. *Am J Obs Gynecol.* 2005;193(3):1076-1082.
71. Joseph KS, Marcoux S, Ohlsson A, Liu S, Kramer MS, Wen SW, et al. Changes in stillbirth and infant mortality associated with increases in preterm birth among twins. *Pediatrics.* 2001;108:1055-1061.
72. Ananth CV, Gyamfi C Jain L. Characterizing risk profiles of infants who are delivered at late preterm gestations: does it matter? *Am J Obs Gynecol.* 2008;199(4):329-331.
73. Mathews TJ, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2005 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep. Natl Vital Stat Rep.* 2008;57(2):1-31.
74. Kuzniewicz MW, Parker S, Schnake-mahl A, Escobar GJ. Hospital Readmissions and Emergency Department Visits in Moderate Preterm, Late Preterm, and Early Term Infants. *Clin Perinatol.* 2013;40(4):753-775.
75. MacBird T, Bronstein JM, Hall RW, Lowery CL, Nugent R, Mays GP, et al. Late Preterm Infants: Birth Outcomes and Health Care Utilization in the First Year. *Pediatrics.* 2010;126(2):e311-319.
76. 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 live. *Pediatrics.* 2009;123(2):653-659.
77. Isayama T, Lewis-Mikhael AM, O'Reilly D, Beyene J, McDonald SD. Health services use by late preterm and term infants from infancy to adulthood: A meta-analysis. *Pediatrics.* 2017;140(1):1-20.
78. Santos IS, Matijasevich A, Domingues MR, Barros AJ, Victora CG, Barros FC. Late preterm birth is a risk factor for growth faltering in early childhood: a cohort study. *BMC Pediatr.* 2009;9:71.
79. Boyle EM, Poulsen G, Field DJ, Kurinczuk JJ, Wolke D, Alfirevic Z, et al. Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: Population based cohort study. *BMJ.* 2012;344(7848):1-14.
80. Mahoney AD. Respiratory Disorders in Moderately Preterm, Late Preterm, and Early Term Infants. *Clin Perinatol.* 2013;40(4):665-678.
81. Kinney HC. The near-term (late preterm) human brain and risk for periventricular leukomalacia: a review. *Semin Perinatol.* 2006;30(2):81-88.
82. 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):707-722.
83. Kapellou O, Counsell SJ, Kennea N, Dyet L, Saeed N, Stark J, et al. Abnormal cortical development after premature birth shown by altered allometric scaling of brain growth. *PLoS Med.* 2006;3(8):1382-1390.
84. Morse SB, Hao Zheng H, Tang Y Roth J. Early School-Age Outcomes of Late Preterm Infants. *Pediatr Neonatol.* 2009;123(4):e622-629.
85. Lindstrom K, Winbladh B, Haglund B, Hjern A. Preterm infants as young adults a Swedish national cohort study. *Pediatrics.* 2007;120(1):70-77.



86. 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;9:655-660.
87. Schonhaut L, Armijo I, Perez M. Gestational Age and Developmental Risk in Moderately and Late Preterm and Early Term Infants. *Pediatrics*. 2015;135(4):e835-e841.
88. Talge 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. *Pediatrics*. 2010;126(6):1124-1131.
89. McGowan AJE, Alderdice FA. Early Childhood Development of Late-Preterm Infants: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2011;127(6):1111-1124.
90. Chan E, Leong P, Malouf R, Quigley MA. Long-term cognitive and school outcomes of late-preterm and early-term births: a systematic review. *Child Care Heal Dev*. 2016;42(3):297-312.
91. Odd DE, Emond A, Whitelaw A. Long-term cognitive outcomes of infants born moderately and late preterm. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(8):704-709.
92. Gurka MJ, LoCasale-Crouch J, Blackman JA. Long-term cognition, achievement, socioemotional, and behavioral development of healthy late preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc*. 2010;164(6):525-532.
93. Guralnick MJ. Effectiveness of early intervention for vulnerable children: a developmental perspective. *Am J Ment Retard*. 1998;102(4):319-345.
94. Orton J, Spittle A, Doyle L, Anderson P, Boyd R. Do early intervention programmes improve cognitive and motor outcomes for preterm infants after discharge? A systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2009;51(11):851-859.
95. Anderson LM, Shinn C, Fullilove MT, Scrimshaw SC, Fielding JE, Normand J, et al. The effectiveness of early childhood development programs. A systematic review. *Am J Prev Med*. 2003;24(3):32-46.
96. Cioni G, Inguaggiato E, Sgandurra G. Early intervention in neurodevelopmental disorders: Underlying neural mechanisms. *Dev Med Child Neurol*. 2016;58:61-66.
97. Aly Z, Taj F, Ibrahim S. Missed opportunities in surveillance and screening systems to detect developmental delay: A developing country perspective. *Brain Dev*. 2010;32(2):90-97.
98. Council on Children With Disabilities; Section on Developmental Behavioral Pediatrics; Bright Futures Steering Committee; Medical Home Initiatives for Children With Special Needs Project Advisory Committee. 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.
99. Álvarez MJ, Aznar JS, Sánchez-Ventura JG. Importancia de la vigilancia del desarrollo psicomotor por el pediatra de Atención Primaria: revisión del tema y experiencia de seguimiento en una consulta en Navarra. *Rev Pediatría Atención Primaria*. 2009;XI(41):65-87.
100. Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, Shapiro H, Bresnick B. The Denver II: a major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test. *Pediatrics*. 1992;89(1):91-97.
101. Bayley N. *Bayley Scales of Infant and Toddler Development*. 3rd Ed. TX: Harcou. San Antonio; 2006.
102. Newborg J. *Batelle Developmental Inventory, 2nd Edition: Examiner's Manual*. Riverside.

- Itasca IL; 2005.
103. Fuentes-Biggi J, Fernandez I, Alvarez E. *Escalas Haizea-Llevant Para La Evaluación Del Desarrollo de 0 a 6 Años*. (Cataluña G de, ed.). Vitoria; 1992.
  104. Sheldrick RC, Merchant S, Perrin EC, Sheldrick RC, Merchant S, Perrin EC. Identification of developmental-behavioral problems in primary care: a systematic review. *Pediatrics*. 2011;128(2):356-363.
  105. Glascoe FP. Using parents' concerns to detect and address developmental and behavioral problems. *J Soc Pediatr Nurs*. 1999;4(1):24-25.
  106. Bricker DD, Squires J, Mounts L. *Ages and Stages Questionnaires (ASQ): A Parent-Completed, Child Monitoring System*. Brooks Pub. (Paul H, ed.). Baltimore; 1995.
  107. Squires J, Bricker D Potter L. Revision of a parent-completed development screening tool: Ages and Stages Questionnaires. *J Pediatr Psychol*. 1997;22(3):313-328.
  108. Squires J, Bricker DD. *Ages and Stage Questionnaires, Third Edition (ASQ-3). A Parent-Completed Child Monitoring System*. Brookes Pub. (Paul H, ed.). Baltimore; 2009.
  109. Dionne C, McKinnon S, Squires J, Clifford J. Developmental screening in a Canadian First Nation (Mohawk): psychometric properties and adaptations of ages & stages questionnaires (2nd edition). *BMC Pediatr*. 2014;14(1):23. doi:10.1186/1471-2431-14-23
  110. Schonhaut L, Pérez M, Castilla AM, Castro S, Salinas P, Armijo I. Validez del Ages & Stages questionnaires para predecir el desempeño cognitivo en los primeros años de educación escolar. *Rev Chil Pediatría*. 2016;88(1):35-40.
  111. 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-e1474.
  112. Veldhuizen S, Clinton J, Rodriguez C, Wade TJ, Cairney J. Concurrent validity of the Ages and Stages Questionnaires and Bayley developmental scales in a general population sample. *Acad Pediatr*. 2015;15(2):231-237.
  113. Singh A, Yeh CJ, Blanchard SB. Ages and Stages Questionnaire: a global screening scale. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2017;74(1):5-12.
  114. Sarmiento Campos JA, Squires J, Ponte J. Universal developmental screening: preliminary studies in Galicia, Spain. *Early Child Dev Care*. 2009;1:1-11.
  115. Hornman J, Kerstjens JM, De Winter AF, Bos AF, Reijneveld SA. Validity and internal consistency of the Ages and Stages Questionnaire 60-month version and the effect of three scoring methods. *Early Hum Dev*. 2013;89(12):1011-1015.
  116. Radecki L, Sand-Loud N, O'Connor KG, Sharp S, Olson LM. Trends in the use of standardized tools for developmental screening in early childhood: 2002-2009. *Pediatrics*. 2011;128(1):14-19.
  117. Schonhaut L, Martinez-Nadal S, Armijo I, Demestre X. Reliability and agreement of ages and stages questionnaires®: Results in late preterm and term-born infants at 24 and 48 months. *Early Hum Dev*. 2019;128:55-61.
  118. García Reymundo M, Hurtado Suazo JA, Calvo Aguilar MJ, Soriano Faura FJ, Ginovart Galiana G, Martín Peinador Y, et al. Recomendaciones de seguimiento del prematuro tardío. *An Pediatr (Barc)*. 2019;90(5):318.e1-318.e8.

119. Carrascosa Lezcano A, Ferrández Longás A, Yeste Fernández D, García-Dihinx Villanova J, Romo Montejo A, Copil Copil A, et al. Spanish cross-sectional growth study 2008. part i: weight and height values in newborns of 26-42 weeks of gestational age. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68(6):541-651.
120. Bhutani VK, Donn SM, Johnson LH. Risk management of Severe Neonatal Hiperbilirubinemia to Prevent Kernicterus. *Clin Perinatol*. 2005;32(1):125-139.
121. López Sastre JB, Péres Solís D. Definitions of neonatal sepsis: a long way to go. *An Pediatr (Barc)*. 2006;65(6):525-651.
122. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weight less than 1,500 g. *J Pediatr*. 1978;92:529-534.
123. Jacob J, Lehne M, Mischker A, Klinger N, Zickermann C, Walker J. Cost effects of preterm birth: a comparison of health care costs associated with early preterm, late preterm, and full-term birth in the first 3 years after birth. *Eur J Heal Econ*. 2017;18(8):1041-6.
124. Yoder BA, Gordon MC; Barth WH. Late preterm birth: does the changing obstetric paradigm alter the epidemiology of respiratory complications? *Obs Gynecol*. 2008;111(4):814-822.
125. Bannerman CG. Late preterm birth: can it be reduced ? *Am J Obs Gynecol*. 2011;204(6):459-460.
126. Serrano IMG, Plana AA, Morales OD. Corticoterapia prenatal y morbimortalidad del prematuro tardío : estudio prospectivo. *An Pediatr (Barc)*. 2014;81(6):374-382.
127. Engle W, Kominiarek M. Late preterm infants, early term infants, and timing of elective deliveries. *Clin Perinatol*. 2008;35:325-341.
128. Oshiro BT, Henry E, Wilson J, Branch DW, Varner MW; Women and Newborn Clinical Integration Program. Decreasing elective deliveries before 39 weeks of gestation in an integrated health care system. *Obs Gynecol*. 2009;113(4):804-811.
129. Barros JG, Clode N, Graça LM. Prevalence of Late Preterm and Early Term Birth in Portugal. *Acta Med Port*. 2016;29(4):249.
130. Bond DM, Middleton P, Levett KM, van der Ham DP, Crowther CA, Buchanan SL, et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD004735.
131. Gómez Roig MD, García-Algar O. Restricted intrauterine growth: A problem of definition or content? *An Pediatr*. 2011;75(3):157-160.
132. Galan HL. Timing Delivery of the Growth-Restricted Fetus. *Semin Perinatol*. 2011;35(5):262-269.
133. Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(5):501-514.
134. Kominiarek MA. Neonatos prematuros tardíos: Indicaciones de atención obstétrica y recomendaciones. *NeoReviews en español*. 2009;num 4:1-7.

135. Smith LK, Draper ES, Evans TA, Field DJ, Manktelow DN, Marlow N, et al. Associations between late and moderately preterm birth and smoking, alcohol, drug use and diet: a population-based case-cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(6):F486-F491.
136. Santos IS, Matijasevich A, Silveira MF, Sclowitz IK, Barros AJD, Victora CG, Barros FC. Associated factors and consequences of late preterm births: results from the 2004. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2008;22(4):350-359.
137. Natarajan G. Short- and Long-Term Outcomes of Moderate and Late Preterm Infants. *Am J Perinatol.* 2016;33(3):305-317.
138. White RK. Neonatal management and safe discharge of late and moderate preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17(3):153-158.
139. Moraes M, Pimienta M, Madera N. Morbilidad en pretérminos tardíos: estudio prospectivo caso control multicéntrico. *Arch Pediatr Urug.* 2009;80(3):197-203.
140. Sahni R. Physiologic Underpinnings for Clinical Problems in Moderately Preterm and Late Preterm Infants. *Clin Perinatol.* 2013;40(4):645-663.
141. Smith DE, Otulakowski G, Yeger H, Post M, Cutz E OH. Epithelial Na(+) channel (ENaC) expression in the developing normal and abnormal human perinatal lung. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(4 Pt 1):1322-1331.
142. Zhao J, Gonzalez F, Mu D. Apnea of prematurity: From cause to treatment. *Eur J Pediatr.* 2011;170(9):1097-1105.
143. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita AT, Reddy UM, Saade GR, et al. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1311-1320.
144. Gyamfi-Bannerman C, Zupancic JAF, Sandoval G, Grobman WA, Blackwell SC, Tita ATN, et al. Cost-effectiveness of Antenatal Corticosteroid Therapy vs No Therapy in Women at Risk of Late Preterm Delivery: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2019;173(5):462-468.
145. Kamath-Rayne BD, Rozance PJ, Goldenberg RL, Jobe AH. Antenatal corticosteroids beyond 34 weeks gestation: What do we do now? *Am J Obs Gynecol.* 2016;215(4):423-430.
146. Celik IH, Demirel G, Canpolat FE, Dilmen U. A common problem for neonatal intensive care units: late preterm infants, a prospective study with term controls in a large perinatal center. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(5):859-862.
147. Trembath AN, Iams JD, Walsh M. Quality Initiatives Related to Moderately Preterm, Late Preterm, and Early Term Births. *Clin Perinatol.* 2013;40(4):777-789.
148. Demestre X, Raspall F, Elizari MJ. Morbilidad neonatal en los recién nacidos a término. *An Pediatr (Barc).* 2014;81(1):39-44.
149. Ershad M, Mostafa A, Dela Cruz M, Vearrier D. Neonatal Sepsis Risk factor American Academy of Pediatrics. *Curr Emerg Hosp Med Rep.* 2019;7(3):83-90.
150. Mallick AK, Venkatnarayan K, Thapar RK, Tewari VV, Shaw SC. Morbidity Patterns of Late Preterm Babies Born Small for Gestation. *Indian J Pediatr.* 2019;86(7):578-583.

151. Belachew A, Tewabe T. Neonatal sepsis and its association with birth weight and gestational age among admitted neonates in Ethiopia: Systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):1-7.
152. Kerstjens JM, Bocca-Tjeertes IF, de Winter AF, Reijneveld SA, Bos AF. Neonatal morbidities and developmental delay in moderately preterm-born children. *Pediatrics.* 2012;130(2):e265-e272.
153. Mally PV, Bailey S, Hendricks-Muñoz KD. Clinical issues in the management of late preterm infants. *Curr Probl Pediatr Adolesc Heal Care.* 2010;40(9):218-233
154. Adamkin DH. Committee on Fetus and Newborn. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics.* 2011;127(3):575-579.
155. Hurtado Suanzo JA, García Reymundo M, Calvo Aguilar MJ, Gionovart Galiana G, Jiménez Moya A, Trincado Aguinalgalde MJ, et al. Recomendaciones para el manejo perinatal y seguimiento del recién nacido prematuro tardío. *An Pediatr (Barc).* 2014;81(5):327.e1-327.e7.
156. Enrique Valdés R, Álvaro Sepúlveda M, Jorge Catalán M, Álvaro Reyes P. Morbilidad neonatal de los prematuros tardíos en embarazos únicos: estudio de caso-control. *Rev Chil Obs Ginecol.* 2012;77(3):195-200.
157. Dani C, Corsini I, Piergentili L, Bertini G, Pratesi S, Rubaltelli FF. Neonatal morbidity in late preterm and term infants in the nursery of a tertiary hospital. *Acta Paediatr.* 2009;98(11):1841-1843.
158. Medoff Cooper B, Holditch-Davis D, Verklan MT, Fraser-Askin D, Lamp J, Santa-Donato A, et al. Newborn clinical outcomes of the AWHONN late preterm infant research-based practice project. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2012;41(6):774-785.
159. Martin R, Hibbs AM. Gastroesophageal reflux in premature infants. UpToDate Online. Last updated January 2020.
160. Honein MA, Kirby RS, Meyer RE, Xing J, Skerrette NI, Yuskiv N, et al. The association between major birth defects and preterm birth. *Matern Child Heal J.* 2009;13(2):164-75.
161. Grandi C, Luchtenberg G, Rittler M. The contribution of birth defects to spontaneous preterm birth. *Am J Perinatol.* 2007;24(8):487-92.
162. Rasmussen SA, Moore CA, Paulozzi LJ, Rhodenhiser EP. Risk for birth defects among premature infants: a population-based study. *J Pediatr.* 2001;138(5):668-73.
163. Bermejo Sánchez E. Frecuencias de defectos congénitos al nacimiento en España y su comportamiento temporal y por comunidades autónomas. Causas de las variaciones de las frecuencias. *Semergen.* 2010;36(8):449-455.
164. Grupos ECEMC. Memoria anual del año 2012 (Datos correspondientes al año 2011). *Boletín del ECEMC Rev Dismorfología y Epidemiol Estud Colab Español Malformaciones Congénitas.* 2012;6(2).
165. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(12):1890-1900.
166. Pérez-Lescure Picarzo J, Mosquera González M, Latasa Zamalloa P, Crespo Marcos D. Incidencia y evolución de las cardiopatías congénitas en España durante 10 años (2003-2012). *An Pediatr (Barc).* 2018;89(5):294-301.
167. Marrocchella S, Sestilli V, Indraccolo U, de Rosario F, Castellana L, Masticci AL, et al. Late

- preterm births: A retrospective analysis of the morbidity risk stratified for gestational age. *Springerplus*. 2014;3(1):1-4.
168. Laptook AR. Neurologic and Metabolic Issues in Moderately Preterm, Late Preterm, and Early Term Infants. *Clin Perinatol*. 2017;40(4):723-738.
  169. Melamed N, Klinger G, Tenenbaum-Gavish K, Herscovici T, Linder N, Hod M, et al. Short-term neonatal outcome in low-risk, spontaneous, singleton, late preterm deliveries. *Obs Gynecol*. 2009;114(2 Pt 1):253-260.
  170. Altman M, Vanpée M, Cnattingius S, Norman M. Neonatal morbidity in moderately preterm infants: a Swedish national population-based study. *J Pediatr*. 2011;158(2):239-244.e1.
  171. Pulver LS, Guest-Warnick G, Stoddard GJ, Byington CL, Young PC. Weight for gestational age affects the mortality of late preterm infants. *Pediatrics*. 2009;123(6):e1072-1077.
  172. Reddy UM, Ko CW, Raju TNK, Willinger M. Delivery indications at late-preterm gestations and infant mortality rates in the United States. *Pediatrics*. 2009;124(1):234-240.
  173. Chen A, Feresu SA, Barsoom MJ. Heterogeneity of preterm birth subtypes in relation to neonatal death. *Obs Gynecol*. 2009;114(3):516-522.
  174. Oliveira CPL, Flôr-de-Lima F, Rocha GMD, Machado AP, Guimarães Pereira Areias MHF.. Meconium aspiration syndrome: risk factors and predictors of severity. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(9):1492-1498.
  175. 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.
  176. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero-Jiménez J, Fernández-Colomer B, Guzmán-Cabañas J, Echaniz-Urcelay I, et al. FLIP-2 Study: risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born in Spain at a gestational age of 32 to 35 weeks. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(9):788-793.
  177. 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):F329-334.
  178. Helfrich AM, Nylund CM, Eberly MD, Eide MB, Stagliano DR. Healthy Late-preterm infants born 33-36+6 weeks gestational age have higher risk for respiratory syncytial virus hospitalization. *Early Hum Dev*. 2015;91(9):541-546.
  179. Vrijlandt EJ, Kerstjens JM, Duiverman EJ, Bos AF, Reijneveld SA. Moderately preterm children have more respiratory problems during their first 5 years of life than children born full term. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(11):1234-1240.
  180. Sánchez Luna M, Pérez Muñuzuri A, Leante Castellanos JL, Ruiz Campillo CW, Sanz López E, Benavente Fernández I, et al. en representación de la Comisión de Estándares de la SENEo. Recomendaciones de la Sociedad Española de Neonatología para la utilización de palivizumab como profilaxis de las infecciones graves por el virus respiratorio sincitial en lactantes de alto riesgo, actualización. *An Pediatr*. 2019;91(5):348-350.
  181. Figueras Aloy J, Carbonell Estrany X. Actualización de las recomendaciones de la Sociedad Española de Neonatología para la utilización del palivizumab como profilaxis de las infecciones graves por el virus respiratorio sincitial. *An Pediatr*. 2015;82(3):199.e1-199.e2.
  182. Tu YF, Wang LW, Wang ST, Yeh TF, Huang CC. Postnatal steroids and febrile seizure susceptibility in preterm children. *Pediatrics*. 2016;137(4):e20153404.

183. Lapillonne A, Griffin JJ. Feeding preterm infants today for later metabolic and cardiovascular outcomes. *J Pediatr*. 2013;162(3 Suppl):S7-16.
184. Dotinga BM, Eshuis MS, Bocca-Tjeertes IF, Kerstjens JM, Van Braeckel KNJA, Reijneveld SA, et al. Longitudinal growth and neuropsychological functioning at age 7 in moderate and late preterms. *Pediatrics*. 2016;138(4):e20153638.
185. Dong Y, Yu J. An overview of morbidity, mortality and long-term outcome of late preterm birth. *World J Pediatr*. 2011;7(3):199-204.
186. DeMauro SB, Patel PR, Medoff-Cooper B, Posencheg M, Abbasi S. Postdischarge feeding patterns in early- and late-preterm infants. *Clin Pediatr*. 2011;50(10):957-962.
187. Gyamfi-Bannerman C. Neonatal and developmental outcomes in children born in the late preterm period versus term. *Am J Obs Gynecol*. 2008;199(6, Suppl A):S45.
188. Gkentzi D, Dimitriou G. Long-Term Outcome of Infants Born Late Preterm. *Curr Pediatr Rev*. 2014;10(4):263-267.
189. Crump C, Winkleb MA, Sundquist J, Sundquist K. Risk of Asthma in Young Adults Who Were Born Preterm: A Swedish National Cohort Study. *Pediatrics*. 2011;127(4):e913-e920.
190. Kotecha SJ, Watkins WJ, Paranjothy S, Dunstan FD, Henderson AJ, Kotecha S. Effect of Late Preterm Birth on Longitudinal Lung Spirometry in School Age Children and Adolescents. *Thorax*. 2012;67(1):54-61.
191. Casares-Alonso I, Cano-Garcinuño, Blanco-Quirós A Pérez-García I. Anti-asthmatic prescription variability in children according to age. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(4):383-391.
192. Carvajal-Urueña I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suárez-Varela M, García de Andoni N, Batlles-Garrido J, Blanco-Quirós A y cols. Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III España. *Arch Bronconeumol*. 2005;41: 659-66.
193. Woythaler MA. Neurodevelopmental outcomes of the late preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019;24(1):54-59.
194. Clements KM, Barfield WD, Ayadi MF, Wilber N. Preterm Birth-Associated Cost of Early Intervention Services: An Analysis by Gestational Age. *Pediatrics*. 2007;119(4):e866-874.
195. Woythaler MA, Marie C, Smith VC. Late preterm infants have worse 24-Month neurodevelopmental outcomes than term infants. *Pediatrics*. 2011;127(3):e622-629
196. Hornman J, Winter AF De, Kerstjens JM, Bos AF, Reijneveld SA. Stability of developmental problems after school entry of moderately-late preterm and early preterm-born children. *J Pediatr*. 2017;187:73-79.
197. Demestre X, Schonhaut L, Morillas J, Martínez-Nadal S, Vila C. Riesgo de déficits en el desarrollo en los prematuros tardíos: evaluación a los 48 meses mediante el Ages & Stages Questionnaires®. *An Pediatr (Barc)*. 2016;84(1):39-45.
198. Gutiérrez-Cruz N, Torres-Mohedas J, Carrasco-Marina ML, Olabarrieta-Arnal I, Martín-Del Valle F, García-García ML. Psychomotor development in late preterms at two years of age: A comparison with full-term newborn infants using two different instruments. *Rev Neurol*. 2019;68(12):503-509.

199. Kerstjens JM, de Winter AF, Bocca-Tjeertes IF, ten Vergert EM, Reijneveld SA, Bos AF. Developmental delay in moderately preterm-born children at school entry. *J Pediatr*. 2011;159(1):92-98.
200. Morag I, Bart O, Raz R, Shayevitz S, Simchen MJ, Strauss T, Zangen S, Kuint J, Gabis L. Developmental characteristics of late preterm infants at six and twelve months: a prospective study. *Infant Behav Dev*. 2013;36(3):451-456.
201. Johnson S, Evans TA, Draper ES, Field DJ, Manktelow BN, Marlow N, et al. Neurodevelopmental outcomes following late and moderate prematurity: A population-based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(4):F301-F308.
202. You J, Shamsi BH, Hao MC, Cao CH, Yang WY. A study on the neurodevelopment outcomes of late preterm infants. *BMC Neurol*. 2019;19(1):4-9.
203. Baron IS, Litman FR, Ahronovich MD, Baker R. Late Preterm Birth : A Review of Medical and Neuropsychological Childhood Outcomes. *Neuropsychol Rev*. 2012;22(4):438-450.
204. Schonhaut L, Pérez M, Schonstedt M, Armijo I, Delgado I, Cordero M, Álvarez J. Prematuros moderados y tardíos, un grupo de menor desarrollo cognitivo en los primeros años de vida. *Rev Chil Pediatr*. 2012;83(4):358-365.
205. McGowan JE, Fiona AA, Doran J, Holmes VA, Jenkins J, Craig S, et al. Impact of Neonatal Intensive Care on Late Preterm Infants: Developmental Outcomes at 3 Years. *Pediatrics*. 2012;130(5):e1105-1112.
206. Johnson L, Bhutani VK. The Clinical Syndrome of Bilirubin-Induced Neurologic Dysfunction. *Semin Perinatol*. 2011;35(3):101-113..
207. Kerstjens JM, de Winter AF, Sollie KM, Bocca-Tjeertes IF, Potijkt MR, Reijneveld SA, et al. Maternal and pregnancy-related factors associated with developmental delay in moderately preterm-born children. *Obs Gynecol*. 2013;121(4):727-733.
208. Richter J, Janson H. A validation study of the Norwegian version of the Ages and Stages Questionnaires. *Acta Paediatr*. 2007;96(5):748-752.







ANEXOS



## 13. Anexos

ANEXO 1: Documento de aprobación del estudio por parte del Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias.



SERVICIO DE SALUD  
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS

Comité de Ética de la Investigación del  
Principado de Asturias  
C/ Celestino Villamil s/n  
33006-Oviedo  
Tfno: 985.10.79.27/985.10.80.28  
e-mail: [ceicr\\_asturias@hica.es](mailto:ceicr_asturias@hica.es)

Área Sanitaria

Oviedo, 17de Marzo de 2015

El Comité Ética de la Investigación del Principado de Asturias ha evaluado el Estudio nº 60/15, titulado: "PREMATURIDAD TARDÍA, SEGUIMIENTO EVOLUTIVO" Investigador Principal Dr. Félix Morales Luengo. Tesis doctoral. S. Neonatología del HUCA.

El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado estudio reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y, en consecuencia, emite su autorización.

Le recuerdo que deberá comunicarlo a la Fiscalía de Menores. Deberá guardar la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este estudio.

Le saluda atentamente.

Pdo: Eduardo Arnáez Moral  
Secretario del Comité Ético de Investigación  
Clínica Regional del Principado de Asturias



## ANEXO 2: Hojas de información para padres/tutores de los niños del estudio.

**HOJA DE INFORMACIÓN PARA PADRES/TUTORES**

**Proyecto de investigación: “Prematuridad tardía, seguimiento evolutivo”**

**Investigador principal: Dr. Félix Morales Luengo**

**Co-investigadora: Dra. Belén Fernández Colomer**

**Promotor: Servicio de Neonatología del Hospital Universitario Central Asturias**

Se solicita la participación de su hijo/a en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es profundizar en el conocimiento del desarrollo de los niños prematuros tardíos (“nacidos antes de tiempo entre la semana 34 y 36 de gestación”).

En este estudio se estima que participarán unos 1000 niños **prematuros tardíos** nacidos entre 2008 y 2012 en el **Hospital Universitario Central de Asturias, tomando** como muestra para profundizar más en el estudio **los niños nacidos durante el año 2010**.

Es posible que de su participación no obtenga un beneficio directo. Sin embargo el conocimiento que se espera que aporte este estudio podría beneficiar en un futuro a estos niños contribuyendo a un mejor conocimiento, seguimiento, evaluación y tratamiento.

Este estudio no entraña **ningún riesgo previsible** para el niño.

Los resultados obtenidos de dicho Proyecto de Investigación podrán ser divulgados en congresos, reuniones y publicaciones científicas y por supuesto que estos resultados **NUNCA serán difundidos de manera individual, garantizando la privacidad de cada niño.** (Se adjunta una hoja firmada de compromiso de confidencialidad.)

Su participación es **totalmente voluntaria** y si usted decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que el niño precise y la relación con el equipo médico que le atiende no va a verse afectada.

El estudio **NO** supondrá ningún gasto económico para usted, salvo el desplazamiento al Hospital Universitario Central de Asturias si decide acudir.

Si usted decide participar tendrá que:

- 1) Rellenar el **cuestionario adjunto (ASQ3)** junto con **otros datos requeridos y el consentimiento informado firmado.**
- 2) **Se le citará personalmente**, en una fecha a acordar, para realizar una revisión clínica del niño por parte de un Pediatra, que se llevará a cabo en Consultas Externas del **Hospital Universitario Central de Asturias** y que no durará más de 10-15 minutos.

Podrá, si lo desea, realizar exclusivamente el CUESTIONARIO que nos remitirá cumplimentado, junto con el CONSENTIMIENTO INFORMADO firmado, utilizando el sobre adjunto. Si decidiera acceder a la cita deberá llevar ambos rellenos a esta.

**Podrá resolver cualquier duda vía e-mail**  
**([prematurostardioshuca@gmail.com](mailto:prematurostardioshuca@gmail.com)) o en el teléfono 671130734**  
**MUCHAS GRACIAS**

*Hoja de información del estudio para padres/tutores de PT.*



## HOJA DE INFORMACIÓN PARA PADRES/TUTORES

**Proyecto de investigación: “Prematuridad tardía, seguimiento evolutivo”**

**Investigador principal: Dr. Félix Morales Luengo.**

**Co-investigadora: Dra. Belén Fernández Colomer**

**Promotor: Servicio de Neonatología del Hospital Universitario Central Asturias**

Se solicita la participación de su hijo/a en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es profundizar en el conocimiento del desarrollo de los niños prematuros tardíos (“nacidos antes de tiempo entre la semana 34 y 36 de gestación”).

En este estudio se estima que participarán unos 1000 niños **prematuros tardíos** nacidos entre 2008 y 2012 en el **Hospital Universitario Central de Asturias**, **tomando** como muestra para profundizar más en el estudio **los niños nacidos durante el año 2010**.

**Su hijo/a es un recién nacido a término (nacidos en el tiempo “normal” entre semana 37 y 42 de gestación) y se necesita sus datos para poder compararlos con los niños del estudio.**

Su hijo/a no obtendrá ningún beneficio con este estudio. Sin embargo el conocimiento que se espera que aporte dicho estudio podría beneficiar en un futuro a los niños prematuros tardíos contribuyendo a un mejor conocimiento, seguimiento, evaluación y tratamiento.

Este estudio no entraña **ningún riesgo previsible** para su hijo/a.

Los resultados obtenidos de dicho Proyecto de Investigación podrán ser divulgados en congresos, reuniones y publicaciones científicas y por supuesto que estos resultados **NUNCA serán difundidos de manera individual garantizando la privacidad de cada niño.** (Se adjunta una hoja firmada de compromiso de confidencialidad.)

Su participación es **totalmente voluntaria** y si usted decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que el niño precise y la relación con el equipo médico que le atiende no va a verse afectada.

El estudio **NO** supondrá ningún gasto económico para usted.

Si decide participar **deberá rellenar el CUESTIONARIO** adjunto (**ASQ3**) junto con **otros datos requeridos** y el **CONSENTIMIENTO INFORMADO** firmado, remitiéndolos utilizando el sobre que adjuntamos.

Podrá resolver cualquier duda vía e-mail ([prematurostardioshuca@gmail.com](mailto:prematurostardioshuca@gmail.com)) o en el teléfono 671130734

**MUCHAS GRACIAS**

*Hoja de información del estudio para padres/tutores de RNAT.*

ANEXO 3: Consentimiento informado para padres/tutores de los niños del estudio.



**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**Promotor del estudio: Servicio de Neonatología del Hospital Universitario Central de Asturias**

**Investigador principal del estudio: Dr. Félix Morales Luengo**

**Co-investigadora: Dra. Belén Fernández Colomer**

1. Yo ..... con  
DNI:..... padre, madre o tutor del niño  
..... declaro  
bajo mi responsabilidad que he leído la hoja de información sobre el estudio y acepto  
que participe en este estudio.

2. Se me ha entregado una copia de la hoja de información y una copia de este consentimiento informado, fechado y firmado. Se me han explicado las características y el objetivo del estudio y los posibles beneficios y riesgos que puedo esperar. Se me ha dado tiempo y oportunidad para realizar preguntas. Todas las preguntas fueron respondidas a mi entera satisfacción.

3. Sé que se mantendrá en secreto la identidad del niño en todo momento.

4. Soy libre de retirarme del estudio en cualquier momento por cualquier motivo, sin tener que dar explicación y sin que repercuta negativamente sobre el tratamiento médico futuro que reciba el niño.

5. Entiendo que el objetivo del estudio es evaluar la población objeto del estudio (prematuros tardíos) comparándola con recién nacidos a término y que los resultados del mismo no se comunicarán ni a mí ni al médico del niño, excepto en el caso de que dichos hallazgos tengan una implicación significativa para la salud de los participantes y que exista una posibilidad real de mejorar esa condición de salud.

Yo DOY mi consentimiento voluntariamente para que se pueda realizar el estudio referente a prematuros tardíos.

Fecha:

Firma del padre, madre o tutor:

Constato que he explicado las características y el objetivo del estudio y los beneficios potenciales. El padre, madre o tutor del niño consiente en que este participe por medio de su firma fechada en persona.

Fecha:

Firma del investigador que proporciona la información y el consentimiento:

*Consentimiento informado del estudio para padres/tutores de RNAT/PT.*

ANEXO 4: Documento de confidencialidad de datos firmado por los investigadores y enviado a los padres/tutores de los niños del estudio.



## COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

**Dr. Félix Morales Luengo**  
**Servicio de Neonatología**

Hace constar:

- Que va a realizar el Proyecto de Investigación titulado: “Prematuridad tardía, seguimiento evolutivo” utilizando datos de los cuestionarios, historia clínica y física de los pacientes siguiendo lo establecido en el Proyecto de Investigación autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Central de Asturias.

- Que se compromete a mantener una estricta confidencialidad de los datos personales procedentes de dichas datos.

- Que los resultados obtenidos de dicho Proyecto de Investigación podrán ser divulgados en congresos, reuniones y publicaciones científicas salvaguardando siempre la confidencialidad de los datos personales.

- Que dicho estudio se llevará a cabo contando con la colaboración de la Dra. B. F. Colomer como co-investigadora y tutora del proyecto.

En Oviedo a        de        de 2015

Dr. Félix Morales Luengo  
(Investigador principal)

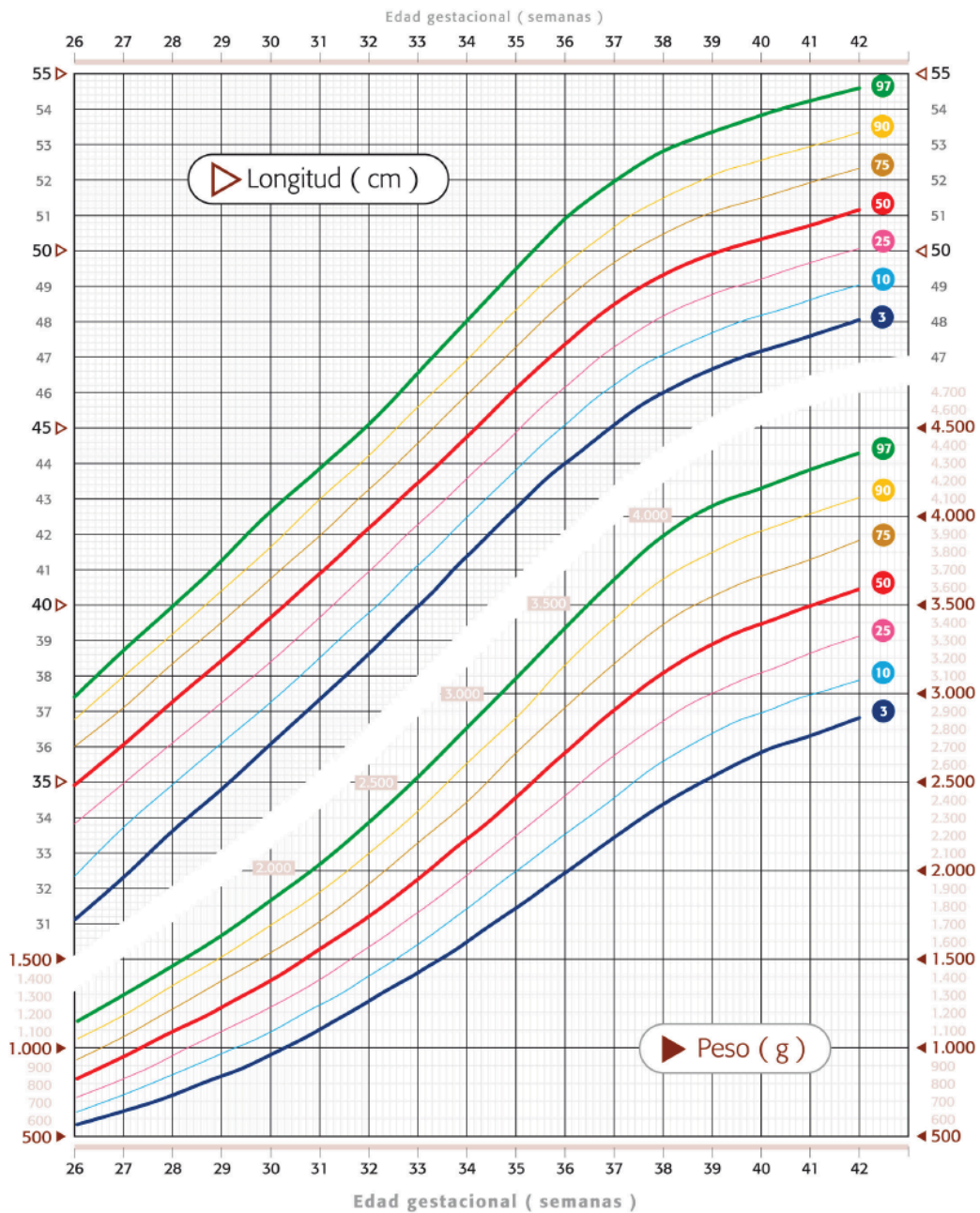
Dra. Belén Fernández Colomer  
(Co-investigadora y tutora)

*Hoja de compromiso de confidencialidad de datos firmada para los padres/tutores  
de RNAT/PT.*



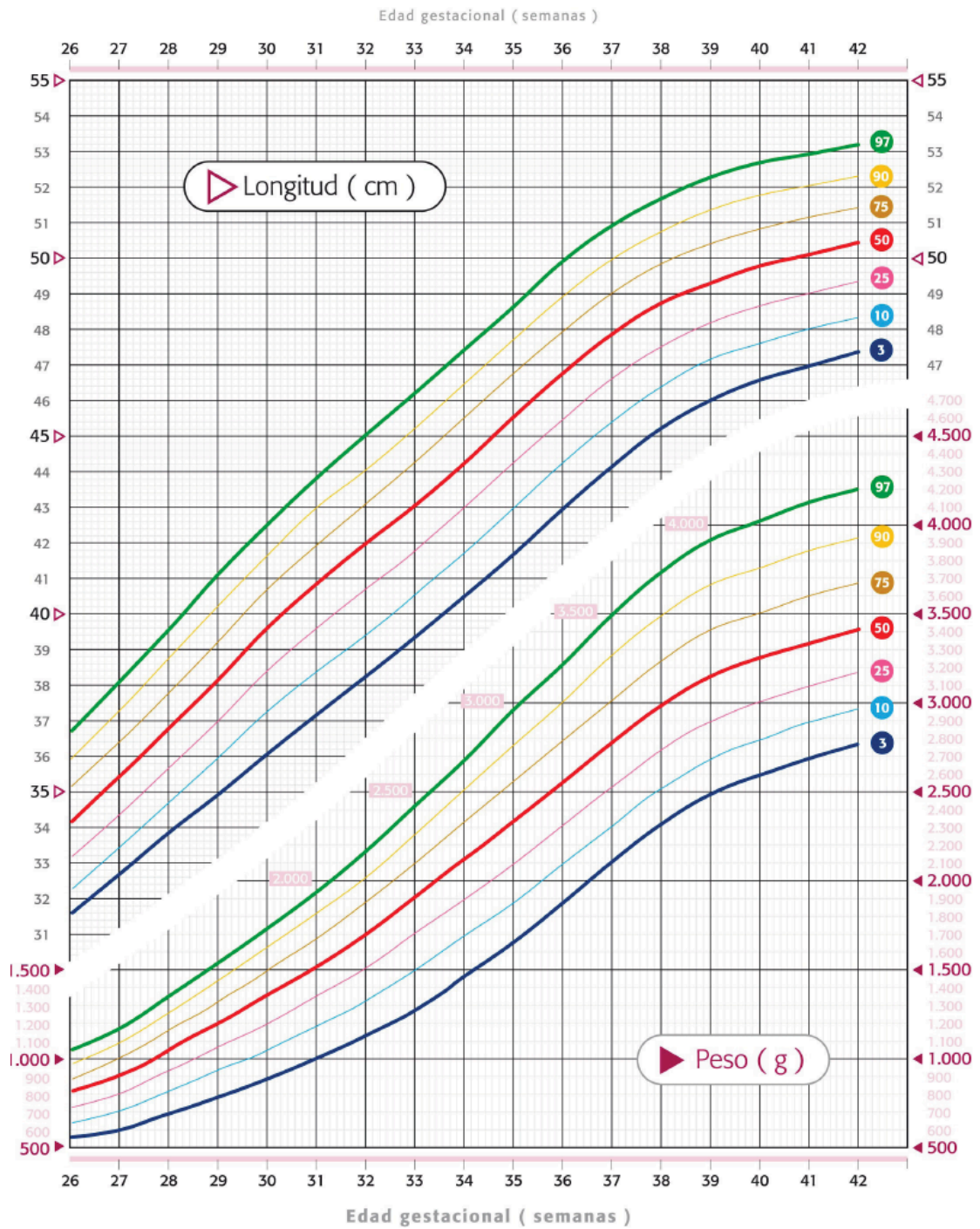
ANEXO 5: gráficas del estudio transversal español de crecimiento 2008 de A. Carrascosa, J.M. Fernández et al.

## Recién Nacidos NIÑOS



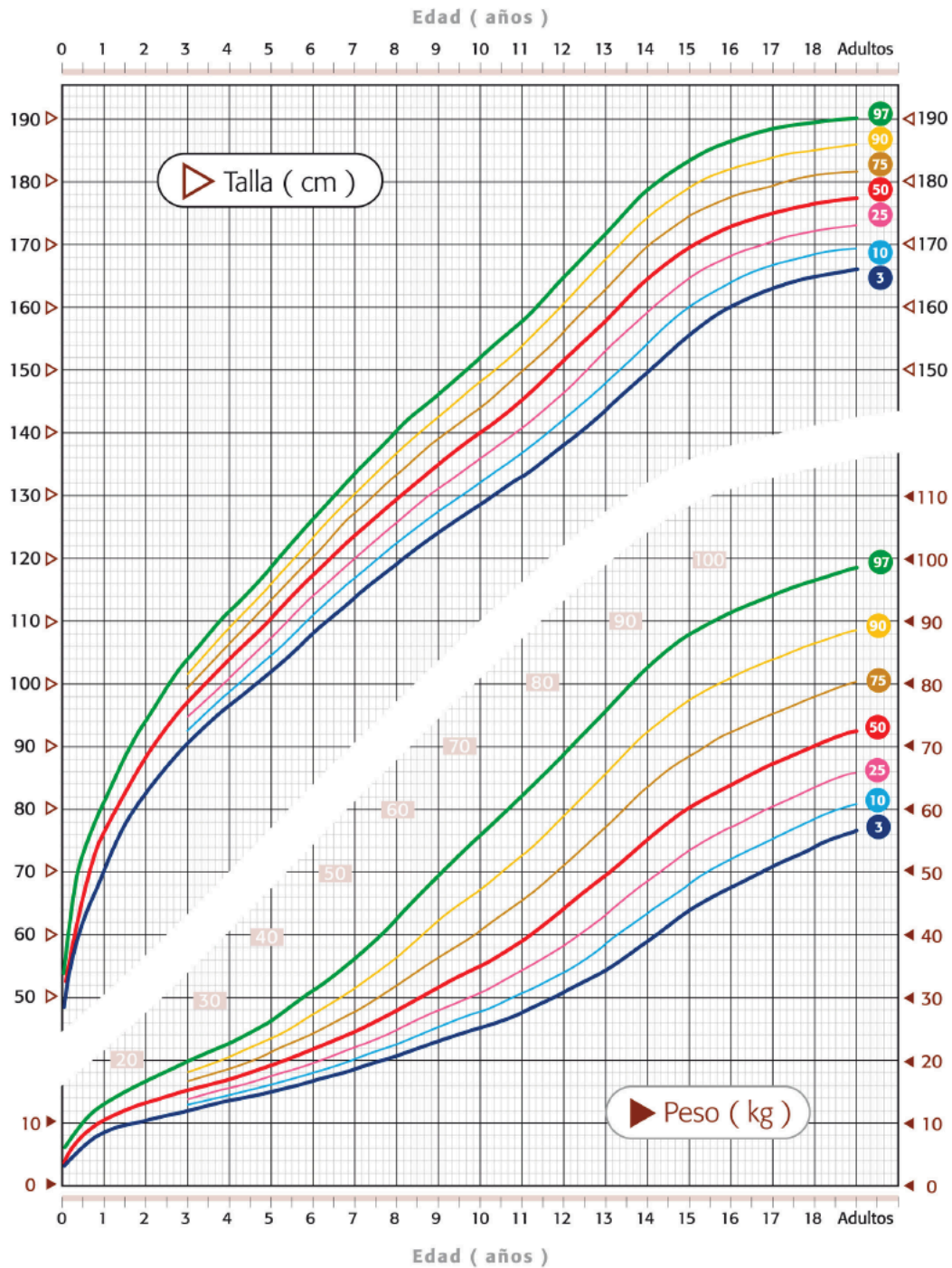
*Representación gráfica percentilada de los valores de peso y longitud al nacer de los recién nacidos varones según su edad gestacional.*

## Recién Nacidas NIÑAS



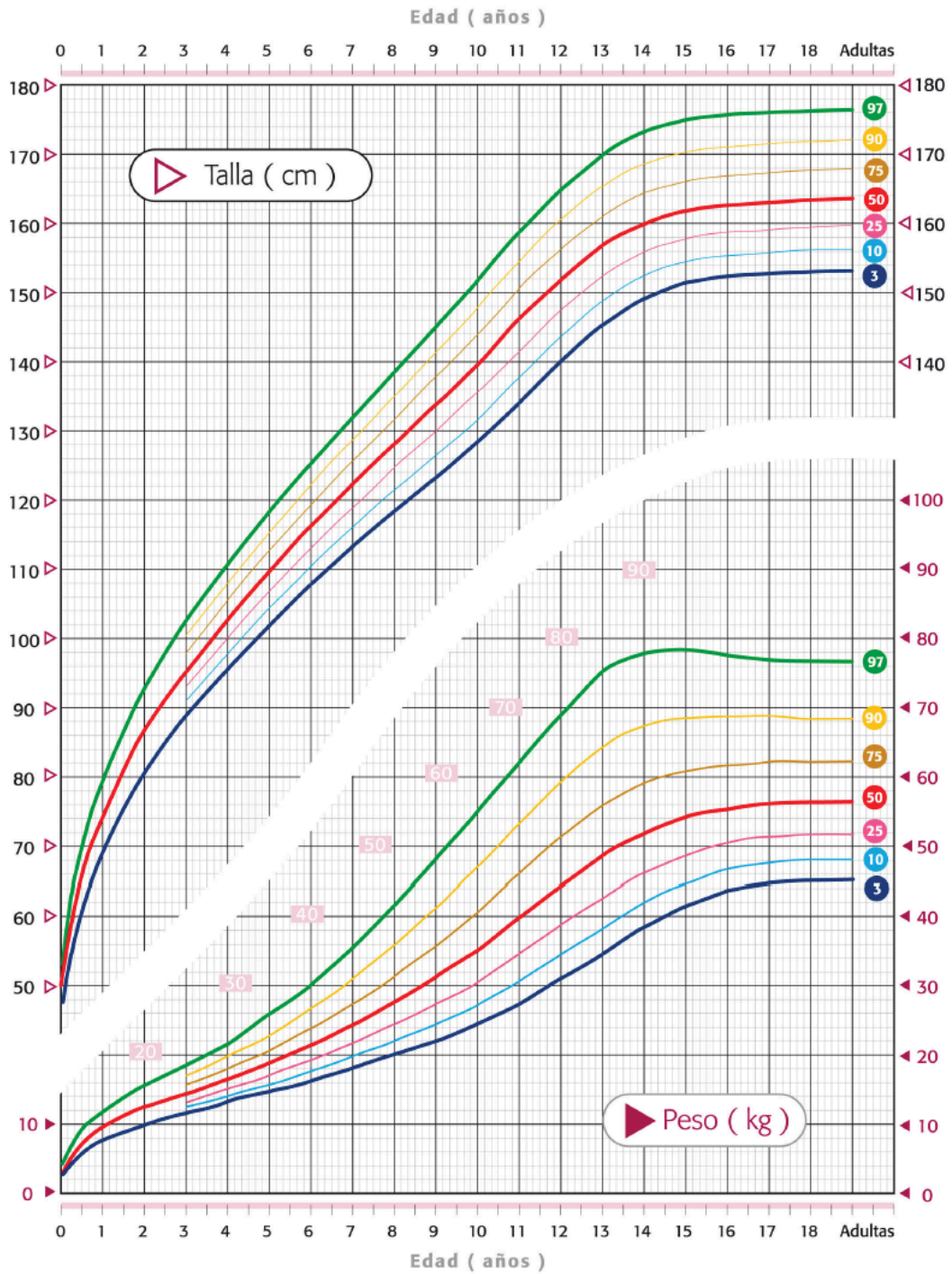
Representación gráfica percentilada de los valores de peso y longitud al nacer de las recién nacidas niñas según su edad gestacional.

## VARONES



*Representación gráfica percentilada de los valores de peso y talla en la población masculina desde el nacimiento hasta la edad adulta.*

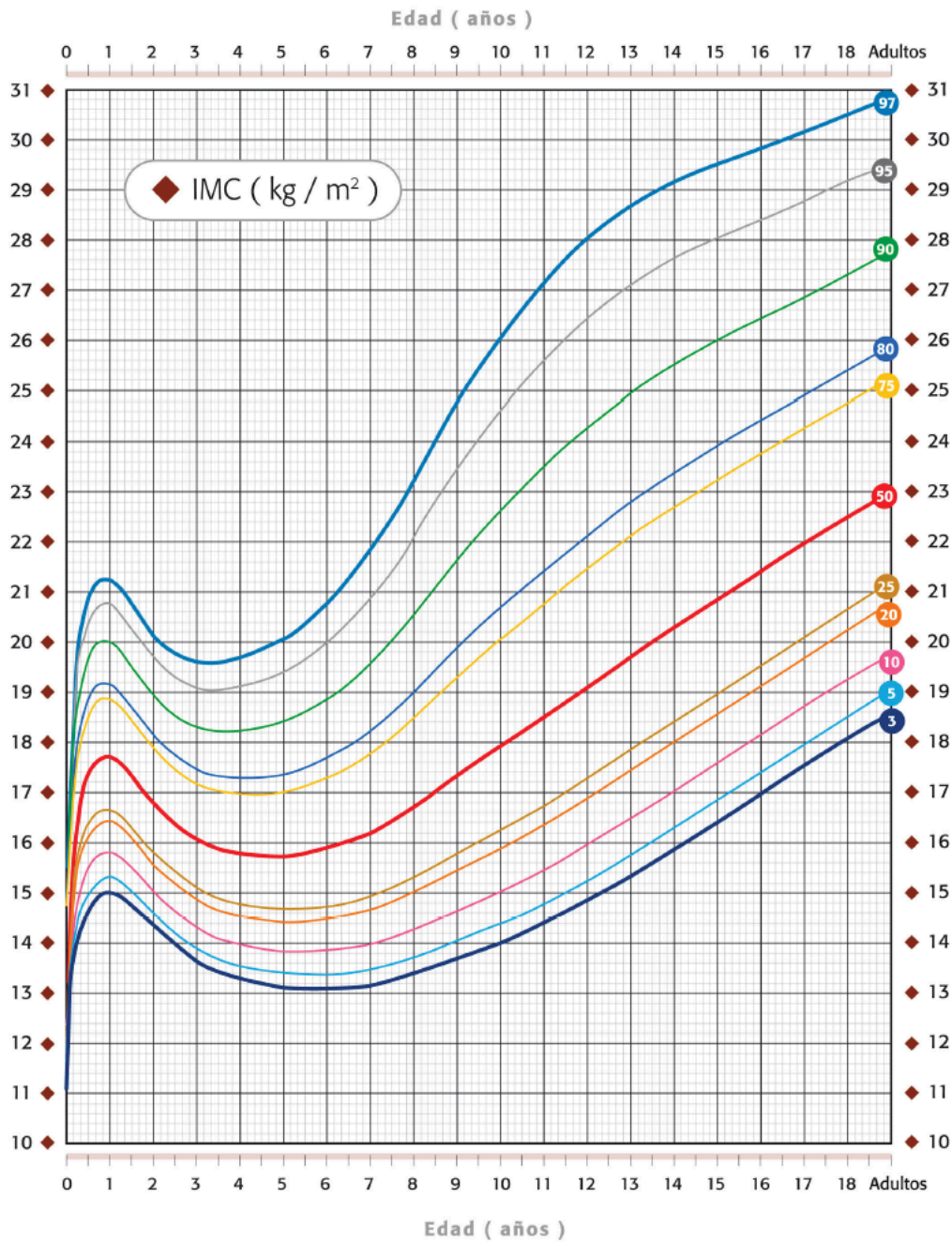
## MUJERES



*Representación gráfica percentilada de los valores de peso y talla en la población femenina desde el nacimiento hasta la edad adulta.*

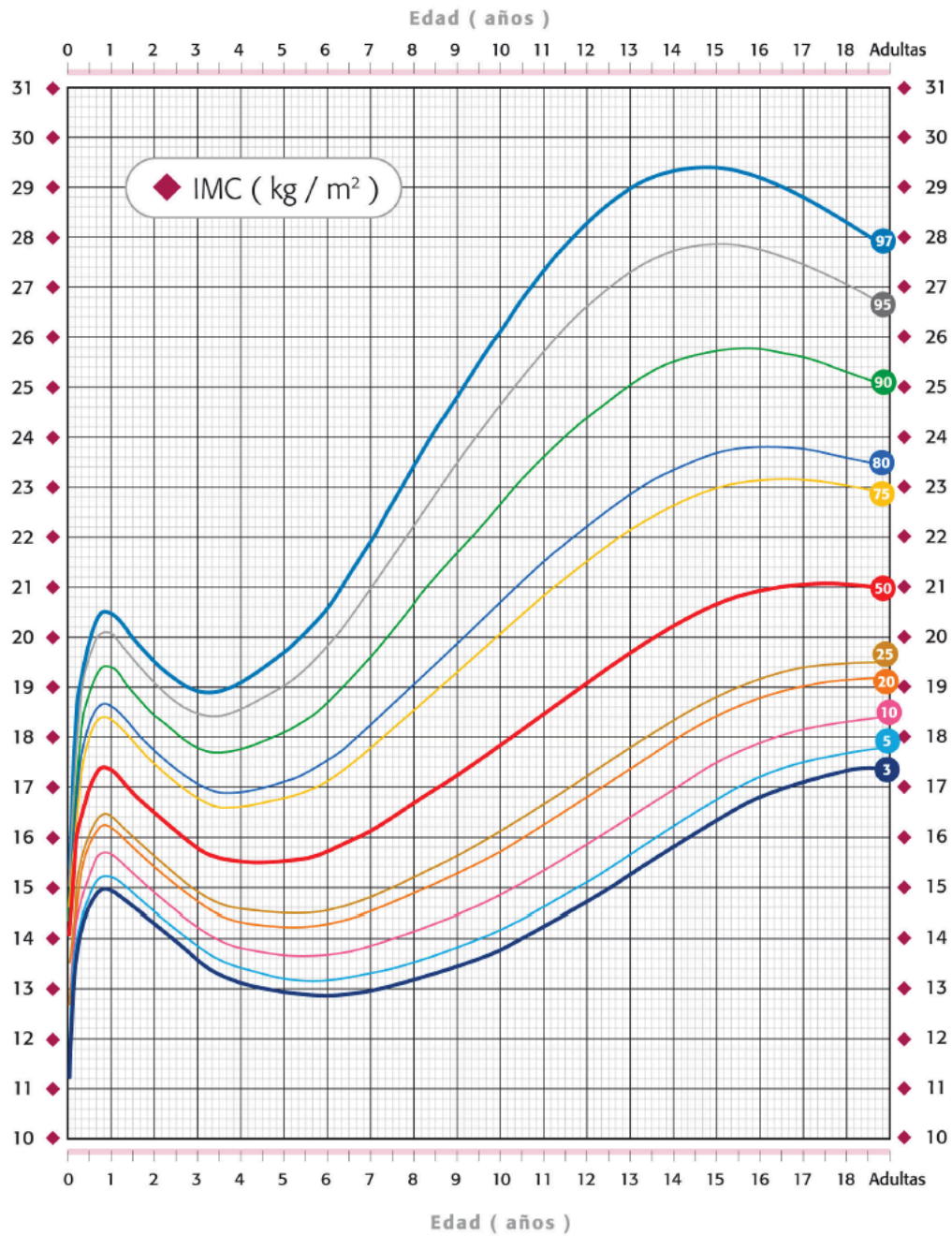


## VARONES



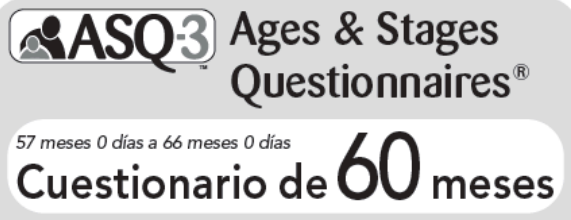
*Representación gráfica percentilada del índice de masa corporal en la población masculina desde el nacimiento hasta la edad adulta.*

## MUJERES



*Representación gráfica percentilada del índice de masa corporal en la población femenina desde el nacimiento hasta la edad adulta.*

ANEXO 6: Ages Stage Questionnaire (version 3)<sup>®</sup> de 60 meses de edad.



Por favor, rellene estos datos:

-NOMBRE Y APELLIDOS del niño/a:

-FECHA ACTUAL: DIA:            MES:            AÑO:

-FECHA DE NACIMIENTO del niño/a: DIA:            MES:            AÑO:

-SEXO del niño/a: MASCULINO    FEMENINO

-PERSONA/S QUE REALIZA EL TEST: PADRE    MADRE    OTRO (especificar):

-PESO ACTUAL del niño/a (en kilogramos):

-ALTURA ACTUAL del niño/a (en centímetros):

-¿RECIBIÓ LACTANCIA MATERNA?: NO            Sí (durante cuantos meses):

Podrá resolver cualquier duda vía e-mail ([prematurostardioshuca@gmail.com](mailto:prematurostardioshuca@gmail.com)) o en el teléfono 671130734



**Cuestionario de 60 meses**

57 meses 0 días  
a 66 meses 0 días

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:**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**COMUNICACION**

	SI	A VECES	TODAVIA NO	_____
1. Sin hacer señas para ayudarlo ni repetir las instrucciones, ¿puede su niño llevar a cabo tres acciones <i>completamente diferentes</i> cuando Ud. se lo pide? Debe decirle las tres instrucciones antes de que él comience a hacerlas. Por ejemplo, le puede pedir, "Aplauda con las manos, camina hasta la puerta, y siéntate", o "Dame la pluma, abre el libro, y ponte de pie".	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
2. ¿Usa su niña oraciones de cuatro y cinco palabras? Por ejemplo, ¿dice su niña, "Quiero el coche verde", o "Quiero ponerme el suéter rojo"? Por favor, escriba un ejemplo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
3. Al hablar de algo que ya ha pasado, ¿usa su niño el tiempo pasado de los verbos (con terminaciones como -é, -aste, -ió, -ieron, etc.) como <i>camínaron, jugué, o brincamos</i> ? Hágale preguntas a su niño como, "¿Cómo te fuiste a la tienda?" ("Caminé".) "¿Qué hiciste en la casa de tus amigas?" ("Jugamos a las muñecas".) Por favor, escriba un ejemplo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
4. ¿Usa su niña palabras comparativas, como "más pesado que", "más fuerte que", o "más bajo que"? Haga frases que incluyan una comparación y pídale a su niña que complete la frase. Por ejemplo, "Un auto es grande, pero un autobús es" _____ (más grande); "Un gato es pesado, pero un hombre es" _____ (más pesado); "Un televisor es pequeño, pero un libro es" _____ (más pequeño). Por favor, escriba un ejemplo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____





**COMUNICACION**

*(continuación)*

5. ¿Contesta su niño las siguientes preguntas? (Marque "a veces" si su niño responde a una sola de las 2 preguntas.)

SI	A VECES	TODAVIA NO	—
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

"¿Qué haces cuando tienes hambre?" (Las respuestas aceptables incluyen frases como "pido algo de comer", "como", y "hago un sandwich".) Por favor, escriba la respuesta de su niño:

"¿Qué haces cuando tienes sueño?" (Las respuestas aceptables incluyen frases como "me acuesto", "duermo", y "me siento".) Por favor escriba la respuesta de su niño:

6. ¿Puede repetir su niña las siguientes oraciones sin cometer errores? (Lea las oraciones en voz alta una por una. Ud. puede repetir cada oración una vez. Marque "sí" si su niña repite ambas oraciones sin errores o "a veces" si su niña sólo repite una oración sin errores.)

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Juanita esconde sus zapatos para que María los encuentre.

Miguel leyó el libro azul debajo de la cama.

TOTAL EN COMUNICACION

**MOTORA GRUESA**

1. Al estar de pie, ¿su niño lanza una pelota hacia adelante, tirándola en la dirección de una persona que está a una distancia de al menos 6 pies (2 metros)? Su niño debe levantar el brazo a la altura del hombro para lanzarla. (Marque "todavía no" si la deja caer o si la tira desde la altura de la cintura.)



SI	A VECES	TODAVIA NO	—
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

2. Cuando Ud. le lanza una pelota grande, ¿su niño la agarra con las dos manos? (Ud. debe situarse a unos 5 pies, o 1.5 metros, de su niño y darle dos o tres oportunidades para hacer la actividad antes de marcar la respuesta.)



<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

3. Sin apoyarse en ningún objeto, ¿se para en un solo pie al menos por 5 segundos sin perder el equilibrio y sin bajar el otro pie para apoyarse? (Ud. puede darle dos o tres oportunidades para hacer la actividad antes de marcar la respuesta.)



<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

E102600300

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



**MOTORA GRUESA**

*(continuación)*

	SI	A VECES	TODAVIA NO	
4. ¿Puede su niño andar de puntas una distancia de 15 pies (aproximadamente la longitud de un auto grande)? <i>(Ud. puede demostrarle cómo hacerlo.)</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
5. ¿Puede su niña saltar hacia adelante con un pie una distancia de 4–6 pies (1,5–2 metros) sin bajar el otro pie? <i>(Ud. le puede dar dos oportunidades con cada pie. Marque "a veces" si su niña puede saltar con uno de los pies, pero no con el otro.)</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
6. ¿Puede su niño brincar alternando cada pie? <i>(Ud. puede demostrarle cómo.)</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
TOTAL EN MOTORA GRUESA				—

**MOTORA FINA**

	SI	A VECES	TODAVIA NO	
1. Pídale a su niña que trace sobre la línea de abajo con un lápiz. ¿Puede trazar la línea sin salirse de la raya más de dos veces? <i>(Marque "a veces" si su niña se sale de la raya tres veces.)</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
—————				
2. Pídale a su niño que haga un dibujo de una persona en un papel en blanco. Ud. puede decirle: "Hazme un dibujo de un chico o de una chica". Si su niño dibuja una persona con cabeza, cuerpo, brazos, y piernas, marque "sí". Si su niño dibuja una persona incluyendo solamente tres partes del cuerpo (cabeza, tronco, brazos, o piernas), marque "a veces". Si su niño dibuja una persona incluyendo dos partes o menos del cuerpo (cabeza, tronco, brazos, o piernas), marque "todavía no". Asegúrese de entregar la hoja con el dibujo que hizo con este cuestionario.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
3. Dibuje una línea en una hoja de papel. Usando tijeras para niños, ¿puede su niña cortar el papel a la mitad, siguiendo (más o menos) una línea recta y haciendo que las tijeras se abran y se cierren? <i>(Por razones de seguridad, observe a su niña cuidadosamente mientras hace esta actividad.)</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
4. Usando las siguientes figuras como modelos, ¿puede su niño copiar las figuras en el espacio proporcionado abajo sin trazarlas por encima? <i>(Sus dibujos deben parecerse a los modelos, aunque pueden ser de diferentes tamaños. Marque "sí" si puede copiar las tres figuras; marque "a veces" si puede copiar solamente dos.)</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—



(Espacio para las figuras de su niño)

E102600400

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



**MOTORA FINA**

(continuación)

SI	A VECES	TODAVIA NO	—
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

5. Usando las siguientes letras como modelos, ¿puede su niña copiar las letras sin trazarlas por encima? Cubra todas las letras menos la letra que está copiando. (Marque "sí" si su niña puede copiar cuatro de las letras y Ud. puede reconocerlas. Marque "a veces" si puede copiar dos o tres letras y Ud. puede leerlas.)

V H T C A

(Espacio para las letras de su niña)

6. Escriba con letra de molde el nombre de su niño. ¿Puede él copiar las letras? Las letras que haga su niño pueden ser de diferentes tamaños, estar invertidas, o al revés. (Marque "a veces" si su niño copia cerca de la mitad de las letras.)

(Espacio para las letras de Ud.)

(Espacio para las letras de su niño)

TOTAL EN MOTORA FINA

**RESOLUCION DE PROBLEMAS**

SI	A VECES	TODAVIA NO	—
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

1. Si Ud. le pregunta, "Cuál círculo es el más pequeño?" ¿apunta su niña al círculo correcto? (Haga esta pregunta sin ayudarle a través de señas o gestos que le puedan indicar cuál es el círculo más pequeño.)



2. Si Ud. le muestra diferentes objetos y le pregunta a su niño, "¿De qué color es esto?" ¿dice los nombres de cinco colores diferentes, como rojo, azul, amarillo, anaranjado, negro, blanco, o rosado? (Marque "sí" solamente si contesta la pregunta correctamente mencionando al menos cinco colores.)

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

E102600500

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



**RESOLUCION DE PROBLEMAS** (continuación)

- |  | SI                    | A VECES               | TODAVIA NO            |     |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----|
| 3. ¿Puede su niña contar hasta 15 sin errores? Si puede hacerlo, marque "sí". Si su niña cuenta hasta 12 sin errores, marque "a veces".  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | ___ |
| 4. ¿Puede su niño completar las siguientes oraciones usando una palabra que significa lo opuesto de la palabra que está en cursiva? Por ejemplo: "Una piedra es <i>dura</i> , y una almohada es <i>blanda (suave)</i> ". | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | ___ |

Escriba las respuestas de su niño en los espacios provistos:

Una vaca es *grande*, y un ratón es

El hielo es *frío*, y el fuego es

Vemos las estrellas durante la *noche*, y vemos el sol durante el

Cuando tiro una pelota hacia *arriba*, se cae hacia

*(Marque "sí" si su niño puede completar tres de las cuatro oraciones correctamente. Marque "a veces" si completa dos de las cuatro oraciones correctamente.)*

- |  |                       |                       |                       |     |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----|
| 5. ¿Sabe su niña los nombres de los números? <i>(Marque "sí" si puede identificar los tres números de abajo. Marque "a veces" si puede identificar dos números.)</i> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | ___ |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----|

**3      1      2**

- |  |                       |                       |                       |     |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----|
| 6. ¿Puede su niño nombrar por lo menos cuatro letras en su nombre? Apunte a las letras y pregúntele, "¿Qué letra es ésta?" <i>(Apunte a las letras pero fuera de orden.)</i> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | ___ |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----|

TOTAL EN RESOLUCION DE PROBLEMAS    \_\_\_

**SOCIO-INDIVIDUAL**

- |   | SI                    | A VECES               | TODAVIA NO            |     |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----|
| 1. ¿Usa cubiertos para servirse comida, sacándola de un recipiente y poniéndola en otro? Por ejemplo, ¿su niña puede usar una cuchara grande para sacar puré de manzana de un recipiente y ponerlo en un plato hondo? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | ___ |
| 2. ¿Se lava las manos con agua y jabón y después se seca sin ayuda?   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | ___ |
| 3. ¿Puede su niño decirle por lo menos cuatro de los siguientes datos? Por favor, marque los datos que su niño le dice correctamente.   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | ___ |
| <input type="radio"/> a. Su nombre  | <input type="radio"/> |                       |                       |     |
| <input type="radio"/> b. Su edad  | <input type="radio"/> |                       |                       |     |
| <input type="radio"/> c. La ciudad en que vive  | <input type="radio"/> |                       |                       |     |
| <input type="radio"/> d. Su apellido  | <input type="radio"/> |                       |                       |     |
| <input type="radio"/> e. Si es niño o niña  | <input type="radio"/> |                       |                       |     |
| <input type="radio"/> f. Su número de teléfono  | <input type="radio"/> |                       |                       |     |

E102600600

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



Cuestionario de 60 meses página 7 de 8

**SOCIO-INDIVIDUAL***(continuación)*

	SI	A VECES	TODAVIA NO	
4. ¿Su niña se viste y se desviste sin ayuda, abotonando botones de tamaño mediano y subiendo o bajando cierres (cremalleras) que se encuentren en la parte frontal de la ropa?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
5. ¿Puede su niño ir al baño solo? (Esto incluye ir al baño, sentarse en el excusado/inodoro, limpiarse, y jalarle al baño.) Marque "sí" aunque lo haga después de que Ud. se lo recuerda.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
6. ¿Su niña usualmente comparte cosas con otros niños/niñas y espera su turno cuando hace actividades con otros?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	—
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

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

4. ¿Otras personas pueden entender la mayor parte de lo que dice su niño/a? Si contesta "no", explique:  SI  NO

E102600700

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

**OBSERVACIONES GENERALES** (continuación)

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

 SI NO

6. ¿Tiene algún familiar con historia de sordera o cualquier otro impedimento auditivo?  
Si contesta "sí", explique:

 SI NO

7. ¿Tiene Ud. alguna preocupación sobre la visión de su niño/a? Si contesta "sí", explique:

 SI NO

8. ¿Ha tenido su niño/a algún problema de salud en los últimos meses? Si contesta "sí", explique:

 SI NO

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

 SI NO

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

 SI NO

E102600800

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

## ANEXO 7: Hoja de otros datos requeridos enviada junto con ASQ3.

## OTROS DATOS REQUERIDOS:

1. ¿El niño ha necesitado o necesita en su desarrollo algún tipo de apoyo profesional (logopeda, psicólogo, rehabilitación, atención temprana, neurólogo...)?

NO      SI (especifique):

2. ¿El niño ha padecido o padece algún problema respiratorio: bronquiolitis, asma infantil (uso de inhaladores), apneas...?

NO      SI (especifique):

3. ¿El niño ha padecido o padece algún problema de alimentación/crecimiento (complementos alimenticios, seguimiento por gastroenterólogo, nutricionista, endocrinólogo...)?

NO      SI (especifique):

4. ¿El niño ha sido seguido o se sigue en alguna consulta especializada por algún otro problema de salud?

NO      SI (especifique):

5. Su niño vive con (marcar con un círculo):

Madre y Padre      Sólo madre      Sólo padre      Otros (especificar)

6. Nivel académico materno (marcar con un círculo):

Sin estudios      Básico (EGB, ESO)      Secundarios (bachiller/ FP)  
Superiores (universitarios/ FP grado superior)

7. Nivel académico paterno (marcar con un círculo):

Sin estudios      Básico (EGB, ESO)      Secundarios (bachiller/ FP)  
Superiores (universitarios/ FP grado superior)

*Hoja adjunta con ASQ3 con otros datos informativos y de salud a los 5 años.*

## 14. Glosario de definiciones y términos

- **Edad gestacional (EG):** número completo de semanas que han transcurrido entre el primer día de la última menstruación y la fecha del parto. Se basa en FUR y debe ser confirmada más tarde por Ecografía antes de las 26 semanas.
- **Edad cronológica:** edad del paciente a partir del día de nacimiento.
- **Recién nacido vivo:** Se trata de todo producto de la concepción proveniente de un embarazo de 21 semanas o más de gestación que después de concluir su separación del organismo materno manifiesta algún tipo de vida, tales como movimientos respiratorios, latidos cardiacos o movimientos definidos de músculos voluntarios. Otra clasificación los coloca independientes de la edad gestacional.
- **Peso al nacer:** primer peso del feto o RN obtenido después del nacimiento. Este peso debería ser medido preferentemente dentro de la primera hora de vida y antes de que se produzca la sensible pérdida posnatal de peso.
- **Periodo neonatal:** periodo que comienza con el nacimiento y termina a los 28 días completos tras el nacimiento.
- **Muerte fetal:** muerte ocurrida antes de la completa expulsión o extracción del producto de la concepción, independiente de la duración del embarazo.
  - **Muerte fetal precoz (Aborto):** expulsión o extracción desde la madre de un feto o embrión con una edad gestacional inferior a 22 semanas o peso inferior a 500 gramos.
  - **Muerte fetal tardía (Mortinato):** muerte antes de la expulsión o parto en que la edad gestacional es superior a 22 semanas completas o el peso es de 500 gramos.
- **Mortinato o nacido muerto:** Se trata de un producto de la concepción proveniente de un embarazo de 21 semanas o más de gestación que después



de concluir su separación del organismo materno no respira, ni manifiesta otro signo de vida tales como latidos cardiacos o funiculares o movimientos definidos de músculos voluntarios.

- **Muerte neonatal:** muerte acontecida dentro de las primeras cuatro semanas (28 días) posnatales. Se subdivide en:
  - **Muerte neonatal precoz:** cuando sobreviene la muerte antes de los 7 días posnatales cumplidos (menos de 168 horas).
  - **Muerte neonatal tardía:** Incluye los RN muertos después del 7º día posnatal cumplido y antes de los 28 días posnatales.
  
- **Muerte infantil:** muertes producidas durante el primer año de vida.

De acuerdo con:

- *World Association of Perinatal Medicine.*
- *Organización Mundial de la Salud.*
- *Instituto Nacional de Estadística.*
- *Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.*
- *Sociedad Española de Neonatología.*



DIFUSIÓN  
CIENTÍFICA



**Certificado comunicación-póster en el XXV Congreso Europeo de Medicina Perinatal celebrado en Maastricht (Países Bajos) en Junio de 2016. Título: “Outcome of Late Preterm Infants at the University Hospital Central Of Asturias (HUCA)”**

EUROPEAN ASSOCIATION OF PERINATAL MEDICINE

mecc MAASTRICHT

MAASTRICHT THE NETHERLANDS

in cooperation with EFONI european foundation for the care of preterm infants

PERINATAL MEDICINE

XXXV EUROPEAN CONGRESS

June 15<sup>th</sup> - 18<sup>th</sup> 2016

*Certificate Poster Presentation*

his is to certify that the scientific contribution entitled

Outcome of Late Preterm Infants at the University Hospital Central of Asturias (HUCA)

presented by

Morales Luengo F, Fernández Colomer B.

has been accepted as poster at

“XXV European Congress Perinatal Medicine”

Maastricht, June 15<sup>th</sup> - 18<sup>th</sup>, 2016

Jan Nijhuis  
President of ECPM 2016

Luc Zimmermann  
Chair of Euregional Scientific Committee

**Certificado comunicación oral en el Congreso Regional de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León (SCCALP) celebrado en Santander (Cantabria) en Noviembre de 2016. Título: "Prematuros tardíos vs recién nacidos a término".**



SOCIEDAD DE PEDIATRÍA  
ASTURIAS, CANTABRIA Y CASTILLA Y LEÓN

XXIX Memorial Guillermo Arce  
y Ernesto Sánchez-Villares

Santander, 4 y 5 de noviembre de 2016

COMITÉ ORGANIZADOR

*Presidente*

María Jesús Cabero Pérez

*Vicepresidente*

José Lorenzo Guerra Díez

*Vocales*

Jesús Lino Álvarez Granda

Lucía Cueli

María Teresa Leonardo Cabello

Yolanda Mirones Martínez

Ana Peñalba Citores

Carmen Rodríguez Campos

Rocío Sancho Gutiérrez

Ana Tejerina Puente

COMITÉ CIENTÍFICO

*Presidente*

Domingo González Lamuño

*Vicepresidente*

Luis Ramón de la Rubia Fernández

*Vocales*

Estíbaliz Alegría Echaúri

Iosune Alegría Echaúri

Rocío Cuesta González

Pilar Gortazar Arias

Daniel Gutiérrez Pascual

Miriam Palacios Sánchez

María Pérez Poyato

COMITÉ DEL MEMORIAL

Francisco Álvarez García

Lino Álvarez Granda

Fco. Javier Álvarez Guisasola

Jaime Blanes Juliá

María Jesús Cabero Pérez

Carlos Bousoño García

Fernando Centeno Malfaz

Miguel García Fuentes

Félix Lorente Toledano

Manuel Marugán de Miguelsanz

Juan Mayordomo Colunga

Horacio Paniagua Repetto

Jesús Prieto Veiga

Corsino Rey Galán

Julián Rodríguez Suárez

Juan Tovar Larrucea

CERTIFICADO DE PARTICIPACIÓN

El Comité Científico certifica que los autores

Morales Luengo F<sup>1</sup>, Fernández Colomer B<sup>2</sup>, Escribano García C<sup>1</sup>, Izquierdo Caballero R<sup>1</sup>,  
Samaniego Fernández CM<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Unidad de Neonatología, Servicio de Pediatría.  
Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. <sup>2</sup>Servicio de Neonatología.  
Hospital Universitario Central Asturias. Oviedo.

han participado con la comunicación oral titulada:

Prematuros tardíos vs recién nacidos a término.

en el

XXIX Memorial Guillermo Arce y Ernesto Sánchez-Villares,  
celebrado en Santander, los días 4 y 5 de noviembre de 2016.

Firmado:

Dr. Domingo González-Lamuño  
*Presidente Comité Científico*

Artículo publicado en la revista científica pediátrica “Anales de Pediatría” en el año 2020. Título del artículo: “Desarrollo psicomotor en prematuros tardíos a los cinco años de edad: comparación con recién nacidos a término mediante ASQ3”

Model  
ANPEDI-2916; No. of Pages 10

ARTICLE IN PRESS

An Pediatr (Barc). 2020;xxx(xx):xxx-xxx

analesdepediatría

[www.analesdepediatria.org](http://www.analesdepediatria.org)



ORIGINAL

## Desarrollo psicomotor en prematuros tardíos a los cinco años de edad: comparación con recién nacidos a término mediante ASQ3®

Félix Morales-Luengo<sup>a,\*</sup>, Beatriz Salamanca-Zarzuela<sup>b</sup> y Belén Fernández Colomer<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Neonatología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

<sup>b</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

<sup>c</sup> Servicio de Neonatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

Recibido el 19 de febrero de 2020; aceptado el 22 de abril de 2020

### PALABRAS CLAVE

Pretérmino tardío;  
Morbilidad perinatal;  
Neurodesarrollo;  
Evaluación  
neurodesarrollo;  
ASQ3

### Resumen

**Introducción:** Los prematuros tardíos (PT) son un subgrupo de prematuros numeroso con riesgo de déficit en el desarrollo psicomotor (DPM). Muchas alteraciones sutiles pasan desapercibidas si no se emplean herramientas adecuadas de evaluación. El cuestionario para padres Ages & Stages Questionnaires 3® (ASQ3®) parece sencillo y útil para la detección de riesgo en el DPM y está recomendado por sociedades científicas que estudian a los PT.

**Objetivos:** Evaluar el riesgo de déficit en el DPM a los 5 años de edad en PT y compararlos con recién nacidos a término (RNAT) con ASQ3.

**Pacientes y métodos:** Se recogieron los PT nacidos en un hospital de tercer nivel en el año 2010 y 2 RNAT del mismo sexo por cada PT. Se compararon variables de morbilidad prenatal y neonatal. A los 5 años se solicitó a sus familias (excluyendo aquellos con otros riesgos neurológicos) completar ASQ3. Se determinó el punto de corte para la puntuación total de ASQ3 que discriminará el riesgo de déficit del DPM mediante un análisis ROC. El punto de corte para determinar alteración en cada dominio se obtuvo según el manual ASQ3.

**Resultados:** ASQ3 fue completado por 88 PT (47%) y 131 RNAT (35%). Todas las puntuaciones medias globales y por dominios fueron menores en PT, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos. Siete PT tuvieron riesgo de déficit del DPM ( $\leq 253$  puntos) frente a 4 RNAT, sin diferencia significativa. Un total de 195 PT tuvieron mayor patología materna, fetal y neonatal que RNAT (n = 390). En el análisis univariante el sexo varón y el crecimiento intrauterino restringido (CIR) fueron factores asociados al riesgo de déficit del DPM y en el multivariante solo CIR.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [felixmoralesluengo@gmail.com](mailto:felixmoralesluengo@gmail.com) (F. Morales-Luengo).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.032>

1695-4033/© 2020 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: Morales-Luengo F, et al. Desarrollo psicomotor en prematuros tardíos a los cinco años de edad: comparación con recién nacidos a término mediante ASQ3®. An Pediatr (Barc). 2020. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.032>

**KEYWORDS**

Late premature;  
Perinatal morbidity;  
Neurodevelopment;  
Neurodevelopment  
assessment;  
ASQ3

**Conclusión:** El riesgo de déficit en el DPM entre PT y RNAT a los 5 años parece no evidenciarse con diferencias significativas entre ambos, siendo los valores obtenidos en el ASQ3 ligeramente inferiores en los PT. Sexo varón y CIR parecen influir negativamente en este riesgo.

© 2020 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Psychomotor development in late premature newborns at five years. Comparison with term newborns using the ASQ3®**

**Abstract**

**Introduction:** Late prematures (LP) belong to a subgroup of many premature babies with a risk of delayed psychomotor development (PMD). Many subtle changes pass unnoticed if adequate assessment tools are not used. The Ages & Stages Questionnaires 3® (ASQ3®) for parents appears simple and useful for the detection of risk of impairment of PMD, and is recommended by scientific societies that study LP.

**Objectives:** To evaluate the risk of impaired PMD in LP at 5years-old, and compare them with term newborns (TNB) using the ASQ3.

**Patients and methods:** Data were collected on the LP born in a third level hospital in 2010, as well as 2 TNB of the same gender for each LP. The prenatal and postnatal morbidity variables were compared. At 5 years, their families (excluding those with other neurological risks) were asked to complete the ASQ3. The cut-off point was determined for the total score of the ASQ3 that would discriminate the risk of PMD impairment using ROC analysis. The cut-off point to determine a change in each domain was obtained according to the ASQ3 manual.

**Results:** The ASQ3 was completed for 88 (47%) and 131 (35%) TNB. All the overall mean scores and those for domains were lower in LP, with no significant differences found between the two groups. A risk of PMD impairment ( $\leq 253$  points) was observed in 7 LP compared to 4 TNB, with no significant difference. More maternal, foetal, and neonatal illnesses were observed in 195 LP than in the 390 TNB. In the univariate analysis, male gender and restricted uterine growth (RUG) were factors associated with a risk of PMD impairment and only RUG in the multivariate analysis.

**Conclusion:** The risk of PMD impairment between LP and TNB at 5 years appears not to be shown, with no significant differences between both, and with the values obtained in the ASQ3 being slightly lower in the LP. Male gender and RUG negatively influence this risk.

© 2020 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

El término «prematuridad tardía» (PT) fue definido en una conferencia en Estados Unidos en el año 2005 y tenía como objetivo optimizar la atención y la evolución de los embarazos y de los recién nacidos (RN) casi a término<sup>1</sup>. Esta definición engloba a los RN entre las 34 y las 37 semanas de edad gestacional<sup>1,2</sup>.

La prevalencia de PT de embarazos únicos suponía entre el 3 y el 6% en países desarrollados en el año 2010 y constituía entre el 65 y el 75% de todos los prematuros<sup>3</sup>. Hasta hace poco tiempo se consideraba y trataba a los PT como RN a término (RNAT)<sup>1</sup>, pero en numerosas revisiones de los últimos 10 años se ha demostrado inmadurez física neonatal y en el desarrollo posterior<sup>4,5</sup>. En consecuencia están expuestos a un mayor riesgo de complicaciones no solo en el periodo neonatal<sup>2,6</sup> sino a largo plazo, presentando, entre otras, alteraciones en el desarrollo motor, cognitivo y comportamental<sup>7-10</sup> que debemos tener presentes para

detectarlas e intervenir precozmente y así mejorar la evolución a largo plazo de estos niños.

El proceso de maduración cerebral, incluidas la neurogénesis y la sinaptogénesis, ocurre durante las últimas semanas de gestación; además, el cerebro de un PT pesa el 65% del de un RNAT y está menos mielinizado<sup>11</sup>. En el nacimiento del PT este desarrollo cerebral intrauterino se interrumpe, siendo más vulnerable a factores que pueden afectar de forma negativa a esta maduración; entre ellos se han descrito el ingreso en neonatología con sus problemas médicos<sup>12,13</sup>, ausencia de lactancia materna<sup>14</sup>, bajo peso para la edad gestacional<sup>15</sup>, sexo varón<sup>16</sup> y el ambiente sociocultural en el que se desarrollan<sup>17</sup>.

El desarrollo psicomotor (DPM) en la primera infancia es un factor determinante en el comportamiento y en el aprendizaje, y la evidencia sugiere que la detección precoz de problemas del DPM permite una intervención a tiempo y eficaz que puede modificar la historia natural de estas alteraciones<sup>18</sup>.

Cómo citar este artículo: Morales-Luengo F, et al. Desarrollo psicomotor en prematuros tardíos a los cinco años de edad: comparación con recién nacidos a término mediante ASQ3®. An Pediatr (Barc). 2020. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.032>



Las sociedades pediátricas recomiendan la aplicación universal de herramientas de cribado de DPM durante la primera infancia, especialmente cuando existen factores de riesgo como la prematuridad y alteraciones genéticas o metabólicas<sup>19</sup>. Algunas herramientas son complejas, requieren profesionales entrenados para su realización y suponen un tiempo excesivo. Como resultado, existe un riesgo de infradiagnóstico en niños con problemas de DPM sutiles, como ha sido publicado<sup>20</sup>.

Existen cuestionarios para padres que pueden detectar problemas de DPM. Uno de ellos es el Ages Stages Questionnaire (ASQ), que es un conjunto de cuestionarios sobre el desarrollo infantil diseñado por J. Squires y D. Bricker<sup>21</sup> en la Universidad de Oregon y puede ser completado por los padres en 12-18 min. En el año 2009 se revisó con la 3.ª edición Ages & Stages Questionnaires 3® (ASQ3®), que abarca desde los 2 a los 60 meses de edad. Las propiedades varían según la edad de aplicación, el tipo de niños y el método de referencia, entre otros, y algunos estudios apuntan una moderada sensibilidad y una elevada especificidad<sup>22</sup>, con buena correlación con test más complejos<sup>22,23</sup>. ASQ ha mostrado ser válido y consistente como cribado tanto en niños RNAT como con factores de riesgo como la prematuridad<sup>24,25</sup>. Además de la facilidad de su aplicación, la implicación de los padres en la evaluación de sus niños parece positiva<sup>26</sup>. Actualmente es el test de cribado de desarrollo infantil completado por los padres más empleado en el mundo<sup>23</sup>. Ha sido traducido a varios idiomas, incluido el español<sup>23</sup>, y también se ha adaptado y validado en varios países, incluida la región de Galicia en España<sup>27</sup>. El grupo de seguimiento de niños PT de la Sociedad Española de Neonatología (SEN34-36) ha propuesto recientemente el uso de ASQ3 a los 2 años y a los 4-5 años en este grupo de niños<sup>28</sup>.

## Pacientes y métodos

Estudio de casos y controles que compara DPM a los 5 años, y estudio descriptivo comparativo de morbilidad perinatal entre RNAT y PT. En un hospital terciario se revisaron las historias de todos los PT nacidos durante el año 2010, recogiendo datos prenatales y neonatales.

Para comparar la población de PT con la de RNAT se recogieron los mismos datos de dos RNAT del mismo sexo y nacidos inmediatamente (no más de 48 h después) por cada PT. Los datos recogidos se encuentran en la **tabla 1**.

Para comparar el riesgo de déficit del DPM a los 5 años se envió por correo postal el cuestionario ASQ3 de 60 meses de edad a los PT y RNAT participantes en el estudio excluyendo exitus, malformaciones mayores, alteraciones del sistema nervioso central y síndromes genéticos. Los cuestionarios ASQ3 se enviaron cuando los sujetos cumplieron 60 meses de edad y se completaron nunca más tarde de los 66 meses de edad (periodo de validez). Además, se habilitaron un teléfono y una dirección de correo electrónico para resolver dudas.

El ASQ3 evalúa 5 dominios —comunicación, motor grueso y fino, resolución de problemas y socio-individual—, con 6 preguntas cada dominio y 3 respuestas posibles en cada pregunta: «sí» (10 puntos), «a veces» (5 puntos) y «todavía no» (0 puntos). Se tomó la puntuación total de ASQ3 y de cada uno de los 5 dominios.

Para determinar el punto de corte de la puntuación total del ASQ3 que fuera capaz de discriminar el riesgo de déficit de DPM de nuestra muestra se utilizó un análisis ROC. El punto se fijó en 253. Este método ya ha sido utilizado en otro estudio similar<sup>14</sup>. Además, se analizaron los niños con < 2 DE en cualquier dominio según el manual ASQ3.

En el análisis estadístico las variables cualitativas se describieron como porcentaje, y las cuantitativas como media y DE cuando se ajustaban a la normalidad, o como mediana y recorrido intercuartílico (IQR=p25-p75) si se separaban significativamente de ella (prueba Shapiro-Wilks,  $p < 0,05$ ).

El estudio se basa en la comparación de grupos independientes. Para comparar variables cualitativas se utilizó la prueba ji cuadrado ( $\chi^2$ ), o la prueba Fisher si el número de efectivos esperados era menor de cinco en alguna casilla de tabla  $2 \times 2$ . Las variables numéricas se compararon mediante la prueba t de Student para grupos independientes. Si la distribución no era normal se utilizó la prueba U de Mann-Whitney.

Para analizar los factores asociados en niños con riesgo de déficit del DPM se empleó análisis de regresión logística univariante. Con las variables encontradas con  $p \leq 0,1$  se realizó un análisis multivariante.

Se consideraron significativas las diferencias con probabilidad aleatoria ( $p < 0,05$ ). Los análisis estadísticos se realizaron con el programa informático SPSS versión 22.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital, y los padres de los participantes dieron por escrito su consentimiento informado.

## Resultados

De los 2.565 RN durante el año 2010, 195 (7,6%) fueron PT. El total de prematuros en ese periodo fue de 276, lo que se traduce en que el 70,6% de estos son PT. Un total de 107 PT fueron varones (54,9%).

La muestra de RNAT fue de 390 (dos por cada PT).

En la **tabla 2** se pueden observar las características maternas, prenatales y neonatales de los grupos PT y RNAT. Dentro de la patología materna en el embarazo los problemas de hipertensión maternos, la diabetes gestacional y los tóxicos siguieron siendo estadísticamente mayores en PT. En cuanto a la patología fetal, el crecimiento intrauterino restringido (CIR), el riesgo de pérdida de bienestar fetal periparto y las alteraciones de placenta fueron superiores estadísticamente en PT.

La estancia en la unidad de neonatología de los niños ingresados en el periodo neonatal fue superior estadísticamente ( $p < 0,001$ ) en los PT (mediana 12,5 días [8-17,7]) en comparación con RNAT (mediana 5,5 días [3-7]).

En cuanto a la mortalidad (se excluyeron síndromes malformativos mayores, cromosopatías y metabolopatías), solo se encontraron 2 exitus, y ambos en el grupo PT (1%): una sepsis nosocomial en un PT CIR y una muerte súbita en otro PT CIR. No se encontraron diferencias significativas ( $p$  Fisher = 0,1).

Para la evaluación del riesgo de déficit del DPM a los 5 años de edad se seleccionaron 187 de los 195 PT (se excluyeron ocho PT: tres exitus, una malformación digestiva mayor, dos alteraciones del sistema nervioso central y dos

Cómo citar este artículo: Morales-Luengo F, et al. Desarrollo psicomotor en prematuros tardíos a los cinco años de edad: comparación con recién nacidos a término mediante ASQ3®. An Pediatr (Barc). 2020. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.032>



Tabla 1 Datos recogidos prenatales, neonatales y exitus de los PT y RNAT en el estudio	
Problemas maternos durante la estación	Problemas de hipertensión maternos Alteración de glucosa materna Otros problemas maternos
Problemas fetales	Crecimiento intrauterino restringido Alteración aguda de registro fetal Alteraciones de la placenta y anejos Dos o más fetos Eutócico, instrumental, cesárea Necesidad de reanimación al nacimiento (presión positiva intermitente, intubación, masaje cardíaco y/o adrenalina) Al minuto y 5 minutos de vida
Gestación múltiple	
Parto	
Reanimación en paritorio	
Test de Apgar	
Sexo	
Peso recién nacido	En gramos
Ingreso en período neonatal <sup>a</sup>	En unidad de neonatología y/o unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN)
Días de estancia hospitalaria neonatal	
Patología metabólica neonatal	Hipoglucemia Hipocalcemia Hiperbilirrubinemia
Patología respiratoria neonatal	Enfermedad de membrana hialina (EMH) Taquipnea transitoria
Patología infecciosa neonatal relevante	Fuga aérea pulmonar Sepsis vertical confirmada Sepsis nosocomial confirmada Sepsis clínica > 72 h de vida Sepsis clínica < 72 h de vida Infección congénita
Malformaciones	Cardiaca, renal, digestiva, genital, otras (se excluyeron hernias y criptorquidias)
Patología digestiva neonatal	Dificultad para alimentación oral, reflujo gastroesofágico, vómitos
Otra patología neonatal	Renal Neurológica Hematológica Hemodinámica
Exitus	Hasta los 5 años de vida

Cómo citar este artículo: Morales-Luengo F, et al. Desarrollo psicomotor en prematuros tardíos a los cinco años de edad: comparación con recién nacidos a término mediante ASQ3®. An Pediatr (Barc). 2020. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.032>

Tabla 2 Datos maternos, prenatales y periodo neonatal de ambos grupos PT y RNAT y diferencias estadísticas

	PT (n= 195)	RNAT (n= 390)	p	OR [IC 95%]
<i>Edad materna (media) en años</i>	32,6 ± 6,1	32,4 ± 5,3	0,53	
<i>Gestación múltiple</i>	28,2%	1%	< 0,001	38,5 [13,7-108,2]
<i>Patología materna</i>	40%	21,5%	< 0,001	2,5 [1,7-3,6]
<i>Patología fetal</i>	28,2%	13,3%	< 0,001	2,6 [1,7-4]
<i>Parto</i>				
Eutócico	45,6%	49,2%	0,5	
Cesárea	41,5%	21%	< 0,001	3,1 [2,1-4,5]
Instrumental	12,9%	29,8%	< 0,001	3,3 [2,1-5,3]
<i>Reanimación</i>	14,1%	4,9%	< 0,001	3,3 [1,8-6,8]
<i>Apgar (media)</i>				
1 min	8,5 ± 1,2	8,8 ± 0,72	< 0,001	
5 min	9,65 ± 1,02	9,9 ± 0,37	< 0,001	
<i>Peso en g (media)</i>	2.450 ± 539	3.317 ± 447	< 0,001	
<i>Ingreso neonatal</i>	59,5%	11,8%	< 0,001	17,1 [7,3-16,9]
<i>Patología neonatal</i>	66,1%	23,3%	< 0,001	6,5 [4,4-9,5]
Metabólica	59,9%	10,3%	< 0,001	11,2 [7,3-17,2]
Respiratoria	17,4%	3,6%	< 0,001	5,7 [3-10,9]
Digestivo	15,9%	1%	< 0,001	17,7 [6,1-51]
Infeccioso	7,1%	5,6%	0,45	1,3 [0,7-2,6]
Malformación	8,7%	4,6%	< 0,05	2 [1,1-3,9]
Hematológico	6,7%	3,6%	0,09	1,9 [0,9-4,2]
Hemodinámico	4,1%	0,5%	< 0,01 (Fisher)	8,4 [1,8-39,9]
Neurológico	2%	0%	< 0,05 (Fisher)	—
Nefrológico	0,5%	0,3%	Fisher = 0,55	2 [0,12-32,5]

1 min: Apgar al minuto de vida; 5 min: Apgar a los 5 min de vida; g: gramos; OR [IC]: odds ratio [intervalo de confianza del 95%]; PT: prematuro tardío; RNAT: recién nacido a término.  
En negrita,  $p < 0,05$ .

síndromes genéticos). Del grupo de RNAT se seleccionaron 374.

Respondieron al cuestionario ASQ3 88 PT (47%) y 131 RNAT (35%). Las características de los niños que respondieron se muestran en la tabla 3.

Entre los PT que respondieron al cuestionario y los que no lo hicieron no se encontraron diferencias estadísticas en variables perinatales que pudieran influir en el DPM, salvo en patología fetal de forma global (aunque en CIR, la principal patología fetal, no se encontró diferencia). En los RNAT no se encontraron diferencias en estos ítems (tabla 4).

La media de puntuación global del ASQ3 y la de cada dominio fueron menores en los PT, aunque no se encontraron diferencias estadísticas en ninguno de ellos (tabla 5).

Al hacer un gráfico (fig. 1) con la distribución de porcentajes de la puntuación total del ASQ3, ambos grupos tenían una distribución equivalente a partir de 253 puntos, y bajo ese punto había más PT con puntuaciones más bajas. El análisis ROC mostró una sensibilidad superior al 81% para este punto. Además, ese punto de corte fue similar a la media menos 2DE de la población de referencia RNAT (254,7 puntos). La prueba de Kolmogorov-Smirnov no mostró evidencia de distribución de porcentajes diferente en ambos grupos ( $p = 0,74$ ) por encima de ese punto.

Se diagnosticaron 11 niños con riesgo de déficit del DPM ( $\leq 253$  puntos). Siete fueron PT (7,9%) y cuatro RNAT (3%), superior en PT pero no significativo ( $p$  Fisher = 0,1; OR 2,7

[0,8-9,7]). De estos 11 niños, ocho tuvieron al menos algún dominio afectado ( $< 2$  DE según el manual). De los siete PT, seis tuvieron algún dominio afectado, principalmente motor grueso y/o fino, y tres más de un dominio alterado. También se observaron alteraciones en los dominios socio-individual y comunicación no vistos en RNAT. De los cuatro RNAT, dos tuvieron algún dominio alterado, uno motor grueso y otro motor fino. No se encontró alteración en dominio resolución de problemas en ningún niño.

Los siete PT con riesgo de déficit del DPM fueron varones: en tres se diagnosticó hipoglucemia en el periodo neonatal (como única patología reseñable), tres tuvieron antecedente de CIR, y solo uno precisó ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) por CIR de 1.500 g.

En los cuatro RNAT con riesgo de déficit de DPM la mitad fueron varones: tres tuvieron algún antecedente neonatal, ninguno de ellos con ingreso en la UCIN: dos ictericias (uno con anemia) y un distrés respiratorio transitorio. No se encontró patología fetal o materna importante en estos niños.

En el análisis univariante, que incluía posibles factores de riesgo de DPM, solo resultaron significativas las variables sexo (varón) y CIR (principal patología fetal). PT estuvo cerca de la significación. En el análisis multivariante (variables  $p \leq 0,1$ ) solo CIR resultó ser significativo (tabla 6).

Con las combinaciones de niños PT varones y PT CIR se encontró un riesgo significativo ( $p < 0,01$ ; OR 7,1 [2-25,5] y  $p < 0,01$ ; OR 8,3 [1,9-36,6], respectivamente).

Cómo citar este artículo: Morales-Luengo F, et al. Desarrollo psicomotor en prematuros tardíos a los cinco años de edad: comparación con recién nacidos a término mediante ASQ3®. An Pediatr (Barc). 2020. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.032>

Tabla 3 Características de los niños con ASQ3 completado y diferencias estadísticas

	PT con ASQ (n= 88)	RNAT con ASQ (n= 131)	p
Peso, media $\pm$ DE (g)	2.397 $\pm$ 476	3.357 $\pm$ 430	< 0,001
Edad gestacional, media $\pm$ DE (semanas)	35,1 $\pm$ 0,9	39,3 $\pm$ 1,2	< 0,001
Varón	52,6%	52,5%	0,99
Patología fetal	36,3%	12,2%	< 0,001
Patología materna	40,9%	17,6%	< 0,001
Gemelar	28,9%	1,7%	< 0,001
Cesárea	48,7%	22,4%	< 0,001
REA	15,9%	3%	< 0,01
Ingreso en neonatología	68,4%	11%	< 0,001
Ingreso UCIN	31,8%	3,8%	< 0,001
Patología neonatal	73,8%	19,8%	< 0,001
Formación universitaria materna	49,4%	66,1%	0,02
Edad materna, media $\pm$ DE (años)	35,1 $\pm$ 5,2	33,4 $\pm$ 4,6	0,02
Lactancia materna	47,3%	71,5%	< 0,01

DE: desviación estándar; PT: prematuro tardío; REA: reanimación en paritorio; RNAT: recién nacido a término; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales.  
En **negrita**,  $p < 0,05$ .

Tabla 4 Características y antecedentes de PT y RNAT que respondieron sí y no en el cuestionario ASQ3 y diferencias estadísticas

	ASQ PT sí (n= 88)	ASQ PT no (n= 99)	p	ASQ RNAT sí (n= 131)	ASQ RNAT no (n= 243)	p
Peso, media $\pm$ DE (g)	2.397 $\pm$ 476	2.516 $\pm$ 600	0,13	3.357 $\pm$ 430	3.299 $\pm$ 439	0,27
Edad gestacional, media $\pm$ DE (semanas)	35,1 $\pm$ 0,9	35,1 $\pm$ 0,8	0,35	39,3 $\pm$ 1,2	39,4 $\pm$ 1,2	0,51
Varón	52,6%	55,8%	0,66	52,5%	52,3%	0,94
Gestación múltiple	28,9%	28,8%	0,98	1,5%	0,4%	0,23 (Fisher)
Patología materna	43,4%	36%	0,31	19,8%	21,7%	0,64
Patología fetal	35,5%	20,7%	0,03	12,8%	12,1%	0,83
CIR	14,5%	6,3%	0,08	0,8%	1,2%	1 (Fisher)
REA	18,4%	11,8%	0,19	2,3%	4,8%	0,4 (Fisher)
Cesárea	48,7%	36%	0,08	22%	16,2%	0,17
Ingreso UCIN	30,3%	21,6%	0,08	3,4%	1,6%	0,27 (Fisher)

CIR: crecimiento intrauterino restringido; DE: desviación estándar; g: gramos; PT: prematuro tardío; REA: reanimación en paritorio; RNAT: recién nacido a término; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales.  
En **negrita**,  $p < 0,05$ .

## Discusión

En este estudio la tasa de PT es similar a la encontrada en la literatura reciente de países desarrollados<sup>3</sup>. En 34 hospitales españoles<sup>29</sup> entre 2011 y 2016 se encontró una tasa de PT del 5,9%, algo inferior a la nuestra (7,6%). Aunque durante el periodo neonatal los PT no tienen morbilidad tan importante como los prematuros de menor edad gestacional, el número total de PT es suficientemente grande para que supongan un impacto asistencial y económico reseñable en las unidades de neonatología<sup>5</sup>.

El incremento de PT en los últimos años se atribuyó a varias razones, incluidas la mayor vigilancia materna (detectando más problemas fetales y/o maternos e indicando finalización prematura del embarazo), mayor número de intervenciones obstétricas, embarazos multifetales, técnicas de

reproducción asistida, edad materna y complicaciones<sup>1,2</sup>. En nuestro estudio se observó una mayor proporción de embarazos múltiples, problemas maternos y fetales en PT respecto a RNAT, lo que en muchos casos fue la causa prematura del parto y un posible factor asociado de morbilidad.

La inmadurez corporal y fisiológica de los PT puede llevar a complicaciones tanto a corto plazo como a largo plazo<sup>4,5,30</sup>. En este estudio se ha encontrado mayor morbilidad neonatal en comparación con RNAT, coincidente con otros estudios<sup>4</sup>.

Aunque en este estudio solo se encontró mortalidad en el grupo PT, no fue significativamente superior respecto a RNAT. Una muestra mayor probablemente mostraría resultados más concluyentes, como se indica en algunas revisiones<sup>5,30</sup>.

En cuanto al DPM en PT, las revisiones apuntan a mayores alteraciones motoras, cognitivas y comportamentales comparados con RNAT<sup>7-10</sup>. McGowan et al.<sup>9</sup> realizaron una

Cómo citar este artículo: Morales-Luengo F, et al. Desarrollo psicomotor en prematuros tardíos a los cinco años de edad: comparación con recién nacidos a término mediante ASQ3®. An Pediatr (Barc). 2020. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.032>



Tabla 5 ASQ3 en PT y RNAT. Dominios y puntuación total y diferencias estadísticas

		PT (n = 88)	RNAT (n = 131)	p
Comunicación	Media $\pm$ DE	55,8 $\pm$ 8	56,6 $\pm$ 4,8	0,57
	Mediana [IQR]	55 [55-60]	60 [55-60]	
Motor grueso	Media $\pm$ DE	52,9 $\pm$ 10,7	55,5 $\pm$ 6,2	0,1
	Mediana [IQR]	55 [50-60]	60 [50-60]	
Motor fino	Media $\pm$ DE	55,3 $\pm$ 7,9	56,2 $\pm$ 5,6	0,19
	Mediana [IQR]	55 [55-60]	60 [55-60]	
Resolución problemas	Media $\pm$ DE	58,3 $\pm$ 2,6	59,5 $\pm$ 1,6	0,12
	Mediana [IQR]	60 [60-60]	60 [60-60]	
Socio-individual	Media $\pm$ DE	55 $\pm$ 7,7	56 $\pm$ 5	0,79
	Mediana [IQR]	55 [55-60]	55 [55-60]	
TOTAL	Media $\pm$ DE	277,3 $\pm$ 30,2	283,9 $\pm$ 14,6	0,13
	Mediana [IQR]	285 [275-290]	285 [275-295]	

DE: desviación estándar; IQR: recorrido intercuartílico, p25-p75; PT: prematuro tardío; RNAT: recién nacido a término.

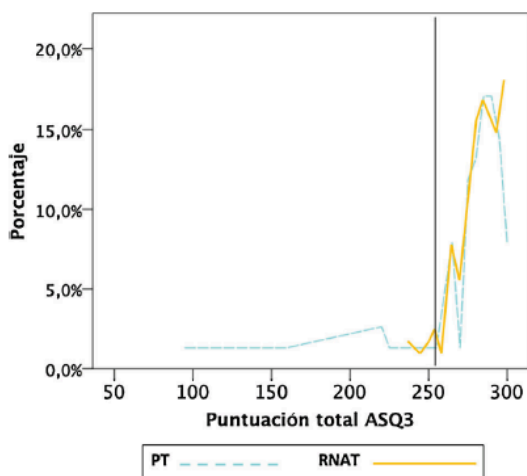


Figura 1 Distribución de porcentajes de puntuación total ASQ3 en prematuros tardíos (PT) y recién nacidos a término (RNAT). La línea vertical marca el punto de corte (253).

revisión sistemática de 10 estudios que evaluaban el DPM en PT entre el año y los 7 años de edad. Aunque la medición de las variables y la exclusión de algunos PT en los estudios fueron dispares, se observaron más alteraciones de DPM (definidas como parálisis cerebral, retraso general del desarrollo, discapacidad intelectual o problemas del lenguaje). Otra revisión con evaluaciones entre los 2 y los 36 años encontró un pequeño pero significativo incremento de resultados adversos cognitivos y educacionales e hizo mención de que los PT podrían beneficiarse de un mayor seguimiento del DPM y escolar<sup>10</sup>. Las diferencias en desarrollo entre PT y RNAT en los primeros años de vida parecen más notables, pero a edades superiores no son tan marcadas y algunos estudios no han encontrado resultados concluyentes a los 8-11 años<sup>31</sup> y a los 4-15 años (con PT «sanos»)<sup>32</sup>. Este «*catch up*» en el desarrollo en los primeros años de vida podría indicar que algunas alteraciones encontradas son transitorias, e incluso que algunas habilidades mejoran al entrar en la escuela<sup>33</sup>.

La frecuente falta de tiempo en la consulta pediátrica y las complejas herramientas «profesionales» para la evaluación del DPM pueden retrasar o infradiagnosticar a niños en riesgo, y ASQ parece una alternativa muy útil<sup>27</sup>.

Un estudio español realizado con ASQ en PT y RNAT a los 24 y 48 meses observó que tener alterados al menos dos dominios a los 24 meses se correlacionaba significativamente, especialmente en los PT, con riesgo de déficit del DPM a los 48 meses. Además, a los 24 meses solo se encontraron niños con dos o más dominios alterados en el grupo PT<sup>25</sup>.

Demestre et al.<sup>14</sup> publicaron una menor puntuación media total y por dominios en PT respecto a RNAT a los 4 años de edad, pero sin diferencias significativas, al igual que nuestro estudio. Sí detectaron significativamente mayor riesgo de déficit del DPM en PT (ASQ global  $\leq$  251 puntos). En nuestro estudio la proporción de PT con riesgo de déficit del DPM frente a RNAT fue más del doble, aunque no se encontró diferencia significativa. Probablemente sea necesaria una muestra mayor o que estas diferencias disminuyan a los 5 años de edad. Los dominios motores fueron los más alterados en ambos grupos, pero se observaron más alteraciones en PT incluso con más de un dominio alterado en varios PT.

Es interesante recalcar que Hornman et al.<sup>33</sup> han encontrado patrones de persistencia, aparición o desaparición en riesgo de déficit del DPM, y parece que varían según la edad, el niño y la intervención. Observaron patrones similares en RNAT y pretérminos moderados (32-35 semanas de edad gestacional) entre los 4 y los 5 años de edad, a diferencia de prematuros < 32 semanas, que tuvieron más problemas persistentes y emergentes. La diferencia significativa que se encontró a los 4 años en prematuros moderados con peor ASQ global y dominio de comunicación respecto a RNAT desapareció a los 5 años. Por otra parte, sí se observó un empeoramiento en dominios motores y mejoría en comunicación, apuntando que la combinación de menor actividad física en casa y el tiempo limitado de ejercicio en la escuela podría explicar estos problemas motores en prematuros tras la entrada en el colegio.

Kerstjens et al.<sup>34</sup> apunta que, además de la propia prematuridad, las alteraciones en el DPM en PT están influenciadas por otros factores. Entre los más destacados están sexo

Cómo citar este artículo: Morales-Luengo F, et al. Desarrollo psicomotor en prematuros tardíos a los cinco años de edad: comparación con recién nacidos a término mediante ASQ3®. An Pediatr (Barc). 2020. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.032>

Tabla 6 Regresión logística univariante y multivariante (incluyendo las variables del análisis univariante con  $p \leq 0,1$ ) de posibles factores asociados a niños con riesgo de déficit en el desarrollo psicomotor con ASQ3

	Univariante		Multivariante	
	p	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]
Prematuridad tardía	<b>0,1</b>	2,7 [0,8-9,7]	0,3	1,9 [0,5-7,6]
Sexo (varón)	0,04	4,4 [1,1-19,7]	0,08	4,1 [0,8-19,9]
Gemelaridad	0,99	—		
Reanimación	0,9	1,1 [0,1-9,3]		
Parto por cesárea	0,38	1,7 [0,5-5,9]		
Patología fetal	0,06	3,2 [0,9-10,9]		
CIR	< 0,01	7,4 [1,7-32,3]	0,04	5,3 [1,1-26,4]
Patología materna	0,98	1,1 [0,3-3,9]		
Ingreso en UCIN	0,26	2,2 [0,6-8,8]		
Patología respiratoria	0,47	1,8 [0,4-8,8]		
Patología metabólica	0,23	2,1 [0,6-7,1]		
Hipoglucemia	0,28	2,8 [0,4-18]		
Ictericia	0,45	1,6 [0,5-5,8]		
Patología digestiva	0,23	2,7 [0,5-13,4]		
Patología infecciosa	0,99	—		
Sin estudios universitarios maternos	0,27	2 [0,6-6,7]		
Ausencia LM	0,88	1,1 [0,3-4]		
Edad madre	0,97	0,97 [0,9-1,1]		

CIR: crecimiento intrauterino restringido; LM: lactancia materna durante al menos un mes; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales.

En **negrita**,  $p < 0,1$  (univariante) y  $p < 0,05$  (multivariante).

varón, cesárea, preeclampsia, bajo peso para la edad gestacional, gemelaridad, ingreso en la UCIN, bajo nivel socioeconómico y ausencia de lactancia materna<sup>12,17,34-36</sup>. El ingreso en unidad de neonatología va asociado a los diferentes protocolos hospitalarios, y por ello parece más adecuado utilizar la variable ingreso en UCI neonatal. Similar a nuestro estudio, Kerstjens et al.<sup>13</sup> no encontraron peores resultados de ASQ a los 43-49 meses entre prematuros de 32-35 semanas que precisaron y no UCIN, aunque estuvo cerca de la significación. En cambio, Baron et al.<sup>37</sup> sí encontraron mayor déficit cognitivo (*Differential Ability Scales 2*.<sup>a</sup> edición en edad preescolar) en estos PT. Las patologías neonatales, como la patología respiratoria hipóxica, los problemas metabólicos y las sepsis frecuentes en la UCIN, podrían influir en el daño neurológico en los PT<sup>8</sup>. En nuestro estudio se observó hipoglucemia e hiperbilirrubinemia en el periodo neonatal en algunos niños con riesgo de déficit del DPM, aunque no se pudieron asociar a este riesgo, como indican otros estudios<sup>13,38</sup>. Otras variables asociadas en algunos estudios, como ausencia de lactancia materna<sup>14,17</sup>, cesárea<sup>35</sup>, patología materna gestacional como la preeclampsia<sup>17</sup>, reanimación en paritorio<sup>39</sup>, educación parental<sup>16</sup>, edad materna baja<sup>40</sup> o gemelaridad<sup>36</sup>, no se encontraron en nuestro estudio. Aun así, esos mismos estudios no encuentran siempre hallazgos iguales entre sí y esas variables no influyen, aparentemente, en el DPM de manera consistente.

Sí se apuntó a un mayor riesgo de déficit de DPM ser varón y, sobre todo, CIR, que aumentaría el riesgo que se supone a los niños PT. Estas dos variables son frecuentemente encontradas en varios estudios como factor asociado, aunque algunos usan la variable bajo peso para la edad gestacional, que su mayoría será CIR<sup>12,15,16,34,37</sup>.

Es posible que muchos de los hallazgos del DPM encontrados en los PT sean alteraciones sutiles y que con una simple vigilancia sin intervención desaparezcan. Pero parece adecuado detectarlas con este simple cuestionario y así monitorizar a este grupo de riesgo, como indica el grupo especializado español SEN34-36<sup>28</sup>. Además, los 4-5 años serían el último peldaño para la detección de los problemas del DPM susceptible del beneficio de una terapia.

Al usar ASQ hay que reseñar que considerar el riesgo de déficit de DPM por dominios disminuye la sensibilidad y aumenta la especificidad, y es por ello que algunos autores optan, como es este estudio, por utilizar la puntuación total. En efecto, en este estudio se encontraron más niños con riesgo de déficit tomando el criterio de puntuación global alterada, y además estos incluyeron a todos los niños con alteración en algún dominio, lo que supondría *a priori* mayor sensibilidad con el criterio elegido.

Entre las limitaciones del estudio se encuentra la escasa respuesta de los niños que enviaron ASQ3. Podría influir el sesgo de que solo hubieran respondido los padres que estuvieran preocupados por algún problema de desarrollo de sus hijos. Por otro lado, no está recogida la posible terapia en los centros de atención temprana que podría influir en el desarrollo.

## Conclusión

El subgrupo de PT es numeroso, tiene mayor patología perinatal que los RNAT y necesita un seguimiento del DPM específico durante los primeros años de vida. Los factores sexo varón y problemas fetales como CIR parecen influir

Cómo citar este artículo: Morales-Luengo F, et al. Desarrollo psicomotor en prematuros tardíos a los cinco años de edad: comparación con recién nacidos a término mediante ASQ3<sup>®</sup>. An Pediatr (Barc). 2020. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.032>

negativamente en el riesgo que ya tienen *per se* los PT. Este estudio apunta que, aunque a los 5 años la diferencia con RNAT parece igualarse al no evidenciar diferencias significativas con ASQ3, existe una discreta desventaja del DPM en PT, ya que los valores obtenidos son algo menores y, además, existe más riesgo de alteraciones en dominios motores grueso y fino. Las alteraciones sutiles son difíciles de detectar, por ello el cuestionario ASQ puede ser una herramienta complementaria a la evaluación clínica, de fácil manejo, que implica a los padres y ayuda a descubrir los aspectos problemáticos para trabajar sobre ellos y minimizar las secuelas a largo plazo.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Raju TNK, 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.
- Eagle WA, Tomashek KM, Wallman C. 'Late preterm' infants: A population at risk. *Pediatrics*. 2007;120:1390-401.
- Delnord M, Zeitlin J. Epidemiology of late preterm and early term births — An international perspective. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019;24:3-10.
- 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 Obs Gynecol*. 2011;205:374.e1-9.
- Natarajan G, Shankaran S. Short- and long-term outcomes of moderate and late preterm infants. *Am J Perinatol*. 2016;33:305-17.
- Bird TM, Bronstein JM, Hall RW, Lowery CL, Nugent R, Mays GP. Late preterm infants: Birth outcomes and health care utilization in the first year. *Pediatrics*. 2010;126:e311-9.
- Kugelman A, Colin AA. Late preterm infants: Near term but still in a critical developmental time period. *Pediatrics*. 2013;132:741-51.
- Woythaler M. Neurodevelopmental outcomes of the late preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019;24:54-9.
- McGowan JE, Alderdice FA, Holmes VA, Johnston L. Early childhood development of late-preterm infants: A systematic review. *Pediatrics*. 2011;127:1111-24.
- Chan E, Leong P, Malouf R, Quigley MA. Long-term cognitive and school outcomes of late-preterm and early-term births: A systematic review. *Child Care Heal Dev*. 2016;42:297-312.
- Haynes RL, Sleeper LA, Volpe JJ, Kinney HC. Neuropathologic studies of the encephalopathy of prematurity in the late preterm infant. *Clin Perinatol*. 2013;40:707-22.
- Schonhaut L, Pérez M, Schonstedt M, Armijo I, Delgado I, Cordero M, et al. Prematuros moderados y tardíos, un grupo de menor desarrollo cognitivo en los primeros años de vida. *Rev Chil Pediatr*. 2012;83:358-65.
- Kerstjens JM, Bocca-Tjeertes IF, de Winter AF, Reijneveld SA, Bos AF. Neonatal morbidities and developmental delay in moderately preterm-born children. *Pediatrics*. 2012;130:e265-72.
- Demestre X, Schonhaut L, Morillas J, Martínez-Nadal S, Vila C. Riesgo de déficits en el desarrollo en los prematuros tardíos: evaluación a los 48 meses mediante el Ages & Stages Questionnaires®. *An Pediatr*. 2016;84:39-45.
- Kerstjens JM, de Winter AF, Sollie KM, Bocca-Tjeertes IF, Potijk MR, Reijneveld SA, et al. Maternal and pregnancy-related factors associated with developmental delay in moderately preterm-born children. *Obs Gynecol*. 2013;121:727-33.
- Hornman J, Kerstjens JM, de Winter AF, Bos AF, Reijneveld SA. Validity and internal consistency of the Ages and Stages Questionnaire 60-month version and the effect of three scoring methods. *Early Hum Dev*. 2013;89:1011-5.
- Johnson S, Evans TA, Draper ES, Field DJ, Manktelow BN, Marlow N, et al. Neurodevelopmental outcomes following late and moderate prematurity: A population-based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100:F301-8.
- Orton J, Spittle A, Doyle L, Anderson P, Boyd R. Do early intervention programmes improve cognitive and motor outcomes for preterm infants after discharge? A systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2009;51:851-9.
- Council on Children with Disabilities; Section on Developmental Behavioral Pediatrics; BFSC; MHICSNPAC. Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: An algorithm for developmental surveillance and screening. *Pediatrics*. 2006;118:405-20.
- Sheldrick RC, Merchant S, Perrin EC. Identification of developmental-behavioral problems in primary care: A systematic review. *Pediatrics*. 2011;128:356-63.
- Bricker DD, Squires J, Mounts L. Ages and Stages Questionnaires (ASQ): A Parent-Completed Child Monitoring System. Baltimore: Brooks Pub (Paul H. ed.); 1995.
- Schonhaut L, Pérez M, Castilla AM, Castro S, Salinas P, Armijo I. Validez del Ages & Stages Questionnaires para predecir el desempeño cognitivo en los primeros años de educación escolar. *Rev Chil Pediatr*. 2016;88:35-40.
- Singh A, Yeh CJ, Blanchard SB. Ages and Stages Questionnaire: A global screening scale. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2017;74:5-12.
- 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:e1468-74.
- Schonhaut L, Martínez-Nadal S, Armijo I, Demestre X. Reliability and agreement of ages and stages questionnaires®: Results in late preterm and term-born infants at 24 and 48 months. *Early Hum Dev*. 2019;128:55-61.
- Dionne C, McKinnon S, Squires J, Clifford J. Developmental screening in a Canadian First Nation (Mohawk): Psychometric properties and adaptations of Ages & Stages Questionnaires (2nd edition). *BMC Pediatr*. 2014;14:23.
- Sarmiento Campos JA, Squires J, Ponte J. Universal developmental screening: Preliminary studies in Galicia, Spain. *Early Child Dev Care*. 2009;1:1-11.
- García-Reymundo M, Hurtado Suazo JA, Calvo Aguilar MJ, Soriano Faura FJ, Ginovart Galiana G, Martín Peinador Y, et al. Recomendaciones de seguimiento del prematuro tardío. *An Pediatr*. 2019;90:318.e1-8.
- García-Reymundo M, Demestre X, Calvo MJ, Ginovart G, Jiménez A, Hurtado JA. Prematuro tardío en España: experiencia del Grupo SEN34-36. *An Pediatr*. 2018;88:246-52.
- Sharma D, Padmavathi IV, Tabatabaie SA, Farahbakhsh N. Late preterm: A new high risk group in neonatology. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;1:1-14.
- Odd DE, Emond A, Whitelaw A. Long-term cognitive outcomes of infants born moderately and late preterm. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54:704-9.
- Gurka MJ, LoCasale-Crouch J, Blackman JA. Long-term cognition, achievement, socioemotional, and behavioral development of healthy late preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc*. 2010;164:525-32.
- Hornman J, Winter AF, de Kerstjens JM, Bos AF, Reijneveld SA. Stability of developmental problems after school entry of moderately-late preterm and early preterm-born children. *J Pediatr*. 2017;187:73-9.
- Kerstjens JM, de Winter AF, Bocca-Tjeertes IF, ten Vergert EM, Reijneveld SA, Bos AF. Developmental delay in

Cómo citar este artículo: Morales-Luengo F, et al. Desarrollo psicomotor en prematuros tardíos a los cinco años de edad: comparación con recién nacidos a término mediante ASQ3®. *An Pediatr (Barc)*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.032>



- moderately preterm-born children at school entry. *J Pediatr*. 2011;159:92–8.
35. Morag I, Bart O, Raz R, Shayevitz S, Simchen MJ, Strauss T, et al. Developmental characteristics of late preterm infants at six and twelve months: A prospective study. *Infant Behav Dev*. 2013;36:451–6.
  36. You J, Shamsi BH, Hao MC, Cao CH, Yang WY. A study on the neurodevelopment outcomes of late preterm infants. *BMC Neurol*. 2019;19:4–9.
  37. Baron IS, Erickson K, Ahronovich MD, Baker RLF. Cognitive deficit in preschoolers born late-preterm. *Early Hum Dev*. 2011;87:115–9.
  38. Johnson L, Bhutani VK. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Perinatol*. 2011;35:101–13.
  39. Hirvonen M, Ojala R, Korhonen P, Haataja P, Eriksson K, Gissler M, et al. Cerebral palsy among children born moderately and late preterm. *Pediatrics*. 2014;134:e1584–93.
  40. Potijk MR, Winter AF, de Bos AF, Kerstjens JM, Reijneveld SA. Co-occurrence of developmental and behavioural problems in moderate to late preterm-born children. *Arch Dis Child*. 2016;101:217–22.

Cómo citar este artículo: Morales-Luengo F, et al. Desarrollo psicomotor en prematuros tardíos a los cinco años de edad: comparación con recién nacidos a término mediante ASQ3®. *An Pediatr (Barc)*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.032>