

CONTRIBUCION DE LA PREMATUREZ EXTREMA, MODERADA Y LEVE A LA MORTALIDAD NEONATAL

Carlos Grandi*

Epidemiología Perinatal y Bioestadística. Hospital Materno-Infantil Ramón Sardá.

A.Miguel Larguía*

División Neonatología. Hospital Materno-Infantil Ramón Sardá.

Resumen

Objetivos

Estimar la contribución del parto prematuro *extremo* (EG 28-31), *moderado* (32-33) y *leve* (34-36 semanas) a la mortalidad neonatal.

Métodos

Diseño caso-control de una cohorte hospitalaria. Población: 16.159 registros del Sistema Informático Perinatal del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá de Buenos Aires (1992- 1994). Resultados Principales: Riesgo crudo, Riesgo Relativo y Riesgo Atribuible Poblacional de la Mortalidad Neonatal Precoz (0-6 días), Tardía (7-27 días) y Postneonatal \leq 28 días) hasta el egreso hospitalario para los Prematuros Extremos, Moderados y Leves *no-malformados* (n= 2192) en comparación con los RN al término \geq 37 semanas; n= 13.967).

Resultados

Tasa de prematuridad: 13.5%. Riesgo crudo de muerte neonatal global entre Prematuros Extremos, Moderados y Leves: 368, 12.4 y 6.1 por mil respectivamente. El RR de Mortalidad Neonatal Precoz fue de 445 (IC 95% 266-758), 12.1(4-36) y 6.7 (3.1-14.4) para prematuros Extremos, Moderados y Leves respectivamente. El RAP para la Mortalidad Neonatal Precoz fue de 88%,19% y 37%, respectivamente, para la prematuridad Extrema, Moderada y Leve. Los correspondientes RAP para la Mortalidad Neonatal Tardía fueron 55%, 20% y 21% respectivamente.

Conclusiones

En los países en desarrollo el parto prematuro continúa siendo uno de los mayores problemas de salud pública. El prematuro *leve*, y especialmente el *moderado*, presentan un elevado RR de muerte durante los primeros 28 días y son responsables de una importante fracción de la mortalidad neonatal precoz y tardía.

Palabras clave

Prematuridad, mortalidad, riesgo.

Introducción

La OMS define el *parto prematuro* como el nacimiento anterior al cumplimiento de las 37 semanas de edad gestacional (EG).¹ El parto prematuro es reconocido como uno de los principales desafíos de la salud pública debido a que representa la principal causa de la mortalidad infantil, tanto en países desarrollados como en desarrollo, y contribuye, además, a una substancial morbilidad.²⁻⁴

La mayoría de los estudios sobre morbi-mortalidad en prematuros se han focalizado en los prematuros muy inmaduros (EG<32 semanas);⁵⁻⁶ mientras que aquellos recién nacidos entre las 32 y 36 semanas de EG son mucho más frecuentes, sus riesgos menores debido a los recientes avances en el cuidado intensivo neonatal⁷ y su impacto sobre la Salud

Pública no han sido bien estudiados en nuestro medio.

Por lo tanto, es importante distinguir entre riesgo absoluto (tasa), riesgo relativo (RR) y el impacto sobre la salud pública (riesgo atribuible poblacional). El *riesgo relativo* indica cuánto más frecuentemente ocurre un resultado en personas con y sin el factor de riesgo. El *riesgo atribuible* poblacional (RAP) es la proporción de todos los casos con el resultado que ocurren en una determinada población y que pueden ser atribuidos a la exposición al factor de riesgo.⁸

Debido a que el RAP es una función tanto del RR así como de la prevalencia del factor de riesgo en la población, aquellos factores de riesgo más comunes pueden contribuir a mayores RAP en comparación con factores de riesgo raros.⁹

Nuestra *hipótesis*, es que los partos prematuros *extremos*, *moderados* y *leves*, definidos como aque-

* Correo electrónico: sarda@intramed.net.ar

llos recién nacidos vivos entre 28 y 31, 32 a 33 y 34 a 36 semanas completas de gestación, respectivamente, se asocian con un riesgo aumentado de mortalidad neonatal hasta el egreso hospitalario en comparación con los recién nacidos a término, y contribuyen a una importante fracción de la mortalidad neonatal. Además, hipotetizamos acerca de que estos elevados riesgos para la mortalidad neonatal podrían concentrarse más en el período neonatal precoz (<7 días de vida) que en el neonatal tardío o postneonatal, de manera similar a lo observado en otros países de la región y en contraste a los países centrales.¹⁰

Los *objetivos* fueron, entonces, estimar la contribución del parto prematuro *extremo* (EG 28-31 sem.), *moderado* (32-33 sem.) y *leve* (34-36 sem.) a la mortalidad neonatal hasta el egreso institucional.

Material y métodos

Este es un estudio de *caso-control* de una cohorte histórica entre 1992 y 1994, constituida por 16.159 registros continuos de la base de datos del Sistema Informático Perinatal (OPS/OMS)¹¹ del Hospital Materno-Infantil Ramón Sardá de Buenos Aires, institución pública de nivel universitario que cubre parte de la población urbana y suburbana de la ciudad de Buenos Aires.

Utilizamos tres años consecutivos (1992-1994) para aumentar el número de decesos en la base y así conseguir una estimación más estable del riesgo. La edad gestacional se calculó a partir de la fecha de la última menstruación (FUM) y, en los casos en que la FUM no era reportada o de incompatibilidad biológica de la relación peso de nacimiento (PN)/edad gestacional, ésta era substituida por la EG derivada de la ultrasonografía y/o el examen físico (Método de Capurro).¹²

Para los casos se categorizó la *edad gestacional* en prematuridad extrema (28-31 semanas), prematuridad moderada (32-33 semanas) y prematuridad leve (34-36 semanas) mientras que la *edad al fallecimiento* fue clasificada en mortalidad neonatal precoz (0-6 días), tardía (7-27 días) y postneonatal (≥28 días) hasta el egreso hospitalario, de acuerdo a la clasificación propuesta por la International Collaborative Effort on Perinatal and Infant Mortality.¹³ Se adoptó como *grupo control* al recién nacido de término (37-41 semanas). Se *excluyeron* los fetos muertos, gemelares y las anomalías congénitas.

Medida de los resultados principales: Riesgo crudo (por 1.000 RN vivos, equivalente a la Tasa de Mortalidad Específica), Riesgo Relativo (RR) y Riesgo Atribuible Poblacional (RAP) de la Mortalidad Neonatal Precoz (0-6 días), Tardía (7-27 días) y Postneonatal (≥28 días) para los prematuros extremos (E), moderados (M) y leves (L) no-malformados

(n= 2.192), en comparación con los RN al término (≥37 semanas, n= 13.967).

El riesgo para la mortalidad neonatal tardía se calculó basándose en los sobrevivientes al período neonatal precoz (≥7 días). El RAP para las categorías de la variable parto prematuro (28-31, 32-33 y 34-36 semanas de gestación) se basaron en el método de Miettinen,¹⁴ aplicando la fórmula:

$$RAP = \frac{P_i (RR_i - 1) \times 100}{\sum P_i (RR_i - 1) + 1}$$

donde P_i es la prevalencia de la i categoría de parto prematuro (28-31, 32-33 o 34-36 semanas) y RR_i es el RR de mortalidad correspondiente a esa categoría en relación al término (EG ≥37 semanas).

Para el análisis estadístico se utilizó el programa EPIDAT (v.2, Xunta de Galicia y OPS/OMS, 1997).

Resultados

En la *Tabla 1* se puede apreciar la distribución de la muestra según la edad gestacional. La prematuridad leve representó el 10,2 % del total de nacidos vivos, mientras que la prematuridad moderada, el 1,9 %. Los pesos medios de nacimiento para cada categoría, según la curva local de referencia (15), fueron: 1.030-1.450 g para la prematuridad extrema, 1.650-1.830 g y 2.080-2.590 g para la prematuridad moderada y leve respectivamente.

Para cada categoría del parto prematuro la *Tabla 2* muestra el Riesgo Crudo, el RR y el RAP (con sus IC 95%) de la mortalidad neonatal precoz, tardía, postneonatal y total para todos los RN vivos unigetos no malformados, en comparación con los RN al término. El 80% de la mortalidad global (11,1 por mil) correspondió al período neonatal precoz (0-6 días), el 11,6% a la mortalidad tardía (7-27 días), y el restante 8,4% al período post-neonatal.

Como era de esperar, los tres indicadores de

Tabla 1: Distribución de la edad gestacional de los RN vivos sin malformaciones (HMIRS 1992-94)

Edad gestacional (FUM, semanas)	n	%
28-31 (extrema)	23	1,1
32-33 (moderada)	30	1,4
34-36 (leve)	1.65	10,2
37-41	13.967	86,5
Total	16.159	100

riesgo fueron más elevados para los RN menores a 32 semanas de gestación. Aquellos niños nacidos entre las 32 y 33 semanas presentaron un RR de casi el doble para la muerte neonatal precoz y el triple para la tardía, en comparación con los RN de 34 a 36 semanas de edad gestacional.

No hubo modificaciones en el riesgo de morir, según la edad postnatal para la prematuridad moderada (RR 12,1 y 13,2), en comparación a los RN al término, mientras que para la prematuridad leve el

riesgo disminuyó cerca de dos veces (RR 6,7 y 3,6).

Los RAP oscilaron desde 19% a 20% para aquellos RN entre 32 y 33 semanas y entre 21% y 37% para aquellos nacidos entre 34 y 36 semanas de edad gestacional, siendo llamativo que para aquellos RN fallecidos más allá de la primera semana y antes de los 28 días no hubo diferencias entre la prematuridad moderada y leve (20% vs. 21% respectivamente), mientras que para el total de la población el RAP de la prematuridad leve duplicó a la de la prematuridad moderada (35% y

Tabla 2: Riesgos de mortalidad neonatal y postneonatal de prematuros extremos, moderados y leves sin malformaciones comparados con recién nacidos de término (HMIRS 1992-1994)

<i>Mortalidad neonatal</i>	<i>Total fallecidos n</i>	<i>Riesgo crudo %0 (n)</i>	<i>RR (IC 95%)</i>	<i>RAP % (IC 95%)</i>
<i>28 a 31 semanas (Extremos)</i>				
Precoz	113	483 (113/234)	445 (266-758)	88 (82-93)
Tardía	9	74.3 (9/121)	148 (565-391)	55 (31/80)
Postneonatal	14	125 (14/112)	—	—
Total	136	581 (136/234)	368 (239-568)	86 (80-91)
<i>32 a 33 semanas (Moderados)</i>				
Precoz	4	13 (4/306)	12.1 (4-36)	19 (0-38)
Tardía	2	6.6 (2/302)	13.2 (2.7- 63.3)	20 (-7-48)
Postneonatal	0	—	—	—
Total	6	19.6 (6/306)	12.4 (5-30)	19 (4-35)
<i>34 a 36 semanas (Leves)</i>				
Precoz	12	7.2 (12/1.652)	6.7 (3.1-14.4)	37 (16-58)
Tardía	3	1.8 (3/1.640)	3.6 (0.9-14)	21 (-10-53)
Postneonatal	1	0.61 (1/1.637)	—	—
Total	16	9.6 (6/1.652)	6.1 (3.2-11)	35 (17-52)
<i>37 a 41 semanas (Término)</i>				
Precoz	15	1.0 (15/ 13967)	1 (referencia)	
Tardía	7	0.5 (7/ 13952)	1 (referencia)	
Postneonatal	0	0	1 (referencia)	
Total	22	1.5 (22 /13967)	1 (referencia)	
<i>Total</i>				
Precoz	144	8.31 (80%)		
Tardía	21	1.3 (11.6%)		
Postneonatal	15	0.92 (8.4%)		
Total	180	11.1 (100%)		

RR indica Riesgo Relativo; IC: intervalo de confianza; RAP: riesgo atribuible poblacional; Mortalidad Neonatal (MN) Precoz, edad 0-6 días; MN Tardía, edad 7-27 días y Mortalidad Postneonatal, edad >28 días hasta el alta hospitalaria.

19% respectivamente), atribuible a la mayor prevalencia de este último grupo (Tabla 2).

Discusión

Los datos del presente estudio, que incluyó una cohorte hospitalaria de RN cuyas madres provenían de la región metropolitana y del primer y segundo cordón del Gran Buenos Aires,¹⁶ permitió sostener la mayoría de nuestras hipótesis.

El prematuro leve, y especialmente el moderado, presentan un elevado riesgo de muerte durante los primeros 28 días de vida, aún luego de excluir a los gemelares y malformados, en comparación de aquellos RN que logran llegar al término (≥37 semanas), y son responsables de una importante fracción de la mortalidad neonatal precoz (11,2%) y tardía (23,8%).

Estos resultados ponen de relieve la diferencia al momento de interpretarlos desde las perspectivas clínicas y de Salud Pública, o sea entre el riesgo *crudo* (tasa) por un lado, y el *RR* y el *RAP*, por el otro. Así, mientras que el riesgo absoluto disminuyó a medida que aumentaba la edad gestacional, los riesgos relativos eran muy elevados y estadísticamente significativos, excepto para la mortalidad neonatal tardía en la prematuridad leve, atribuible al escaso tamaño muestral.

A pesar de los substancialmente menores riesgos absolutos, la suma de los riesgos atribuibles poblacionales para los prematuros entre 32-33 y 34-36 semanas fueron muy elevados, alcanzando casi los dos tercios de aquellos nacidos entre 28 y 31 semanas (54% vs. 86%, Tabla 2). Cuando esto se combina con sus elevados números de casos en comparación con los prematuros extremos (12,1% vs. 1,4%, Tabla 1), representa un importante impacto a escala poblacional.

Estos hallazgos no disminuyen en absoluto la trascendencia clínica y de salud pública de la prematuridad extrema. En el presente estudio los RN entre las 28 y 31 semanas de gestación contribuyen a una elevada proporción de las muertes neonatales (71%), a pesar de su rara ocurrencia (1,4%).

Además, cabe destacar que los costos para la atención en internación de estos prematuros representan para el erario público elevadas sumas.¹⁷

Una de las *limitaciones* del presente estudio es que no se analizó la heterogeneidad del parto prematuro que, según lo planteado por varios autores, influiría en los resultados perinatales.¹⁸⁻²⁰ Esta clasificación incluye el parto prematuro *espontáneo* (que comprende al *idiopático* y la *ruptura prematura de las membranas*) y el *médicamente indicado*. Lamentablemente, nuestra base de datos no permitió hacer esta distinción.

Otra limitación es que el origen hospitalario de la

muestra podría haber sobrestimado el riesgo de muerte neonatal. Sin embargo, la *ventaja* del estudio es que, merced a la estructura del Sistema Informático Perinatal (SIP), éste permite registrar la *edad gestacional* del recién nacido o feto muerto, a diferencia de los registros nacionales,²¹ por lo que a escala poblacional no hubiera sido posible realizar la investigación, ya que el objetivo era explorar diferentes puntos finales a distintos niveles de la duración de la gestación. Dada la cobertura y consistencia del SIP en nuestro centro creemos que los resultados podrían ser representativos de la población asistida.²²

Dada la ausencia de un estudio de diseño similar en la Argentina y en un intento de comparar nuestros resultados con los de otras latitudes, a pesar de las limitaciones del presente estudio ya mencionadas, tanto EE.UU. como Canadá a escala poblacional presentaron, por un lado y para la misma época, riesgos notablemente inferiores para la mortalidad neonatal pero, por el otro, la suma de los RAP de los RN desde las 32 hasta las 36 semanas de gestación excedió, en forma similar a nuestros hallazgos, a los de 28-31 semanas para todos los niveles de edad postnatales.¹⁰ Sorprendentemente, en este estudio, tanto la prematuridad leve como la moderada, presentaron elevados riesgos absolutos y relativos para la mortalidad *infantil*, en comparación con los RN ≥37 semanas, y fue responsable de una elevada fracción de las muertes durante el primer año de vida.

Esto también se ve reflejado en el hecho de que, a pesar de la continua declinación de la mortalidad neonatal en la República Argentina,²¹ así como en nuestro Centro,²² atribuibles a las mejoras en los cuidados del alto riesgo obstétrico y neonatal, las tasas de mortalidad neonatal (<28 días) para 1994 (13,9 y 10,7 por mil RN vivos, respectivamente) fueron similares a la comunicada para los EE.UU. a mediados de la década del 70,²³ es decir, una "brecha" de casi 20 años.

En conclusión, los recién nacidos de pretérmino, tanto *leves* como *moderados*, continúan contribuyendo en nuestro medio a una importante fracción de la mortalidad neonatal. Los obstetras deberían estar advertidos de estos riesgos cuando contemplan interrumpir embarazos de pretérmino, ya sea por inducción o cesárea, mientras que los pediatras deberían monitorizar de cerca a estos bebés, tanto antes como después del alta hospitalaria.

Nuestros hallazgos refuerzan la idea de que en países emergentes como los latinoamericanos la prevención del parto prematuro leve, así como del moderado –y de sus muertes asociadas–, son prioridades para el diseño de futuras investigaciones e intervenciones clínicas.

Bibliografía

1. World Health Organization. The prevention of perinatal mortality and morbidity. Geneva, Switzerland: WHO Technical Report Series; 1970. Report 457.
2. McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med* 1985; 312:82-90.
3. Institute of Medicine. Preventing low birth weight. Washington, DC: National Academy Press; 1985.
4. Programa Nacional de Estadísticas de Salud. Ministerio de Salud. Estadísticas Vitales 1995. Serie 5 N° 39. Buenos Aires, Argentina, 1996.
5. Lee K-S, Kim BI, Khoshnood B, et al. Outcome of very low birth weight infants in industrialized countries: 1947-1987. *Am J Epidemiol* 1995; 141:1188-1193.
6. Gould JB, Benitz WE, Liu H. Mortality and time to death in very low birth weight infants: California, 1987 and 1993. *Pediatrics* 2000;105:1-5.
7. Lomuto C. ¿De qué se mueren los recién nacidos en la Argentina de 1995? *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá* 1998; 17:31-35.
8. Organización Panamericana de la Salud. Manual sobre el enfoque de riesgo en la atención materno-infantil. Edición de 1986. Washington, DC: OPS; 1986. (Serie Paltex No. 7).
9. Perales Marín A, Monleón Sancho J, Monleón Alegre J, Domínguez Rodríguez R, Mínguez Sanz J. Análisis de Riesgo. En: Fabre Gonzalez E, Carrera Maciá J, Alegre J & López-Cózar. Cómo diseñar, realizar y comunicar la Investigación Clínica en Perinatología. Barcelona: Masson S.A; 1998: 258-264.
10. Kramer S, Demissie K, Yang H, Platt R, Sauvé R, Liston R. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. *JAMA* 2000; 284:843-849.
11. Díaz A, Schwarcz R, Díaz Rosello J et al. Sistema Informático Perinatal. 3ª ed. Montevideo, Uruguay, 1997. (Publicación Científica CLAP-OPS-OMS, No 1364).
12. Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humanos (CLAP-OPS-OMS), Tecnologías Perinatales. Edición de 1990. Montevideo, Uruguay; 1990. (Publicación Científica No 1202).
13. Cole S, Hartford RB, Bergsjö P, McCarthy B. International collaborative effort (ICE) on birth weight, plurality, perinatal, and infant mortality. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989; 68:113-117.
14. Miettinen OS. Proportion of disease caused or prevented by a given exposure, trait or intervention. *Am J Epidemiol* 1974; 99:325-332.
15. San Pedro M, Grandi C, Larguía M, Solana C. Estándar de peso para la edad gestacional en 55.706 recién nacidos sanos de una maternidad pública de Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 2001; 61:15-22.
16. Penzotti A, Grandi C. Estadísticas del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá 1994. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá* 1994; 14: 24-36.
17. Larguía AM. El Costo de la prematuridad. En: Larguía AM, Grandi C, Solana C. La mortalidad perinatal: Un gran problema oculto. Magnitud y factores de riesgo. Premio Florencio Fiorini, Universidad del Salvador, Buenos Aires, 1994: 98-106.
18. Savitz D, Blackmore C, Thorp J. Epidemiologic characteristics of preterm delivery: etiologic heterogeneity. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 467-471.
19. Pickett K, Abrams B, Selvin S. Defining preterm delivery –the epidemiology of clinical presentation. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2000; 14:305-308.
20. Valenti E, Enríquez, Larguía A. Parto pretérmino provocado. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá* 2000; 19:72-77.
21. Ministerio de Salud. Programa Nacional de Estadísticas Vitales. Información básica 1994, serie 5, No 38, Ministerio de Salud, Buenos Aires, 1995.
22. Grandi C, Penzotti A, Larguía M et al. Diez años de registros continuos con el Sistema Informático Perinatal. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá* 1998; 17:110-120.
23. Wegman ME. Annual Summary of Vital Statistics 1992. *Pediatrics* 1993; 92:743-754.