

MORBIMORTALIDAD ASOCIADA A RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS TARDÍOS

Dres. María Inés Espelt^a, Lucía Frezza^a, Luciana Racchi^a, Gabriela Sánchez^a, Javier Meritano^b

Resumen

Introducción: Los recién nacidos pretérminos tardíos (RNPT-T) son los neonatos nacidos entre las 34 y 36 semanas de edad gestacional. Debido a su incremento es importante conocer el comportamiento de los mismos, a fin de adecuar el manejo y seguimiento posteriores al alta. Este estudio describe la morbilidad, mortalidad, síndrome de dificultad respiratoria (SDR), ictericia, dificultad en la alimentación e hipoglucemia asociada a los RNPT-T en comparación con los RNT.

Población y métodos: Estudio de cohortes retrospectivo. Se incluyeron 500 RN entre 34 a 36,6 semanas (RNPT-T) y 500 entre 37-41,6 semanas (RNT) de edad gestacional nacidos en el HMI "Ramón Sardá" de Buenos Aires entre 2007 y 2008.

Resultados: Los RNPT-T presentaron significativamente mayor mortalidad que los RNT (2,9% vs. 0,49% respectivamente (RR 4,1 IC 95% 3,2-15,7) y morbilidad, representada por mayor SDR, ictericia, dificultad en la alimentación, internación prolongada e hipoglucemias.

Conclusión: Los recién nacidos pretérminos tardíos presentan mayor mortalidad y morbilidades que los recién nacidos de término.

Summary

Introduction: Late preterm infants are the infants born between 34 and 36 weeks of gestational age. Because of the increase is important to know their behavior in order to adapt the management and follow-up after discharge.

We described in this study the morbidity associated with late preterm infants compared to term infants, determine the incidence of complications often presented such as respiratory distress syndrome (RDS), jaundice, feeding difficulty, hypoglycemia, and death in comparison with infants of ≥ 37 weeks gestation age.

Population and methods: Retrospective cohort study of infants from 34 to 36.6 weeks gestational age (M=500) born in the "Ramón Sardá" Maternity Hospital during 2007 and 2008.

Results: We found that PNB-T had significantly higher mortality compared with the term infants (2.9% vs. 0.49 %, RR 4.1 95% CI 3.2 - 15.7). RDS, jaundice, feeding difficulty, prolonged and major hypoglycemia were higher in the study group.

Conclusion: Late preterm infants have higher mortality and morbidity than term infants.

Introducción

Desde el año 1948 la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido como prematuro a todo recién nacido (RN) con un peso inicial menor a los 2500 g y/o una edad gestacional inferior a las 38 semanas cumplidas.¹

Posteriormente se comprobó que muchos niños con peso al nacer inferior a los 2,5 kg. eran en realidad RN de término por edad gestacional (EG) y por el contrario, otros con peso superior eran prematuros de acuerdo a las semanas de gestación y esto podía deberse tanto a causas médicas como étnicas. Battaglia junto con Lubchenco propusieron una nueva clasificación, basada en la combinación entre edad gestacional y peso al nacer. Así podían dividirse en RN prematuros, de término o postérmino y a su vez en peso adecuado, bajo o alto para su edad gestacional según tablas locales de crecimiento intrauterino y determinaron riesgos de muerte para cada subgrupo.²

En 1992, la OMS propuso la definición actual de

a. Hospital General de Niños "Pedro de Elizalde".

b. Hospital Materno Infantil "Ramón Sardá".

Correspondencia: jmeritano@gmail.com

prematurez y ésta fue adoptada por la Academia Americana de Pediatría (AAP), el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos y también por nuestro país.^{3,4}

De acuerdo a esta nueva clasificación se reduce en una semana (de 38 a 37), el límite superior de edad gestacional para que un RN sea considerado de término. No son claros los motivos de este cambio; la única supuesta ventaja de este nuevo límite es la que resulta en reducir artificialmente la tasa de prematuridad, ya que dejan de incluirse entre un 7 y un 10% de pacientes que nacen a las 37 semanas de EG y que se eliminan de los cálculos para los programas de atención de los RN prematuros.

Una iniciativa de USA (*Healthy People 2010*) fue disminuir la prematurez a 7,6% (en 1981 era 9,1% y en 1998, 11,6%). Sin embargo, en 2003 fue 12,3%. Analizando la edad gestacional y el modo de nacimiento de los niños se concluyó que la distribución se corrió hacia la izquierda, siendo la EG más común actualmente de 39 semanas (históricamente de 282 días o 40,1/7 semanas). Los nacimientos de 40 semanas o más disminuyeron notablemente y esto se acompañó de un aumento sostenido en los de 34 a 39 semanas (los menores de 37 semanas fueron un 9,4% en 1981, contra un 12,3% en 2003).⁵

Al igual que otros países, Estados Unidos ha presentado un descenso de la mortalidad infantil especialmente a expensas de la reducción de la mortalidad neonatal aunque, en contraposición, las tasas de prematuridad han ido en aumento en los últimos años.^{6,7}

Este incremento se vio representado principalmente por los RNPT-T, los cuales son definidos como aquellos recién nacidos cuya edad gestacional al nacer se encuentra entre las 34 y las 36 semanas de edad gestacional, lo que significa cerca del 75% de los RN pretérmino y otorga una magnitud significativa a esta población tanto en lo asistencial como en lo económico.⁶

Durante mucho tiempo esta población de recién nacidos se denominaba recién nacidos cercanos al término, luego se consensuó en reevaluar su denominación. El porqué de este cambio es que “casi término” sugiere que estos niños son cercanos a la madurez lo que podría llevar a una falsa sensación de tranquilidad: evaluación menos rigurosa, alta precoz y evaluación posalta inadecuada. Mientras la denominación “pretérmino tardío” sugiere que estos niños son todavía inmaduros y de mayor vulnerabilidad.^{7,8}

Este grupo de pacientes poco estudiado es

fisiológica y metabólicamente inmaduro; se diferencia notablemente de los RN de término (RNT) y presenta mayor riesgo de padecer complicaciones tales como la necesidad de internación en unidades de neonatología, e incluso mayor mortalidad respecto a éstos últimos.^{9,10} Las complicaciones más frecuentemente presentadas en esta población son la inestabilidad térmica, el síndrome de distres respiratorio (SDR), la hipoglucemia, la hiperbilirrubinemia y la dificultad en la alimentación, entre otras.¹¹⁻¹⁵

Actualmente, se dispone de escasos estudios nacionales publicados acerca de este tema y lo publicado a nivel mundial entre este dos grupos de pacientes es abundante pero se integra a la población de RNPT como un grupo uniforme del cual los RNPT-T han cobrado relevancia en los últimos años. En el workshop titulado *Optimizing Care and Outcome of the Near-Term Pregnancy and the Near-Term Newborn Infant* organizado en julio de 2005 por el *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD), el cual convocó a un grupo de expertos multidisciplinario compuesto de neonatólogos y obstetras, se estableció la definición, tratándose fundamentalmente los aspectos epidemiológicos, obstétricos y neonatales.¹⁶

Resulta difícil medir la magnitud de las consecuencias de la prematuridad tardía, especialmente en países como el nuestro ya que se cuenta con escasos registros adecuados, pero más aún resulta dificultoso conocer las causas que llevan a este aparente incremento en el número de recién nacidos con edades gestacionales entre 34 y 37 semanas.¹⁻¹⁹

La preocupación por el incremento en los costos de atención llevo a Russel y col., a publicar los resultados que demuestran que los menores de 28 semanas representan el 8% de los ingresos a las UTINs, pero cerca de un tercio de los costos del total de gastos por internaciones neonatales, mientras que los RN entre 28 y 36 semanas representan el 80% de los ingresos y el 64% de los costos, evidenciando claramente el impacto que este grupo de pacientes tiene sobre los costos en la salud pública. El autor señala que tal vez es más fácil reducir la frecuencia de nacimientos prematuros tardíos, que el de los de 28 o menos semanas, donde la causalidad puede ser más difícil de evitar.²⁰

El objetivo de este estudio fue describir la morbimortalidad asociada a los RNPT-T en comparación con los RNT, determinar la incidencia de las complicaciones más frecuentemente presentadas tales como SDR, ictericia, dificultad en la alimentación, hipoglucemia y muerte.

Material y métodos

Diseño

Estudio de cohorte retrospectivo.

Población

Criterios de inclusión:

- RN entre 34-36,6 semanas completas de edad gestacional (definida por fecha de última menstruación –FUM–; de no ser posible, se utilizó la ecografía precoz o, en tercer lugar, el método Capurro), nacidos en la HMI "Ramón Sardá", durante el periodo de marzo de 2007 a setiembre del 2008.
- La cohorte control está formada por RN 37-41,6 semanas completas de edad gestacional, nacidos en la HMI "Ramón Sardá" en el mismo lapso que el grupo en estudio.
Secundariamente se estudio el subgrupo de pacientes de 37 semanas de EG.

Criterios de exclusión:

Pacientes hijos de madre con diabetes, síndromes genéticos, malformaciones congénitas mayores, infecciones perinatales severas (TORCHS, SGB), incompatibilidad sanguínea, ruptura prematura de membranas (RPM) y Apgar <5 a los 5 minutos.

Relación Cohorte en estudio-Cohorte control: 1:1.

Variables

De resultado (dependientes)

- SDR: pacientes que presentaron dificultad respiratoria con requerimientos de oxígeno suplementario por más de 6 h.
- Hiperbilirrubinemia que requirió luminoterapia: según *Clinical Practice guidelines of American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Hyperbilirubinemia*; en su artículo "Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation".¹⁵
- Días de internación: días de estadía en sala de internación por causa neonatal (UTI/UCI/sala general).
- Dificultad en la alimentación: según utilización de sonda orogástrica para alimentación o administración de aporte calórico mediante plan de hidratación parenteral PHP (venoclisis).
- Hipoglucemia: glucemia menor a 40 mg/dl.
- Muerte.

De predicción (independientes)

RNPT-T (neonatos de 34-36,6 semanas de edad

gestacional). SÍ/NO.

Sociodemográficas y perinatales

Edad materna, vía de parto y características del líquido amniótico.

Tamaño muestral

Se calculó un tamaño muestral de 500 RN para cada grupo, el cual se obtuvo a partir de la mortalidad en RNT del 0,66‰ y del 5,7‰ en RNPT-T descrita en la bibliografía⁹⁻¹⁰ para un poder del 80% y un error alfa del 5%.

Muestreo: se incluyeron todos los recién nacidos preterminos tardíos nacidos en este período (750) de los cuales 500 cumplían los criterios de inclusión. La cohorte control se seleccionaba como el nacimiento inmediatamente posterior a los recién nacidos preterminos tardíos que cumplía con los criterios de inclusión.

Fuente de datos y análisis estadístico

Los instrumentos que se implementaron para la confección de este estudio son:

- **Libros de acta de sala de partos** de HMI "Ramón Sardá" para registrar a los pacientes que pertenecían al grupo de estudio y por cada uno de ellos, el siguiente paciente que correspondiera al grupo control.
- Se accedió a las **historias clínicas**. Se reservó la identidad y se mantuvo la confidencialidad de los datos.
- Se confeccionó un **formulario de recolección de datos** que luego fue volcado en una planilla electrónica (Excel®, Microsoft Office 2007).

Para el análisis descriptivo se empleó la media (+DS) en el caso de distribución normal, la mediana cuando la distribución era no paramétrica y las proporciones (%; IC 95%). Se utilizó el test de Student para la comparación de las medias. Para la contrastación de datos ordinales se empleó la prueba de chi cuadrado.

Para el análisis univariado se calculó Riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza del 95. Se consideraron significativas las diferencias a nivel $p < 0,05$. Para el análisis estadístico se utilizó el programa Epi Info 2002 y Stata v.9.

El presente estudio fue por el Comité de Docencia e Investigación del HMI "Ramón Sardá".

Resultados

Se analizaron 1250 historias clínicas, de las cuales 1000 cumplieron los criterios de selección.

Los recién nacidos preterminos tardíos presentaron una edad gestacional promedio de 35,5

(DS 0,65) semanas, peso de 2468 (DS 382) gramos y una edad materna promedio de 24,9 (DS 6,9) años; mientras que los recién nacidos de término presentaron una EG de 39,5 semanas (DS 0,9), peso de 3433 gramos (DS 456) y una edad materna promedio de 24,5 años (DS 5,7). (Tabla 1)

Los RNP-T presentaron 47% de finalización por cesárea comparado con el 25% de finalización en RNT ($p < 0,01$). Las características del líquido amniótico no difirió entre los grupos, siendo el líquido amniótico claro en un 92% en RNP-T y en un 89% claro en los RNT.

Al analizar la morbi-mortalidad (Tabla 2), observamos que los RNPT-T presentaron significativamente mayor mortalidad en comparación con los RNT (2,9‰ vs. 0,49‰ respectivamente RR 3,6 (IC 95% 1,02-13). Ver Figura 1.

El SDR se presentó en un 18,7% de los casos comparado con un 3% de los controles, lo que significa un RR de 6,3 (IC 95% 3,7-10).

Se presentó hiperbilirrubinemia en los RNPT-T en un 41% en comparación con un 15% de los RNT (RR 2,6 IC 95% 2,1-3,3).

Las dificultades en la alimentación en los recién nacidos pretérminos se presentó en el 50% de las veces a diferencia del 2% de los RNT, con un RR de 25 (IC 95% 13-26).

Se registró hipoglucemia en el 25% de los casos y en un 2% de los controles arrojando un RR de 12 (DS IC 95% 6,6-23).

Los días de internación promedio en los RNPT-T fue de 9,8 (DS 7,1) comparado con 3,5 días (DS 2,8) de los RNT ($p < 0,01$).

Tabla 1. Características sociodemográficas y perinatales (Sardá 2007-2008)

| | Recién nacidos pretérminos tardíos (n= 500) | Recién nacidos de término (n= 500) | p |
|-------------------------------|---|------------------------------------|--------|
| Edad gestacional (sem) | 35,5 (DS 0,65) | 39,5 (DS 0,9) | < 0,01 |
| Peso (g) | 2468 (DS 382) | 3433 (DS 456) | < 0,01 |
| Sexo | | | |
| Femenino | 51% | 56% | NS |
| Masculino | 49% | 44% | |
| Parto | | | |
| Cesárea | 47% | 25% | < 0,01 |
| Vaginal | 53% | 75% | |
| Edad Materna | 24,9 (DS 6,9) | 24,5 (DS 5,7) | NS |
| Líquido Amniótico | | | |
| Claro | 92% | 89% | NS |
| Meconial | 8% | 11% | |

Tabla 2. Análisis univariado de la morbimortalidad (Sardá 2007-2008)

| | Recién nacidos pretérminos tardíos (n= 500) | Recién nacidos de término (n= 500) | RR (IC 95%) | p |
|--------------------------------------|---|------------------------------------|----------------|--------|
| Días de internación | 9,8 (DS 7,1) | 3,5 (DS 2,8) | | < 0,01 |
| Hiperbilirrubinemia | 41% | 15% | 2,6 (2,1-3,3) | <0,01 |
| SDR | 18,7% | 3% | 6,3 (3,7-10) | < 0,01 |
| Hipoglucemia | 25% | 2% | 12 (6,6-23) | <0,01 |
| Dificultad en la alimentación | 50% | 2% | 25 (13-46) | <0,01 |
| Apgar <7 | 2% | 1,7% | 0,77 (0,2-2,9) | 0,70 |
| Muerte hasta alta | 2,1% | 0,6% | 3,6 (1,02-13) | <0,05 |

Discusión

En este estudio, los RNPT-T presentaron una EG media de 35,5 semanas y un peso promedio de 2468 gramos, coincidiendo con lo publicado en otros estudios, y considerando que la estimación de la EG se estimó por medio de métodos reproducibles (FUM confiable o Ecografía precoz).^{5,7,21} El número creciente de nacimientos por cesárea que se describen en distintas publicaciones^{7,21} ha llevado a que el aumento de recién nacidos pretérminos tardíos constituya una de las principales problemáticas de salud neonatal. En nuestro estudio encontramos un porcentaje de cesáreas del 50%, similar a lo publicado.^{7,21}

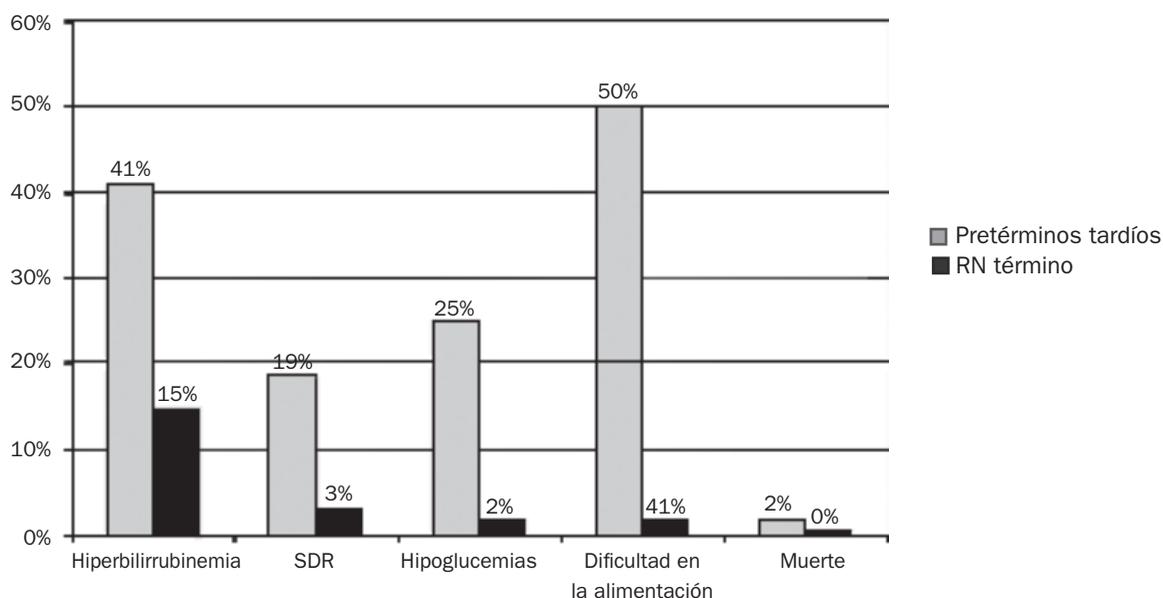
Los RNPT-T representan más del 70% del total de recién nacidos pretérminos, grupo que fue incrementándose en los últimos años a expensas de esta población de pacientes. Los motivos de este aumento quizá respondan, en parte, a los avances en las prácticas obstétricas y seguimiento del embarazo, con técnicas más sensibles para detectar gestaciones de riesgo y realizar intervenciones durante la gestación; sumado a esto, el incremento del uso de la reproducción asistida conlleva a mayor cantidad de embarazos múltiples y a edades maternas mayores, factores claramente invo-

lucrados pero que no explicarían por completo el incremento significativo del número de RNPT-T.⁷⁻¹¹

La muestra analizada constituye una población vulnerable con mayor riesgo de sufrir diversos problemas neonatales respecto a los RNT, pudiendo algunos de estos determinar resultados desfavorables a largo plazo o incluso llevar a la muerte. De acuerdo a la bibliografía, durante los primeros días de vida estos pacientes presentan cuatro veces más riesgo de tener al menos una complicación como hipoglucemia, síndrome de dificultad respiratoria, hiperbilirrubinemia, dificultades en la alimentación, inestabilidad térmica y apneas, algunas de las cuales no fueron incluidas en nuestro estudio.

El **síndrome de distres respiratorio** se manifiesta con mayor frecuencia en este grupo ya que poseen una estructura pulmonar inmadura asociada al retraso en la absorción del fluido intrapulmonar (abundante en la vida intrauterina), y a la insuficiencia relativa en el surfactante lo que conlleva al ineficiente intercambio gaseoso. Para esta patología observamos una prevalencia de 18,7% en los casos y del 3% en los controles, mientras que en la bibliografía fue de 10,7% y 2,7%, respectivamente.⁸⁻¹¹

Figura 1. Morbimortalidades en RNPT-T (nacidos pretérminos tardíos) y RNT (nacidos de término). Sardá (2007-2008)



Las **dificultades en la alimentación** que presentan estos pacientes se deben a que la coordinación entre la succión-deglución no se encuentra suficientemente desarrollada y las funciones de motilidad y vaciamiento gástrico están retardadas. Esto llevaría a una mayor frecuencia de deshidratación, hiperbilirrubinemia y finalmente, prolongación de la estadía hospitalaria. El grupo de RNPT-T presentó esta complicación en un 50%, frente a un 2% en los RNT. Consideramos que esta diferencia se debe a que en nuestra definición incluimos pacientes que requirieron aporte por SNG o endovenosa, mientras que en los trabajos revisados no se especifica la vía de alimentación.

La **hiperbilirrubinemia** ocurre con mayor frecuencia y es más prolongada en los RNPT-T debido a que presentan niveles disminuidos de enzimas relacionadas con el metabolismo de la bilirrubina asociado a un circuito enterohepático inmaduro. Observamos una prevalencia de 41% en los casos y 15% en los controles, comparado con un 54,4% y 37,9% respectivamente, en la literatura.^{9,10,20}

La incidencia de **hipoglucemia** es inversamente proporcional a la edad gestacional debido a una glucogenolisis, lipólisis y gluconeogénesis deficiente junto a una desregulación hormonal. Hallamos una prevalencia del 25% en los RNPT-T y 2% en los RNT, resultados similares a los publicados (15,6% y 5,3% respectivamente).^{13,21}

Las consecuencias de las morbilidades se vieron reflejadas en un incremento en los **días de internación** representando en promedio 9,8 días en los casos y 3,5 días en los controles, valores similares a otros estudios.^{9,21}

La **mortalidad** reportada en la literatura fue cuatro veces mayor en los RNPT-T con respecto a los RNT, 8 mientras que en el presente trabajo fue seis veces mayor.

Fortalezas y limitaciones

Destacamos la importancia de los resultados, evidenciando la necesidad de ampliar los conocimientos acerca del comportamiento de esta población vulnerable (RNPT-T) tanto a corto como a largo plazo, con el fin de optimizar el abordaje de estos pacientes cuando no pueda evitarse su nacimiento prematuro, y, de ésta manera, disminuir el impacto económico que esta condición genera al sistema de salud.

Conclusiones

Los recién nacidos pretérminos tardíos presentan mayor mortalidad y morbilidades (SDR, ic-

tericia, dificultad en la alimentación, internación prolongada; hipoglucemias) que los recién nacidos de término. •

BIBLIOGRAFÍA

1. Drillien CM. The low-birth-weight infants. En: Cockburn F. Drillien CM (eds). Neonatal Medicine. Blackwell Scientific Publications 1974. Págs.51-61.
2. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1967;71:159-63.
3. World Health Organization (WHO). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. WHO. 1992;10(1 and 2):ICD-10.
4. AAP, ACOG. Standard terminology for reporting of reproductive health statistics in the United States. En: Guidelines for Perinatal Care. American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists. 2002, ed 5; appendix E, Págs.377-94.
5. Davidoff M, et al. Seminars in Perinatology. Archivos nacionales USA 1992/1997/2002/2006.
6. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al. Births: final data for 2003. National Vital Statistics Reports. National Center for Health Statistics 2005;54(2).
7. Damus K. Prevention of preterm birth: A renewed national priority. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2008;20:590-5 96.
8. Raju TNK, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing Care and Outcome of the Late Preterm (*Near-Term*) Pregnancy and the Late Preterm Newborn Infant. *Pediatrics* 2006;118:1207-14.
9. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics* 2004;114:1341-7.
10. Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Weiss J, Evans S. Risk factors for neonatal morbidity and mortality among "healthy" late preterm newborns. *Semin Perinatol* 2006;30:54-60.
11. Engle WA, Tomashek KM, Wallman C and the Committee on Fetus and Newborn. Late-Preterm infants: A population at risk. *Pediatrics* 2007;120:1390.
12. Lupton A, Jackson GL. Cold stress and hypoglycemia in the late preterm (*Near-Term*) infant: impact on nursery of admission. *Semin Perinatol* 2006;30:24-27.
13. Rozance PJ, Hay WW. Hypoglycemia in newborn infants: features associated with adverse outcomes. *Biol Neonate* 2006;90(2):74-86.
14. Barker PM, Gowen CW, Lawson EE, et al. Decreased sodium ion absorption across nasal epithelium of very premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1997;130:373-7.
15. Maisels MJ, Baltz RD, Bhutani VK, et al. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Hyperbilirubinemia: Clinical practice guideline: management of hyperbilirubinemia in the newborn infant >35 weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114(1):297-316.
16. Tonse NK, Raju MD. Late-Preterm Infants. *Semin Perinatol* 2006;30(N 1):2-5.
17. Mi Lee Y, Cleary-Goldman J, D'Alton ME. Multiple

- gestations and late preterm (near-term) deliveries. Semin Perinatol 2006;30:103-12.
18. Sibai BM. Preeclampsia as a cause of preterm and late preterm (near-term) births. Semin Perinatol 2006;30:16-19.
 19. Hankins GDV, Longo M. The role of stillbirth prevention and late preterm (near-term) births. Semin Perinatol 2006;30:20-23.
 20. Russell RB, Green NS, Steiner CA, et al. Cost of hospitalization for preterm and low birth weight infants in the United States. Pediatrics 2007;120:e1-e9.
 21. Escobar J, Clark R, Greene J. Short-Term outcomes of infants born at 35 and 36 weeks gestation: We need to ask more questions. Semin Perinatol 2006.

Lo que distingue a un científico genial de un investigador mediocre no es la habilidad para usar cierto aparato, buscar bibliografía, medir y demostrar, sino la originalidad, la habilidad de crear hipótesis totalmente nuevas.

MARCELINO CEREJIDO

“La ciencia como calamidad”, Gedisa, 2009.
