

---

# FACTORES DE RIESGO PRENATALES DE MORBILIDAD EN EL RECIÉN NACIDO PREMATURO TARDÍO

MORBILITY PRENATAL RISK FACTORS  
IN THE LATE PRETERM NEWBORN

---

Alumno: Ana Sangrós Giménez.

Tutores: Segundo Rite. Pilar Samper.

---

Trabajo Fin de Máster.  
Curso académico 2018-2019.  
Máster en Condicionantes Genéticos, Nutricionales  
y Ambientales del Crecimiento y el Desarrollo.

---



**Universidad**  
Zaragoza





## **RESUMEN**

**Introducción:** En los últimos años se ha producido un incremento de la proporción de recién nacidos prematuros tardíos que, debido a su inmadurez fisiológica y metabólica, presentan mayor riesgo de secuelas a corto y largo plazo. Su evolución se ve condicionada por factores prenatales, perinatales y postnatales, algunos de los cuales no están suficientemente aclarados. Recientemente, se ha comunicado el efecto positivo de la administración antenatal de corticoides sobre la evolución postnatal en edades gestacionales más tardías que aquellas donde en la actualidad no existen dudas sobre el beneficio de su administración.

**Objetivo:** Analizar la evolución postnatal de una cohorte de recién nacidos prematuros tardíos y las variables relacionadas con su morbilidad. Asimismo, estudiar la posible influencia de factores prenatales como patología materna gestacional e intervenciones terapéuticas recibidas, en particular la administración antenatal de corticoides, sobre esta población.

**Material y métodos:** Estudio observacional descriptivo y analítico de cohortes históricas a partir de la revisión de historias clínicas de recién nacidos entre las 34<sup>0</sup> y 36<sup>6</sup> semanas de edad gestacional, en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza de enero a diciembre del año 2018.

**Resultados:** N=257. Edad media materna: 33,4 años (6,1 DE). El 16,7% fruto de técnicas de reproducción asistida. Recibieron terapia con corticoides durante la gestación el 34,6% de las madres. El 29,2% nació a las 34 semanas, el 27,2% a las 35 y el 43,6% a las 36. Parto múltiple en el 32,3%. Cesárea en el 35,4%. El 59,9% precisó ingreso hospitalario. Motivos de ingreso principales: fototerapia para tratar la hiperbilirrubinemia (33,1%), hipoglucemia (19,5%), distrés respiratorio (17,5%) y tolerancia enteral dificultosa (12,1%). La edad gestacional se asoció con mayor riesgo de distrés respiratorio ( $p < 0,01$ ). La exposición antenatal a corticoides no se asoció con menor riesgo de distrés respiratorio y sí con mayor tasa de hipoglucemia ( $p = 0,027$ ).

**Conclusiones:** Las principales complicaciones que presentaron este grupo de prematuros fueron: mayor incidencia de hiperbilirrubinemia que precisó fototerapia, mayor tasa de hipoglucemia, hipotermia, tolerancia enteral dificultosa, distrés respiratorio e infección postnatal. En la actualidad diversos autores proponen ampliar la indicación de los corticoides prenatales a la prematuridad tardía. Consideramos que son precisos más estudios que evalúen la eficacia y seguridad de esta terapia a corto y a largo plazo en esta población.

**Palabras claves:** prematuro tardío, corticoides, síndrome de distrés respiratorio.

## **ABSTRACT**

**Background:** In the last years there has been an increase in the rate of late preterm infants, who, due to their physiological and metabolic immaturity, present a greater risk of short and long term morbidity. Its evolution is conditioned by prenatal, perinatal and postnatal factors, some of which are not sufficiently clear. Recently, the positive effect of antenatal corticosteroids administration has been reported on the postnatal evolution in later gestational ages than those where there is currently no doubt about its benefit.

**Objective:** To analyze the postnatal evolution of a cohort of late preterm infants and the variables related to their morbidity. Furthermore, to study the possible influence of prenatal factors, such as gestational maternal comorbidity and therapeutic interventions, in particular the administration of antenatal corticosteroids, in this population.

**Material and methods:** Descriptive and analytical observational study of historical cohorts based on the review of newborn's between 34<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> weeks of gestational age clinical histories in Miguel Servet University Hospital, in Zaragoza from January to December 2018.

**Results:** N=257. Mother's average age: 33.4 years (6.1 SD). The 16.7% were consequence of assisted-reproduction techniques. 36.4% of the mothers received corticosteroids during gestation. 29.2% of the infants were born at 34 weeks of gestation, 27.2% at 35 and 43.6% at 36. Multiple births in 32.3%. Cesarean in 35.4%. 59.9% required hospitalization. The main reasons for admission were: hyperbilirubinemia that needs phototherapy (33.1%), hypoglycemia (19.5%), respiratory distress (17.5%) and feeding difficulties (12.1%). The gestational age was associated with respiratory distress ( $p < 0.01$ ). Antenatal corticosteroids exposure wasn't associated with less risk of respiratory distress but it was associated with higher rate of hypoglycemia ( $p = 0.027$ ).

**Conclusions:** The main complications in this group of preterm were: higher incidence of hyperbilirubinemia that needs phototherapy, higher rate of hypoglycemia, hypothermia, feeding difficulties and postnatal infection. Currently, several authors propose to extend the indication of prenatal corticosteroids to late prematurity. We consider that more studies are needed to evaluate the efficacy and security in the short and long term in this population.

**Keywords:** late preterm, corticosteroids, respiratory distress syndrome.

## **ABREVIATURAS**

<b>ABREVIATURA</b>	<b>SIGNIFICADO</b>
AEP	Asociación Española de Pediatría
BRUE	Breve episodio resuelto inexplicable
CIR	Crecimiento intrauterino restringido
CPAP	Presión positiva continua
DGA1	Diabetes Gestacional A1
DGA2	Diabetes Gestacional A2
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
EG	Edad gestacional
EMH	Enfermedad de membrana hialina
HC	Historia Clínica
HCE	Historia Clínica Electrónica
HUMS	Hospital Universitario Miguel Servet
PEG	Pequeño para la edad gestacional
PT	Pretérmino tardío
RN	Recién nacido
RNPT	Recién nacido pretérmino
RNT	Recién nacido a término
SDR	Síndrome de distrés respiratorio
SEG	Semanas de edad gestacional
SENeo	Sociedad Española de Neonatología
TRA	Técnicas de reproducción asistida
UCI	Unidad de cuidados Intensivos
UI	Unidad de cuidados Intermedios
VM	Ventilación mecánica

## **INDICE**

	Página
ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL TEMA	7
Prematuro tardío	7
a) Definición	7
b) Incidencia	8
c) Etiología	8
d) Morbilidad	8
e) Hospitalización y reingreso	11
f) Complicaciones a largo plazo	11
g) Mortalidad	12
Prevención del distrés respiratorio en prematuros tardíos	12
Justificación del tema	15
OBJETIVOS	16
MATERIAL Y MÉTODOS	17
RESULTADOS	24
1. Estudio descriptivo	24
1.1 Variables prenatales	24
1.2 Variables perinatales	25
1.3 Variables de evolución neonatal	27
2. Estudio analítico	30
2.1 Estudio bivariante	30
2.1.1 Edad materna	30
2.1.2 Técnicas de reproducción asistida	31
2.1.3 Edad gestacional	33
2.1.4 Corticoides	36
2.1.5 Ciclo completo de corticoides	41
2.1.6 Distrés respiratorio	44
2.2 Estudio multivariante	46
DISCUSIÓN	47
LIMITACIONES Y FORTALEZAS	52
LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	52
CONCLUSIONES	53
BIBLIOGRAFIA	54
ANEXOS	58

## **ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL TEMA**

### **PREMATURO TARDÍO**

Se define nacimiento prematuro como el parto antes de completar las 37 semanas de edad gestacional (SEG). El término prematuro tardío (PT) fue incorporado en el año 2005 comprendiendo aquellos recién nacidos (RN) entre la semana 34+0 y 36+6 de edad gestacional (EG). Anteriormente no existían recomendaciones para el manejo de esta población debido a que, durante muchos años, los PT han sido atendidos de forma similar a los recién nacidos a término (RNT), dando lugar a un gran desconocimiento de su evolución clínica. En las dos últimas décadas esta población ha sido objeto de múltiples estudios. Éstos coinciden en que los PT debido a su inmadurez fisiológica y metabólica, deberían tener un seguimiento distinto al de los RNT, al no estar exentos de presentar secuelas a corto y largo plazo <sup>1-2</sup>. La Sociedad Española de Neonatología (SENeo) elaboró a través de su Grupo SEN34-36, constituido en septiembre del 2011, unas recomendaciones genéricas para la atención de este grupo de pacientes <sup>3</sup>. Además, recogió las variables clínico-epidemiológicas de esta población <sup>4</sup>. A partir de estos datos desarrolló unas pautas tanto para la detección precoz como para el manejo de los problemas más habituales en el periodo perinatal más inmediato. Enfatizó también en la necesidad de seguimiento a medio y largo plazo, por el mayor riesgo de complicaciones tardías. Estas recomendaciones han sido actualizadas recientemente en el 2019 y son mencionadas en este estudio <sup>5</sup>.

#### **a. DEFINICIÓN**

Un recién nacido pretérmino (RNPT) es aquel que nace antes de completar la semana 37 de gestación. La expresión pretérmino no implica valoración de madurez, como lo hace prematuro, aunque en la práctica diaria ambos términos se usan indistintamente. El término PT, que comprende aquellos nacidos entre la semana 34+0-36+6, fue reconocido en el año 2005, reemplazando la antigua denominación que subestimaba los riesgos que podían tener estos neonatos por su inmadurez <sup>6</sup>. Numerosas publicaciones muestran la mayor morbimortalidad de los PT comparada con la de los RNT <sup>7,8</sup>, así como las consecuencias sobre el desarrollo psicomotor <sup>9</sup>.

## b. INCIDENCIA

A nivel mundial, la prematuridad continúa siendo la primera causa de morbimortalidad neonatal e infantil en menores de 5 años, y constituye uno de los problemas de salud más importantes de la sociedad <sup>10</sup>. La tasa media de partos prematuros en Estados Unidos en el año 2017 fue aproximadamente del 9,93%, de los cuales un 71% fueron PT, cifras muy similares a las que se estimaron en España, donde la población total de prematuros presentó el 8,3% del total, de los cuales un 71,8% fueron PT <sup>4</sup>. En la gran mayoría de países las tasas de nacimientos pretérminos están aumentando. Este incremento observado es debido, fundamentalmente, a los PT. La tasa de prematuridad por debajo de las 34 semanas prácticamente no ha experimentado variación.

## c. ETIOLOGIA

Entre las causas que justifican el incremento de las tasas de nacimiento de PT se encuentra el aumento de embarazos múltiples. Estos son cada vez más numerosos debido al incremento de técnicas de reproducción asistida (TRA) y de la edad media materna. A mayor edad de las madres gestantes, mayor comorbilidad materna subyacente (diabetes, sobrepeso, hipertensión arterial...), contribuyendo esto a mayores complicaciones durante la gestación. Por otro lado, el estrecho seguimiento obstétrico con mejoría en las técnicas diagnósticas permite detectar problemas fetales, placentarios y maternos de forma más precoz y precisa, conllevando un mayor número de partos inducidos <sup>11</sup>. La alta tasa de inducción de partos en ocasiones da lugar a los denominados “prematuros iatrogénicos” <sup>4</sup>. Con este término Gyamfi-Bannerman describió a aquellos RN que por patologías materno-fetales en las que no existe clara evidencia científica que justifique plenamente la finalización del embarazo (hipertensión arterial benigna, diabetes gestacional, colestasis gravídica leve, oligoamnios, cesárea anterior y cesárea electiva), el parto acaba siendo inducido antes de las 37 SEG.

## d. MORBILIDAD

Los PT tienen mayores tasas de morbilidad y mortalidad que los RNT debido a su inmadurez fisiológica y metabólica.

Consecuentemente las tasas de hospitalización al nacimiento y de reingreso en el periodo neonatal también son mayores. Todo ello conlleva un elevado coste sanitario <sup>12</sup>.



Se estima que la tasa de morbilidad en este grupo de RN es de seis a siete veces mayor que en los RNT. Este riesgo se incrementa a menor EG y cuando se asocian otros factores de riesgo como la presencia de malformaciones congénitas<sup>5</sup>. Se estima que la morbilidad podría duplicarse por cada semana menos de gestación en menores de 38 semanas. Cuando se asocian otros factores de riesgo (hipertensión arterial materna, diabetes gestacional o pregestacional, hemorragia parto, infecciones, trastornos maternos crónicos...) la morbilidad podría incrementarse hasta 10-14 veces más en esta población.

Las principales complicaciones que nos encontramos en los PT son: mayor incidencia de reanimación neonatal en el parto, incremento del distrés respiratorio, mayor incidencia de hiperbilirrubinemia que precisa fototerapia, mayores tasas de hipoglucemia e hipotermia, tolerancia enteral dificultosa y mayor incidencia de infección postnatal<sup>13,14</sup>.

**-Reanimación en paritorio.** El nivel de reanimación requerido en paritorio se incrementa con la menor EG. La estabilización inicial y manejo respiratorio de un PT es igual que para los niños a término. Las últimas guías del 2015 de la SENEo señalan las 32 semanas como EG por debajo de la cual el algoritmo de reanimación difiere del RNT.

**-Distrés respiratorio.** El riesgo de presentar morbilidad respiratoria es mayor en los PT que en los RNT, incrementándose la morbilidad a menor EG<sup>15</sup>. Las complicaciones neonatales respiratorias ocurren en este grupo poblacional en un 10,5% frente a un 1,13% de los RNT<sup>5</sup>. Esto se debe a la inmadurez de la arquitectura del aparato respiratorio y función pulmonar, que continúa desarrollándose hasta la semana 34-36. El surfactante, que disminuye la tensión superficial de los alvéolos y evita el colapso pulmonar, se encuentra en cantidades disminuidas en los prematuros o bien existe deficiencia en la calidad del mismo. Este retraso en la madurez pulmonar se relaciona con un incremento del distrés respiratorio. Dado que los cambios bioquímicos durante el parto mejoran la maduración pulmonar fetal y la eliminación del líquido pulmonar, los PT nacidos por cesárea tienen un riesgo aún mayor de tener síndrome de distrés respiratorio (SDR)<sup>3</sup>. Todo ello se traduce en un incremento en la necesidad de oxigenoterapia suplementaria, presión positiva continua (CPAP), uso de surfactante y ventilación mecánica (VM) invasiva en este grupo de neonatos, observándose en series, tasas de ingresos en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de Neonatal hasta 10 veces más frecuentes en esta población de pretérminos al compararse con RNT.

Por otro lado, también se han visto mayores tasas de episodios de hipoxemia intermitente especialmente durante el sueño <sup>16</sup>, mayor incidencia de apnea (4-5% en PT frente a un 1-2% en RNT y de riesgo de muerte súbita <sup>17,18</sup>.

**-Hiperbilirrubinemia.** La inmadurez y retraso en el desarrollo de las vías de conjugación de la bilirrubina hacen que el riesgo de hiperbilirrubinemia se duplique en este grupo de RN cuando se compara con las tasas alcanzadas de los RNT <sup>19</sup>. Las dificultades de alimentación en esta población de pretérminos también contribuyen a un retraso en su recirculación enterohepática. Las concentraciones de bilirrubina serán mayores, su duración en el tiempo más prolongada y su valor máximo más tardío con respecto a los nacidos a término. El riesgo de daño cerebral inducido por hiperbilirrubinemia y kernikterus también es mayor debido a la inmadurez de la barrera cerebral, menor concentración de albúmina unida a la bilirrubina y mayor frecuencia de enfermedades concurrentes <sup>20</sup>. Todo esto conlleva que la hiperbilirrubinemia sea la causa más frecuente de reingreso en los PT.

**-Hipoglucemia.** El riesgo de hipoglucemia es tres veces mayor que en los RNT, incrementándose la incidencia proporcionalmente a menor EG. Existe un retraso en la actividad de la glucosa-6-fosfatasa en relación con el rápido aumento en su actividad demostrada en el RNT después del nacimiento. Esta enzima cataliza la etapa terminal de la glucogenolisis y la gluconeogénesis. Además, una ingesta limitada por la inmadurez gastrointestinal y dificultades en la succión contribuyen al riesgo de hipoglucemia <sup>3</sup>.

**-Hipotermia.** Los PT son más susceptibles a la hipotermia cuando se comparan con los RNT. Esto es debido a la inmadurez de la función termorreguladora hipotalámica, menores depósitos de tejido adiposo que les aísla del frío y menor capacidad para generar calor. Su barrera epidérmica es inmadura, existe una mayor relación entre la superficie y el peso al nacer y mayor frecuencia de intervenciones de la sala de partos sobre estos neonatos <sup>3</sup>.

**-Tolerancia enteral dificultosa.** En los primeros meses de vida, la mejor alimentación para el RN es la leche materna. Las ventajas de la lactancia materna son incluso mayores para los PT que para los RNT. La leche materna aporta nutrientes y factores de crecimiento que son fundamentales para el desarrollo cerebral del niño. Para que un RN realice de forma adecuada las tomas, es necesario que coordine la succión, deglución y respiración, cuya integración no se logra hasta la semana 32-34 de gestación. Aun así, en neonatos con EG mayor a 34 semanas en ocasiones persisten problemas en la alimentación <sup>3</sup>. Presentan

mayor somnolencia, menor fuerza muscular y capacidad de succión, con dificultades en la coordinación succión-deglución que predisponen a una ingesta inadecuada y, en las madres, a una producción insuficiente de leche. Todo ello puede ser causa de malnutrición, deshidratación e hiperbilirrubinemia <sup>5</sup>. Además, debido a la inmadurez y aumento de la permeabilidad del tubo digestivo de los prematuros, son particularmente vulnerables a la lesión e inflamación del intestino con el mayor riesgo asociado de colonización por microorganismos patógenos <sup>21</sup>.

**-Infecciones.** El prematuro tardío tiene mayor riesgo de infección neonatal, ya que los anticuerpos maternos no se transfieren totalmente antes de las 37 SEG. En muchos partos prematuros se desconoce la positividad del cultivo vaginorrectal a *Streptococcus agalactiae* ya que aún no se ha realizado el cribado en esta EG. Este patógeno es uno de los principales responsables de la sepsis precoz y tardía en esta población <sup>3</sup>. Por otro lado, las infecciones son una causa importante de morbilidad en el PT siendo uno de los principales motivos de consulta médica y de reingreso hospitalario <sup>5</sup>.

#### e. HOSPITALIZACIÓN Y REINGRESO

Debido a las complicaciones médicas anteriormente descritas, las tasas de hospitalización tras el nacimiento son mayores en los PT si se comparan con los RNT, teniendo estancias más largas en el hospital. Del mismo modo, la tasa de reingreso hospitalario es de dos a tres veces mayor en los PT, principalmente en los primeros 15 días de vida. Las principales causas de reingreso son la hiperbilirrubinemia en rango de fototerapia, los problemas de alimentación, el estancamiento y pérdida ponderal, las infecciones respiratorias, apnea y el breve episodio resuelto inexplicable (BRUE) <sup>22</sup>.

Los problemas respiratorios, incluida la bronquiolitis, y los trastornos gastrointestinales son las causas más frecuentes de reingreso tardío en el primer año de vida <sup>23</sup>.

#### f. COMPLICACIONES A LARGO PLAZO

El riesgo de problemas en el neurodesarrollo es mayor en los PT debido a la inmadurez cerebral <sup>24-26</sup>. A pesar de que faltan estudios prospectivos para ampliar los conocimientos actuales, autopsias y resonancias magnéticas realizadas a PT muestran menor peso del cerebro y menor profundidad de los surcos en la superficie externa cerebral <sup>27</sup>. Esta inmadurez puede aumentar la vulnerabilidad del cerebro a lesiones a largo plazo. Se describe mayor frecuencia de discapacidad intelectual y parálisis cerebral en esta población. También acontece mayor riesgo

de problemas en el comportamiento durante la infancia, trastornos psicológicos y emocionales, problemas de aprendizaje y atención, así como fracaso escolar <sup>3</sup>.

Aún no está claro qué otros efectos a largo plazo pueden tener este grupo de RN. Algunos estudios sugieren que podría incrementarse el riesgo de tener fallo de medro durante la infancia y morbilidad respiratoria <sup>28</sup>.

#### g. MORTALIDAD

Los PT tienen mayor riesgo de mortalidad que los términos. Se estima que la mortalidad puede llegar a ser hasta tres veces mayor en este grupo etario. El riesgo de muerte neonatal aumenta a menor EG y cuando coexisten factores de riesgo asociados como malformaciones congénitas <sup>29,30</sup>.

### PREVENCIÓN DEL DISTRÉS RESPIRATORIO EN PREMATUROS TARDÍOS

El SDR es la principal causa de dificultad respiratoria en los recién nacidos prematuros porque la inmadurez pulmonar se asocia con una producción inadecuada de surfactante. El déficit de surfactante produce un aumento de la tensión superficial en los alveolos, lo cual da lugar a un aumento de la discordancia entre la ventilación y la perfusión y lesión pulmonar debido a una importante respuesta inflamatoria pulmonar.

La mejor intervención para disminuir el distrés respiratorio sería prevenir el parto prematuro ya que su incidencia aumenta al disminuir la EG. Para la prevención de la prematuridad tardía sería preciso prevenir y reducir los embarazos de riesgo, evitar los partos prematuros no indicados médicamente, indicar el traslado de las embarazadas de riesgo a centros de mayor capacidad operativa e implementar nuevos protocolos obstétricos para valorar la finalización de la gestación antes de término <sup>4</sup>.

Sin embargo, si no se puede evitar el parto prematuro, el distrés respiratorio puede prevenirse con la administración precoz de presión positiva en la vía respiratoria y, en algunos casos, la administración de surfactante y de corticoides antenatales <sup>31</sup>.

Para prevenir o disminuir la gravedad del SDR neonatal está indicado administrar un tratamiento con corticoides prenatales a todas las mujeres embarazadas entre la semana 24 y 34 de gestación que tengan un riesgo elevado de parto prematuro en los próximos siete días (ruptura prematura de membranas, trabajo de parto, preeclampsia...). Los corticoides prenatales han demostrado

favorecer la maduración de la arquitectura pulmonar fetal e inducir un aumento de la síntesis y la liberación de surfactante, lo cual conlleva una mejor función pulmonar neonatal. Al acelerar el desarrollo de los neumocitos tipo 1 y tipo 2, se producen cambios estructurales y bioquímicos que mejoran tanto la mecánica pulmonar (volumen pulmonar máximo, compliance) como el intercambio de gases. Los neumocitos tipo 2 aumentan la producción de surfactante al inducir la producción de proteínas y enzimas necesarias para la síntesis de fosfolípidos. Otros efectos de los corticoides prenatales incluyen la inducción de receptores  $\beta$  pulmonares, que desempeñan un relevante papel en la liberación de surfactante y la absorción de líquido alveolar; inducción de enzimas antioxidantes del pulmón fetal; y la regulación positiva de la expresión génica del canal de sodio que tiene una importante función en la absorción de líquido pulmonar tras el nacimiento <sup>32</sup>.

La eficacia y el uso de corticoides prenatales en situación de amenaza de parto prematuro de <34 SEG está ampliamente estudiada considerándose la intervención que más ha contribuido a la disminución de la mortalidad y la morbilidad respiratoria durante el periodo neonatal (reducción del SDR y de la necesidad de VM) <sup>33</sup>. Estudios posteriores también han demostrado que la terapia con corticoides prenatales mejora la estabilidad hemodinámica en los RN prematuros, lo que da lugar a menores tasas de hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante en comparación con los RN prematuros no expuestos. Asimismo, parecen tener un efecto beneficioso al disminuir la tasa de infección sistémica en las primeras 48 horas de vida.

En la actualidad, el uso de corticoides prenatales en PT es controvertido por los datos inconsistentes sobre su eficacia y por desconocer su seguridad a largo plazo <sup>34,35</sup>. Estudios actuales plantean instaurar los siguientes cambios:

- En cesáreas programadas entre la semana 37+0 y 38+6, no se recomendaría de forma generalizada el uso antenatal de corticoides.
- En cesáreas programadas entre la semana 34+0 y 36+6, podría ser razonable ofrecer un primer ciclo antenatal de corticoides para reducir la morbilidad respiratoria neonatal. No obstante, se desconoce a día de hoy la relación riesgo-beneficio a largo plazo. Un segundo ciclo de corticoides en esta EG no ha sido estudiado y por ello no debería ser administrado.
- En partos vaginales por encima de la semana 34+0 no estaría indicado administrar un ciclo de corticoides antenatal ya que los problemas respiratorios son

menos frecuentes y los riesgos a largo plazo del uso de esteroides podrían ser mayores que los beneficios inmediatos <sup>36</sup>.

Algunas sociedades ya se han posicionado acerca de este tema:

- La Asociación Española de Pediatría (AEP) recomienda administrar corticoides antenatales a gestantes con riesgo de parto inminente entre las semanas 34+0 y 36+6 de gestación (Grado A de recomendación) <sup>5</sup>.

-La Sociedad de Especialistas en Medicina Materno-Fetal recomienda un ciclo prenatal de dos dosis de corticoides a las 34+0 - 36+6 semanas de gestación en aquellas gestantes con alto riesgo de parto prematuro en los siguientes siete días, siempre que la tocolisis no se use para retrasar el parto para poder completar el ciclo de corticoides. Rechaza administrar corticoides en aquellas gestantes con posibles indicaciones médicas y/u obstétricas para el parto prematuro hasta que no se haya establecido un plan definitivo para el éste <sup>37</sup>.

-El Colegio Americano de Obstetricias y Ginecólogos recomienda la administración de corticoides en gestantes con un embarazo único a las 34+0 - 36+6 SEG con riesgo inminente de parto prematuro en los siguientes 7 días, siempre que la tocolisis no se use para retrasar el parto para poder completar el ciclo de corticoides <sup>38</sup>. Declara que no deben administrarse a mujeres con corioamnionitis ni en aquellos partos prematuros indicados con criterios médicos u obstétricos en los que la administración de corticoesteroides suponga posponer el parto.

-Otras guías y sociedades se han posicionado en contra del uso de corticoides prenatales en gestantes con riesgo de parto prematuro entre las 34+0 y 36+6 semanas, debido a que no está claro que los efectos beneficiosos a corto plazo (reducción de la taquipnea transitoria) sean mayores que los posibles riesgos secundarios (hipoglucemia, posible deterioro del desarrollo neurológico; especialmente riesgo de parálisis cerebral) <sup>39</sup>.

De entre los estudios realizados acerca de este tema, destaca un metaanálisis de ensayos aleatorizado que evaluaba la eficacia de la administración de corticoides entre las 34+0 y 36+6 SEG, 48 horas antes del parto, en cesáreas programadas. Encontró diferencias estadísticamente significativas en la reducción del SDR grave y de la taquipnea transitoria del recién nacido, pero no en el SDR en general ni en la necesidad de ventilación mecánica <sup>40</sup>.

Recientemente ha sido publicado un ensayo clínico <sup>41</sup>, cuyo objetivo era analizar la efectividad en términos económicos de la terapia prenatal con corticoides

(dos dosis de betametasona intramuscular de 12 mg separadas por 24 horas) en PT. Mujeres embarazadas entre las 34+0 y 36+5 semanas de gestación con alto riesgo de parto prematuro tardío, fueron asignadas al azar para recibir un primer ciclo de corticoesteroides prenatales o placebo. Los hallazgos del estudio sugerían una disminución estadísticamente significativa en los costes de atención médica y mejores resultados en morbilidad respiratoria en aquellos RN expuestos a corticoides prenatales, sosteniendo que podría tratarse de una estrategia económicamente factible. Estimaba un ahorro de aproximadamente 700 dólares por cada PT, lo cual supondría en Estados Unidos un ahorro de aproximadamente 100 millones de dólares como beneficio del resultado a corto plazo de los corticoides. La morbilidad respiratoria se evaluó en las primeras 72 horas de vida del neonato. Se observó una reducción en el uso de CPAP, de cánulas nasales de alto flujo, de oxígeno suplementario con  $FiO_2 >0,3$  durante al menos 24 horas, taquipnea transitoria del RN y uso de surfactante en los hijos de las gestantes que recibieron corticoides. Lamentablemente, también en este grupo se constató mayor incidencia de hipoglucemia neonatal. Las tasas de SDR y necesidad de VM fueron similares en ambos grupos (variables duras).

A raíz de estos trabajos expuestos se ha discutido acerca de los posibles efectos negativos que podría desencadenar la exposición de corticoides a partir de las 34 SEG. Se afirma que podrían causar una activación suprafisiológica de los receptores de glucocorticoides cerebrales fetales, dando lugar a cambios en el desarrollo del sistema neuroendocrino, trastornos conductuales y cognitivos <sup>42</sup>.

## JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

En los últimos años se ha producido un descenso significativo de la natalidad en España, sin embargo, este hecho ha influido de una forma reducida sobre los ingresos en las unidades de Neonatología como consecuencia del incremento de la proporción de RN prematuros y en especial los nacidos entre las 34-36 SEG.

La evolución de los PT se ve condicionada por factores prenatales, perinatales y postnatales. El papel de dichos factores no está suficientemente aclarado. En los últimos años se ha comunicado el efecto positivo de la administración antenatal de corticoides sobre la evolución postnatal en EG más tardías que aquellas donde en la actualidad no existen dudas sobre el beneficio de su administración.

## **OBJETIVOS**

**Objetivo general:** analizar la evolución postnatal de una cohorte de recién nacidos prematuros tardíos y evaluar las variables relacionadas con su morbilidad.

**Objetivo específico:** estudiar la posible influencia de factores prenatales como patología materna gestacional e intervenciones terapéuticas recibidas, en particular la administración antenatal de corticoides, en este grupo de recién nacidos.



## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio**

Estudio observacional descriptivo y analítico de cohortes históricas a partir de la revisión de historias clínicas (HC) de RN entre las 34+0 y 36+6 SEG, nacidos en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (HUMS) de enero a diciembre del año 2018.

### **Criterios de inclusión**

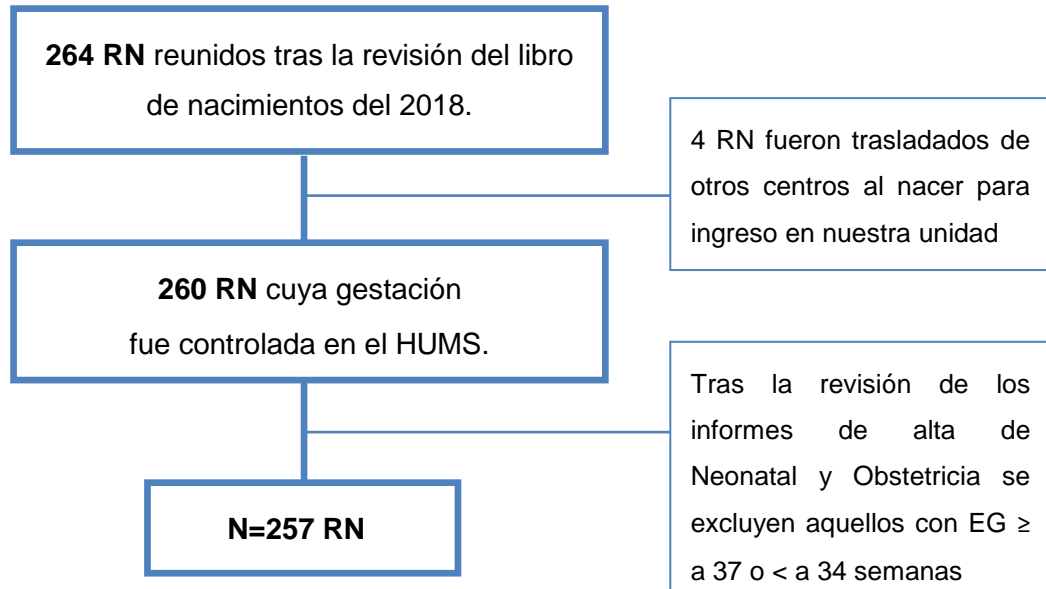
RN prematuros tardíos entre las 34+0 y 36+6 SEG nacidos en el HUMS desde enero del 2018 hasta diciembre del 2018, ambos inclusive.

### **Criterios de exclusión**

RN con EG igual o mayor a 37+0 o menor a 34 semanas. También fueron excluidos aquellos RN cuya gestación no fuese controlada en el HUMS dada la limitación de información relativa a ésta.

### **Tamaño muestral**

RN prematuros tardíos (nacidos entre las 34+0 y 36+6 SEG) nacidos en el HUMS de Zaragoza. Se trata de un estudio observacional retrospectivo por lo que se incluyeron todos los pacientes nacidos durante ese periodo de tiempo que cumplieran los criterios de inclusión y no los criterios de exclusión. El tamaño muestral final fue de 257 pacientes. Los datos fueron obtenidos de manera retrospectiva a partir de la base de datos Neosoft de la SENEo, que se utiliza para registrar los neonatos ingresados en la Unidad de Neonatología del HUMS. También se accedió a los informes de alta de la Historia Clínica Electrónica (HCE) en aquellos RN que no ingresaron (permanecieron en el área de hospitalización obstétrica con sus madres) y por ello no estaban registrados en Neosoft y, si fue preciso, se solicitó la HC del paciente.



**Figura 1.** Diagrama de selección de los pacientes del estudio. EG: edad gestacional, RN: recién nacido.

### Recogida de datos

Se diseñó una base de datos en Excel para su procesamiento posterior con el paquete estadístico SPSS 15.0 para Windows.

Se registró los RN que cumplían los criterios de inclusión mediante una revisión del libro de nacimientos del año 2018. Aquellos nacidos entre la semana 34+0 y 36+6 de gestación en el intervalo de tiempo comprendido entre enero de 2018 y diciembre de 2018 fueron recogidos en la base de datos Excel, siendo eliminados aquellos que cumplían los criterios de exclusión, es decir, aquellos cuyo embarazo fue controlado en otro centro habiendo sido remitidos para el parto a nuestro hospital o una vez nacidos.

Se comprobó el registro de dichos pacientes en la base de datos Neosoft y aquellos no incluidos en la misma (no ingresados), se revisaron sus variables en el informe de alta de RN sano y solicitando, si fue preciso, la HC para completar la recopilación de datos.

Se recogieron las siguientes variables:

-Variables prenatales:

- **Edad materna** (años). Edad materna en el momento del nacimiento del RN.
- **Técnicas de reproducción asistida (TRA)**. Constituye el conjunto de técnicas y tratamientos médicos destinados a favorecer el embarazo en caso de problemas de fertilidad masculinos, femeninos o ambos.
- **Corticoides prenatales y si el ciclo fue completo o incompleto**. Se definió ciclo completo como la administración de dos dosis de betametasona intramuscular de 12 mg separadas de 24 horas <sup>35</sup>.
- **Preeclampsia y/o eclampsia**. Se define preeclampsia como la aparición de hipertensión arterial (presión arterial >140/90 mmHg) y proteinuria (>300mg/24 horas) después de la semana 20 de gestación, aparezcan o no edemas. La eclampsia es la presencia de convulsiones generalizadas no atribuibles a otras causas (accidentes cerebrovasculares, enfermedades hipertensivas, lesiones del sistema nervioso central, enfermedad infecciosa o metabólica) aparecidas en el contexto de una preeclampsia <sup>43</sup>.
- **Colestasis intrahepática materna**. Se trata de una forma reversible de colestasis, específica de la gestación, que aparece en el tercer trimestre del embarazo (raramente en menos de 26 SEG) y que se resuelve espontáneamente tras el parto. Debuta como prurito (palmoplantar, con generalización e intensificación nocturna) y elevación de ácidos biliares <sup>44</sup>.
- **Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado**. Dentro de estas alteraciones encontramos:
  - Diabetes pregestacional: diabetes mellitus tipo 1 y 2 (DM1 y DM2). La DM1 es una enfermedad metabólica y autoinmune caracterizada por una destrucción de las células beta del páncreas que produce una deficiencia absoluta de insulina. La DM2 es un trastorno metabólico que se caracteriza por hiperglucemia en el contexto de resistencia a la insulina produciéndose un déficit relativo de ésta.
  - Diabetes gestacional: cualquier grado de intolerancia a la glucosa que aparece o se reconoce por primera vez durante la gestación, independiente del tipo de manejo (dieta, ejercicio) o de la persistencia de la enfermedad después de la gestación. La diabetes gestacional tipo A1 (DGA1) es aquella que puede controlarse mediante cambios en la dieta. La diabetes gestacional tipo A2 (DGA2) es aquella que requiere insulina para su correcto control <sup>45</sup>.

- **Corioamnionitis.** La corioamnionitis o infección intraamniótica es una inflamación aguda de las membranas y el corion por causa infecciosa, normalmente polimicrobiana, y que suele ocurrir en el contexto de bolsa rota, pero que también puede ocurrir con éstas íntegras. Clásicamente el diagnóstico de corioamnionitis es clínico y se basa, según los criterios expuestos por Gibbs en 1982, en la asociación de <sup>46</sup>:
  - Fiebre materna (temperatura axilar >38°C).
  - Y dos o más de los siguientes criterios menores:
    - Taquicardia materna (>100 latidos/minuto).
    - Taquicardia fetal (>160 latidos/minuto).
    - Leucocitosis materna (>15.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>)
    - Irritabilidad uterina (definida como dolor a la palpación abdominal y/o dinámica uterina)
    - Leucorrea vaginal maloliente.
- **Crecimiento intrauterino retardado (CIR).** El término CIR sugiere una disminución de la velocidad de crecimiento del feto documentada en, al menos, dos valoraciones del crecimiento intrauterino. Se designa así los casos en los que el feto no ha alcanzado su crecimiento potencial debido a factores fetales, placentarios o maternos. En la mayoría de los casos es consecuencia de una insuficiencia placentaria, pero también puede ser resultado de otras muchas circunstancias, malformaciones congénitas, infecciones o exposición a drogas o fármacos <sup>47</sup>.

-Variables perinatales:

- **Sexo del neonato:** Hombre o mujer.
- **Peso al nacimiento** (gramos). Primer peso registrado del paciente en paritorio o en planta obstétrica.
- **Percentil de peso.** Se definió el percentil de peso de acuerdo con las gráficas de antropometría neonatal de Carrascosa et al, 2010 <sup>48</sup> (ANEXO 1). Se clasificó a los pacientes en aquellos con peso en percentil menor o igual a 3 ( $p \leq 3$  de peso) para su edad gestacional y aquellos con peso en percentil menor o igual a 10 ( $p \leq 10$  de peso).
- **Edad gestacional** (semanas). Se recogieron las semanas y los días de gestación.
- **Gestación múltiple** (en la que se desarrolla más de un feto) o **única**.

- **Tipo de parto:** Vaginal o cesárea. No se hizo distinción en caso de parto instrumentalizado.
- **Horas de bolsa rota.** Se clasificó a los pacientes en dos categorías: menor a 18 horas de bolsa rota o igual o mayor a 18 horas de bolsa rota.
- **Test de Apgar al minuto y a los cinco minutos.** El test de Apgar evalúa cinco parámetros: esfuerzo respiratorio, frecuencia cardíaca, tono, reflejos y color de la piel, dando una puntuación a cada uno de 2, 1 o 0 puntos. De este modo, sumando las valoraciones de estos parámetros, el RN obtiene una determinada puntuación, siendo el 0 la puntuación más baja y el 10 la puntuación más alta. Se subdividió a la variable test de Apgar en tres categorías puntuación 1-3; puntuación 4-6 y puntuación 7-10. (ANEXO 2)
- **Necesidad de reanimación neonatal en paritorio.** Se considera reanimación a toda aquella maniobra necesaria pasados los 60 segundos de vida, una vez estimulado, secado, colocado bajo fuente de calor y reposicionado, ante un RN que presenta frecuencia cardíaca <100 latidos / minuto, gasping o apnea.
- **Intubación en sala de partos.**
- **Necesidad de masaje cardíaco en la reanimación.**
- **Necesidad de administrar adrenalina en la reanimación.**

-Variables de evolución neonatal:

- **Ingreso en Unidad de Intermedios (UI) y en Unidad de Cuidados Intensivos de Neonatal (UCI).**
- **Motivo de ingreso.**
- **Estancia hospitalaria.** Días de ingreso en UI y/o UCI de Neonatal
- **Hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia.**
- **Hipoglucemia que requirió corrección endovenosa.** Se considera hipoglucemia niveles de glucosa en sangre venosa o capilar menor a 50 mg/dL.
- **Distrés respiratorio.** El término distrés respiratorio comprende una serie de entidades patológicas que se manifiestan con clínica predominantemente respiratoria, consistente, de forma genérica, en aleteo nasal, tiraje sub e intercostal, retracción xifoidea y bamboleo toraco-abdominal. Incluye como entidades: distrés respiratorio leve, taquipnea transitoria del recién nacido, síndrome de aspiración meconial, síndrome de escape aéreo (enfisema

intersticial, neumotórax, neumomediastino), neumonía perinatal e hipertensión pulmonar persistente neonatal.

- **Uso de presión positiva continua (CPAP).**
- **Uso de surfactante.** El uso de surfactante en PT está indicado en aquellos con clínica y radiología compatible con enfermedad de membrana hialina (EMH) con necesidad de  $FiO_2 \geq 0,4$ . El diagnóstico de EMH se sospecha en prematuros con cuadro clínico y radiológico compatible con déficit de surfactante. La administración de surfactante se individualiza en cada caso según criterio del clínico, teniendo en cuenta otros factores como la acidosis respiratoria, la gravedad según patrón radiológico, y la dificultad respiratoria medida mediante el Test de Silverman (ANEXO 3).
- **Necesidad de ventilación mecánica (VM) invasiva.**
- **Incidencia de infección postnatal.** Se incluye la infección clínica (aquel RN con manifestaciones clínicas de infección con hemocultivo negativo) y la infección confirmada (diagnóstico clínico y hemocultivo positivo).
- **Tolerancia enteral dificultosa.** Se integran aquellos problemas que dificultan la correcta tolerancia enteral del RN, ya sea por inmadurez, factores médicos asociados (reflujo gastroesofágico, displasia broncopulmonar, cardiopatía congénita), somnolencia excesiva, irritabilidad secundaria a estímulos ambientales o a enfermedad, factores maternos... Incluye atragantamiento, dificultad para terminar las tomas, distensión abdominal o abdomen doloroso tras las tomas, vómitos y náuseas.

### **Análisis estadístico**

Se llevó a cabo inicialmente un estudio descriptivo para determinar las frecuencias y medidas de tendencia central y dispersión. Se comprobaron los supuestos de normalidad mediante test de Kolmogorov-Smirnov. Para las variables que cumplían la distribución normal se estudió la media aritmética y desviación estándar. Para los supuestos que no cumplían dicha distribución, la mediana y el rango intercuartílico.

Para el estudio analítico se utilizaron distintos test estadísticos dependiendo del tipo de variables analizadas. Para el análisis inferencial se realizó comparación de medias mediante la prueba t-Student para datos independientes, una vez comprobada la distribución normal de la variable cuantitativa. Para comprobar la igualdad de varianzas previa a la correlación se aplicó el test de Lévene. Se utilizó el test estadístico U Mann-Whitney en aquellos casos donde la variable cuantitativa

no cumplía una distribución normal y el Test Chi-cuadrado para la comparación de variables categóricas. En aquellos casos donde la variable categórica tenía más de dos categorías se utilizó el Test de Anova.

Se determinaron aquellas variables que presentaban una relación significativa al ser analizadas. En todos los casos, el umbral de significación estadística se estableció para un valor de  $p < 0,05$ .

Finalmente, para comprobar la posible influencia conjunta sobre la variable dependiente de las covariables que resultaban estadísticamente significativas en el análisis, se llevó a cabo un análisis multivariante para cada uno de los resultados referidos mediante modelo de regresión logística.

Los datos fueron analizados mediante el programa estadístico IBM® SPSS® Statistics 15.0.

### **Aspectos éticos**

Este proyecto de investigación ha sido presentado y está pendiente de aprobación por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón y a la Comisión de Investigación del HUMS.

Fueron seleccionados por igual todos los sujetos que cumplían los criterios de inclusión.

Se realizó la revisión de los pacientes a los que se accedió a través de la HC y de la base de datos del programa informático Neosoft, siendo precisa clave de acceso y contraseña. Ninguna persona ajena al equipo investigador revisó ni tuvo acceso a los datos recogidos.

Además, para garantizar el anonimato de los pacientes, no se recogió ningún dato identificativo, sino que se empleó un código para registrarlos.

Los investigadores declaran no tener ningún conflicto de interés con la realización de este estudio. El proyecto no está financiado.

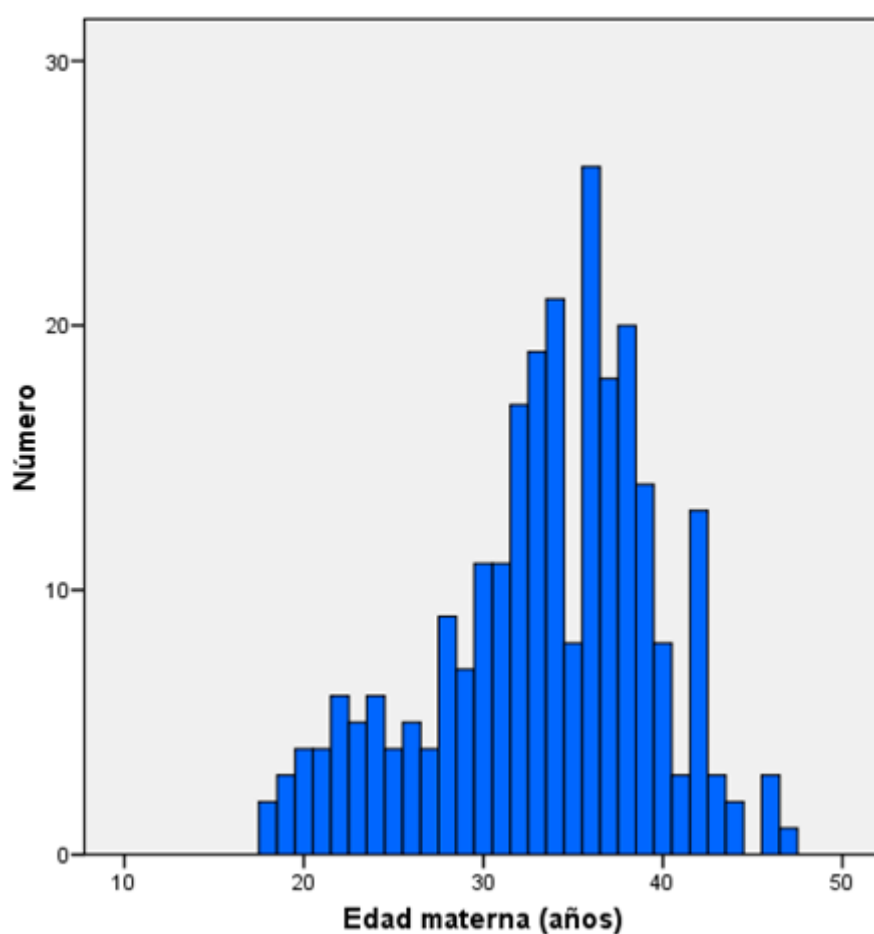
## **RESULTADOS**

### **1. Estudio descriptivo.**

La muestra de este estudio está constituida por 257 pacientes nacidos entre enero y diciembre del 2018, ambos inclusive.

#### **1.1 Variables prenatales.**

La edad media de la madre en el momento del parto fue de 33,4 años (6,1 DE) y la moda de 36 años. El 3,5% de las gestantes tenían menos de 20 años y el 46,4% más de 35 años. El 12,8% tenían más de 40 años. La edad máxima fue de 47 y la mínima de 18 años. (Figura 2).



**Figura 2.** Histograma de edad materna (años). N=257.

Figura creada a partir del programa estadístico SPSS® Statistics versión 15.0.

El 16,7% fueron embarazos concebidos mediante técnicas de reproducción asistida.



El 34,6% de las madres recibió corticoides durante la gestación. El 84,3% fue un ciclo completo y el 15,7% incompleto. (Tabla 1 y 2).

**Tabla 1.** Distribución de la muestra según exposición antenatal a corticoides.

	NÚMERO	PORCENTAJE
<b>Exposición a corticoides</b>	89	34,6 %
<b>No exposición a corticoides</b>	168	65,5%
<b>Total de pacientes (N)</b>	257	100 %

**Tabla 2.** Distribución de la muestra de acuerdo a la exposición antenatal a ciclo de corticoides completo o incompleto.

	NÚMERO	PORCENTAJE
<b>Ciclo completo de corticoides</b>	75	84,3 %
<b>Ciclo incompleto de corticoides</b>	14	15,7 %
<b>Total pacientes (N)</b>	89	100%

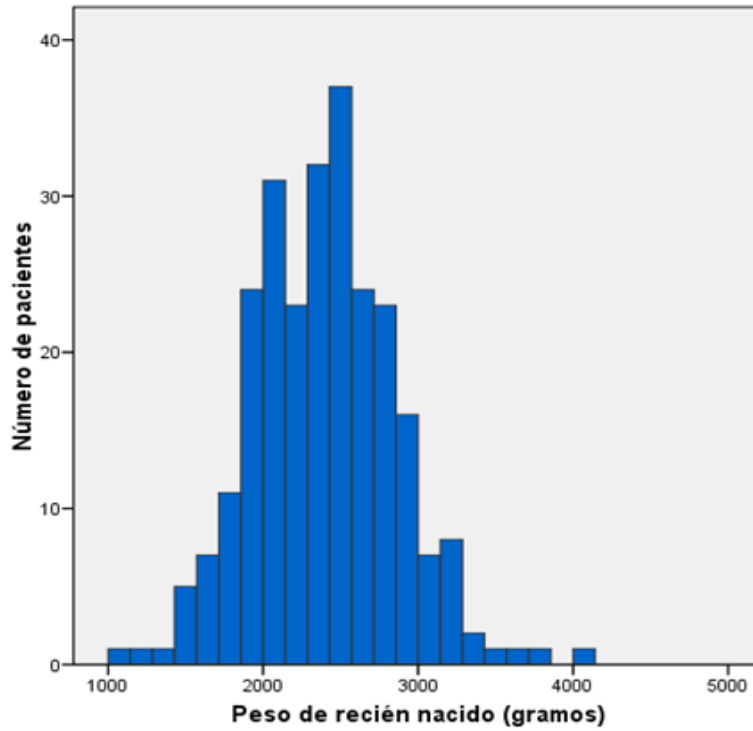
En el 10,1% de las gestantes se identificó preeclampsia y en el 13,6% colestasis intrahepática materna. El 0,8% tenían diagnóstico clínico-analítico de corioamnionitis.

El 79,8% no tuvieron alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. Del porcentaje restante, el 9,3% correspondía a DGA1, el 5,1% DGA2, el 1,9% padecían diabetes pregestacional: DM1 o DM2, y en el 3,9% no se había registrado por tratarse de un embarazo no controlado o no haber sido cribado con el Test de O'Sullivan.

El 7% de los RN fueron CIR o tenían estudio Doppler patológico prenatal.

## 1.2 Variables perinatales

El 51,4% fueron hombres y el 48,6% mujeres. La media de peso al nacimiento fue de 2.393 g (455 DE), siendo el mínimo peso de 1.100 g y el máximo de 4.020 g (Figura 3). El 12,8% de los RN tenían un peso al nacimiento  $\leq$  percentil 10 para su EG y el 6,6% de los RN tenían un peso  $\leq$  percentil 3 para su EG.



**Figura 3.** Histograma de peso al nacimiento (gramos). N=257 pacientes.  
 Figura creada a partir del programa estadístico SPSS® Statistics versión 15.0.

El 29,2% nació a las 34 SEG, el 27,2% a las 35 semanas y el 43,6% a las 36 semanas. La mediana fue 35,7 semanas (rango intercuartílico 1,6) y la moda de 36+1 SEG. (Tabla 3).

**Tabla 3.** Distribución de la muestra según edad gestacional (semanas). N=257

EG (semanas)	Porcentaje	EG (semanas)	Porcentaje	EG (Semanas)	Porcentaje
34+0	4,7 %	35+0	7 %	36+0	4,3%
34+1	3,1 %	35+1	1,2 %	36+1	8,9%
34+2	5,4 %	35+2	4,3 %	36+2	5,8%
34+3	7 %	35+3	3,5 %	36+3	5,4%
34+4	2,3 %	35+4	3,1%	36+4	4,3%
34+5	3,1 %	35+5	3,5%	36+5	7,8%
34+6	3,5 %	35+6	4,7%	36+6	7%

EG: edad gestacional.

El 32,3% de los partos fueron múltiples. El parto fue por vía vaginal en el 64,6% y se practicó cesárea en el 35,4% restante.

En el 24,9% la duración de amniorrexis fue mayor a 18 horas.

El 87,5% presentaron un Test de Apgar al minuto 1 de vida entre 7-10; el 10,5% entre 4-6 y el 2% entre 1-3. La mediana del Test Apgar al minuto 1 fue de 9 con una amplitud intercuartil de 1. El 99,2% presentaron un Test de Apgar a los 5 minutos de vida entre 7-10 y un 0,8% entre 4-6. La mediana del Test Apgar a los 5 minutos de vida fue de 10 con una amplitud intercuartil de 1. (Tabla 4).

**Tabla 4.** Distribución del Test de Apgar al minuto y a los cinco minutos de vida.

Puntuación del Test de Apgar	APGAR 1 minuto (%)	APGAR 5 minutos (%)
1-3	2 %	0 %
4-6	10,5 %	0,8 %
7-10	87,5 %	99,2 %

Precisaron reanimación al nacimiento el 20,6%. El 0,4% necesitó intubación en la reanimación, el mismo porcentaje que requirió masaje cardiaco. Ningún paciente necesitó adrenalina al nacimiento.

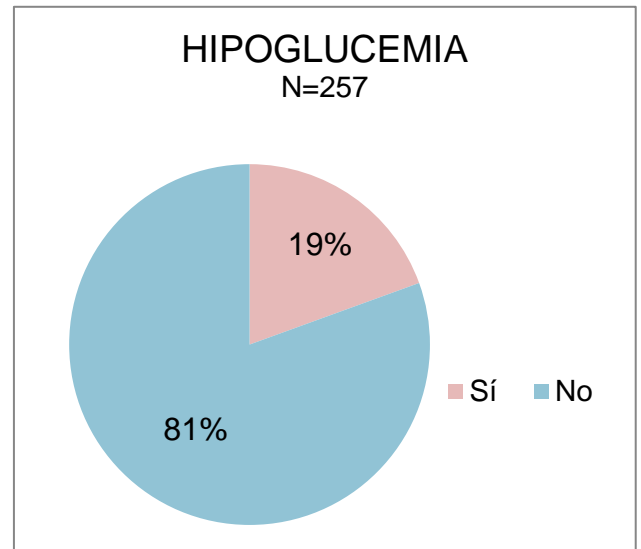
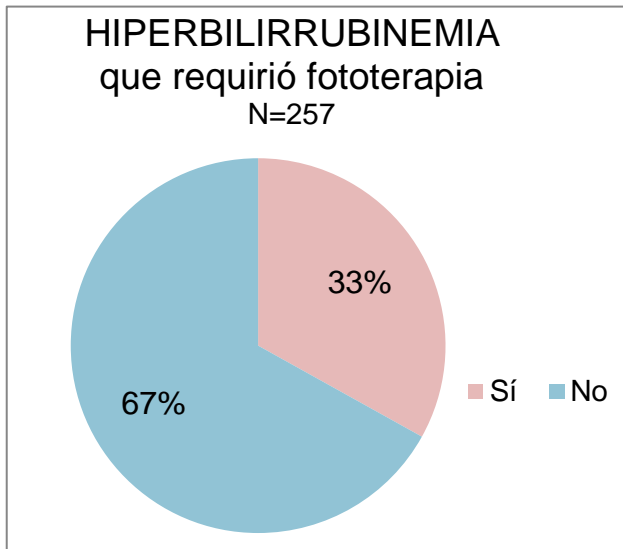
### 1.3 Variables de evolución neonatal.

El 59,9% precisó ingreso hospitalario: el 51,7% únicamente en UI y el 8% también UCI Neonatal.

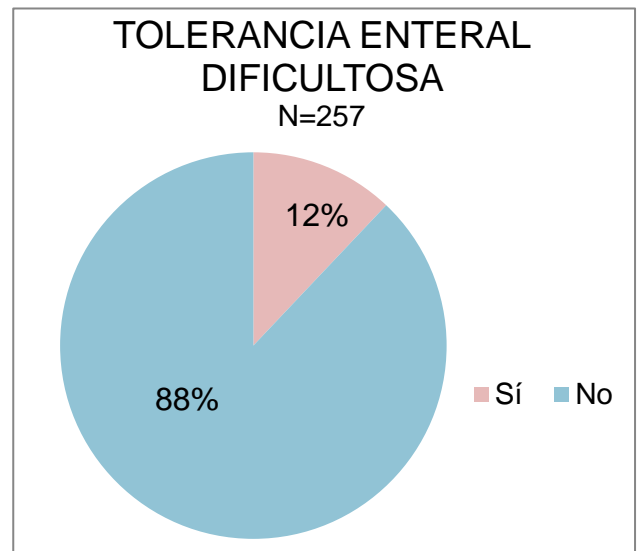
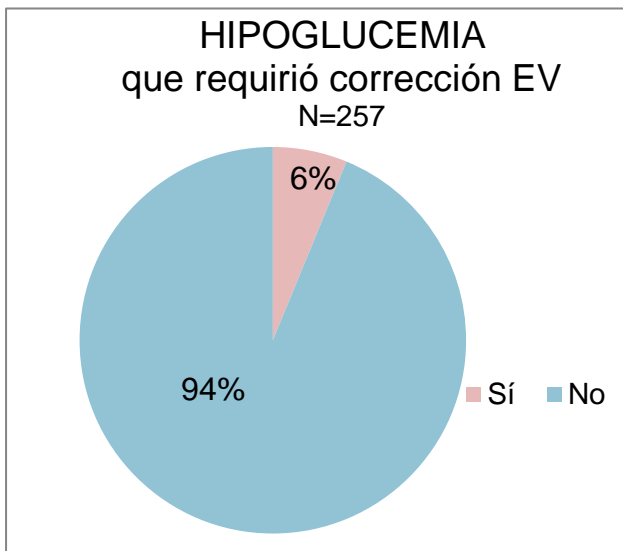
La estancia media hospitalaria fue de 3 días con un rango y un máximo de 50 días. La suma de todos los días de ingreso de los pacientes fue de 1.414 días. La suma total de días en la UCI fue de 207 días. 10 pacientes precisaron ingreso en la UCI durante más de 10 días, siendo la máxima estancia de 25 días.

Se requirió fototerapia para tratar la hiperbilirrubinemia en el 33,1% de los pacientes (Figura 4). El 19,5% tuvo hipoglucemia (Figura 5): el 13,3% únicamente precisó aportes orales para corregirla y el 6,2% necesitó corrección endovenosa (Figura 6). Se constató tolerancia enteral dificultosa en el 12,1% (Figura 7) e infección postnatal en el 3,1%.

Se objetivó distrés respiratorio en el 17,5% (Figura 8), necesidad de CPAP en el 8,2% (Figura 9), de surfactante en el 2,3% (Figura 10) y de VM invasiva en el 2,3% (Figura 11).

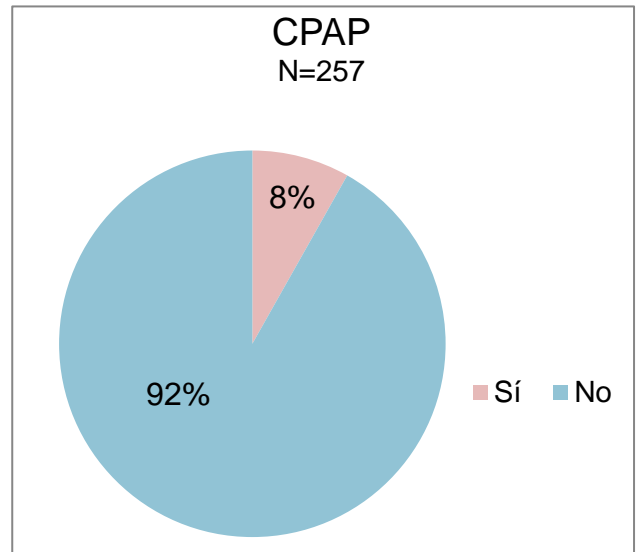
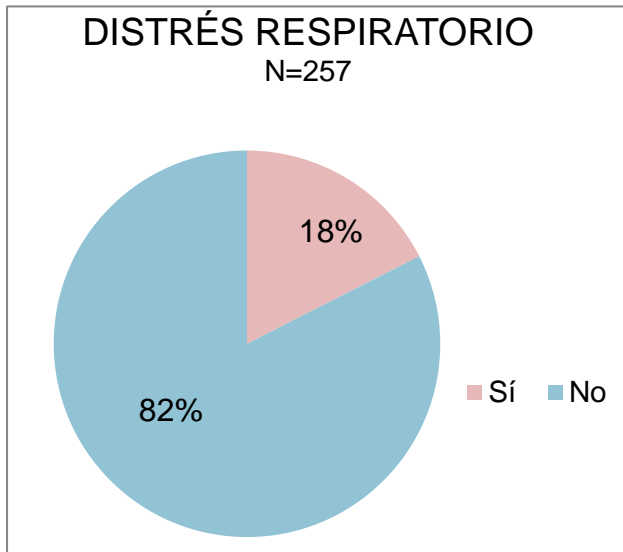


**Figuras 4 y 5.** Tasa de hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia y tasa de hipoglucemia (N=257). Figuras de elaboración propia.



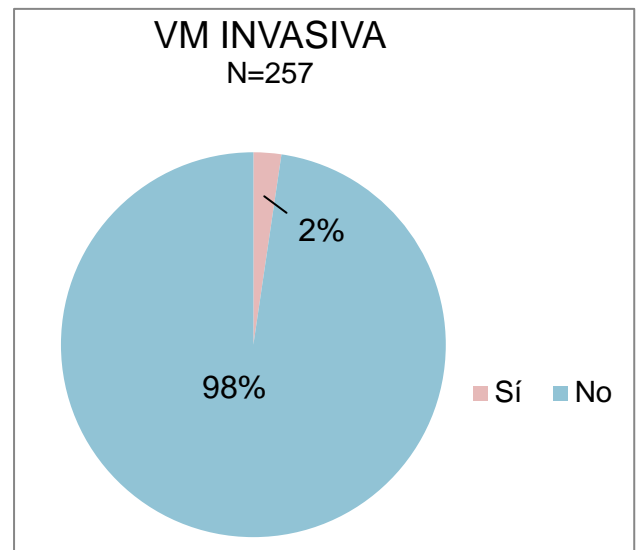
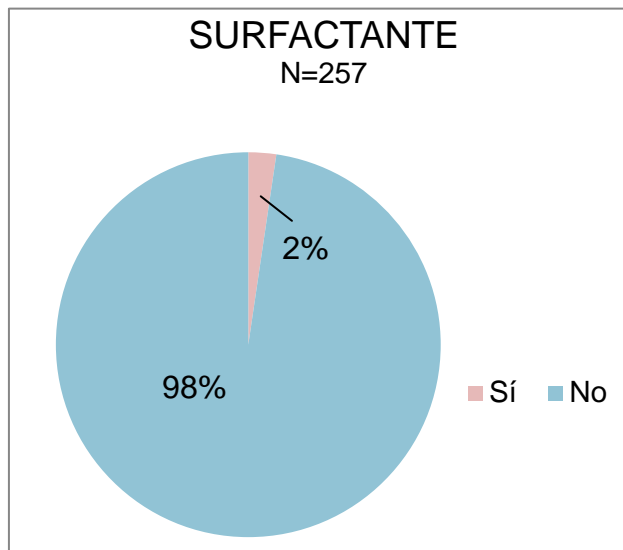
EV: Corrección endovenosa

**Figuras 6 y 7.** Tasa de hipoglucemia que requirió corrección endovenosa y tasa de tolerancia enteral difícil (N=257). Figuras de elaboración propia.



CPAP: presión positiva continua

**Figuras 8 y 9.** Tasa de distrés respiratorio y de necesidad de CPAP (N=257). Figuras de elaboración propia.



VM: ventilación mecánica

**Figuras 10 y 11.** Tasa de uso de surfactante y de ventilación mecánica invasiva (N=257). Figuras de elaboración propia.

## 2. Estudio analítico

### 2.1 Estudio bivariante

#### 2.1.1 Edad materna.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas:

En la edad materna en los embarazos concebidos espontáneamente y los que fueron concebidos mediante **técnicas de reproducción asistida**, objetivando mayor edad materna en estos últimos ( $p < 0,001$ ). (Tabla 5).

**Tabla 5.** Análisis comparativo entre la edad materna (años) en los embarazos concebidos espontáneamente y aquellos fruto de reproducción asistida.

	Reproducción asistida	N	Media edad materna	DE	Sig (T Student)
Edad materna	SI	43	<b>36,0</b>	4,5	<b>0,000</b>
	NO	214	<b>32,7</b>	6,2	

En la edad materna en los **partos múltiples** y los partos únicos, observando mayor edad materna en los primeros ( $p = 0,003$ ). (Tabla 6).

**Tabla 6.** Análisis comparativo entre la edad materna (años) en los embarazos únicos y los múltiples.

	Parto múltiple	N	Media edad materna	DE	Sig (T Student)
Edad materna	SI	83	<b>34,9</b>	5,2	<b>0,003</b>
	NO	174	<b>32,7</b>	6,4	

En la edad materna y el **peso al nacimiento** (gramos), encontrando menor peso al nacimiento a mayor edad materna ( $p = 0,024$ ).

Por el contrario, no existía relación estadísticamente significativa entre la edad materna y la exposición antenatal a corticoides; la presencia de CIR o estudio Doppler patológico antenatal; la edad gestacional; la necesidad de reanimación al nacimiento; el ingreso del RN y la tolerancia enteral dificultosa del RN.

### 2.1.2 Técnicas de reproducción asistida.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas:

En la relación entre el **peso al nacimiento** y los embarazos concebidos por técnicas de reproducción asistida ( $p=0,001$ ), teniendo menor peso aquellos no concebidos espontáneamente. (Tabla 7).

**Tabla 7:** Análisis comparativo entre peso al nacimiento (gramos) y concepción mediante técnicas de reproducción asistida.

	Peso RN	N	Media peso RN (g)	DE	Sig (T Student)
Reproducción asistida	SI	43	<b>2.176</b>	393	<b>0,001</b>
	NO	214	<b>2437</b>	455	

RN: recién nacido

En la tasa de **partos múltiples** y los embarazos que fueron concebidos mediante técnicas de reproducción asistida, objetivando mayores tasas en estos ( $p<0,001$ , RR= 2,967, IC= 2,196- 4,008). (Tabla 8).

**Tabla 8.** Análisis comparativo entre los partos múltiples y los embarazos concebidos por reproducción asistida.

		Parto múltiple		Sig asintótica (bilateral) Chi cuadrado	Riesgo relativo (IC al 95%)
		SI	NO		
Reproducción asistida	SI	31	12	<b>0,000</b>	<b>2,967</b> (2,196-4,008)
	NO	52	162		

En el **tipo de parto** (vaginal o cesárea) y los embarazos que fueron concebidos por técnicas de reproducción asistida, objetivando mayores tasas de cesárea en estos ( $p=0,002$ ,  $RR= 1,783$ ,  $IC= 1,279-2,484$ ). (Tabla 9).

**Tabla 9.** Análisis comparativo entre la tasa de cesáreas y los embarazos concebidos por técnicas de reproducción asistida.

		Tipo de parto		Sig asintótica (bilateral) Chi cuadrado	Riesgo relativo (IC al 95%)
		Cesárea	Vaginal		
Reproducción asistida	SI	24	19	<b>0,002</b>	<b>1,783</b> (1,279-2,484)
	NO	67	147		

En la tasa de **preeclampsia** y los embarazos concebidos por técnicas de reproducción asistida, constatando mayores tasas en estos ( $p=0,010$ ,  $RR=2,635$ ,  $IC= 1,259-5,514$ ). (Tabla 10).

**Tabla 10.** Análisis comparativo entre la incidencia de preeclampsia y los embarazos concebidos por técnicas de reproducción asistida.

		Preeclampsia		Sig asintótica (bilateral) Chi cuadrado	Riesgo relativo (IC al 95%)
		Sí	No		
Reproducción asistida	SI	9	34	<b>0,010</b>	<b>2,635</b> (1,259-5,514)
	NO	17	197		

Por el contrario, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los RN concebidos por técnicas de reproducción asistida y el diagnóstico de CIR; la edad gestacional; la necesidad de reanimación al nacimiento en el paritorio.



### 2.1.3 Edad gestacional.

#### 2.1.3.1 Edad gestacional: 34 - 34+6 semanas.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas:

En la frecuencia de **distrés respiratorio** en los recién nacidos entre las 34-34+6 semanas de edad gestacional con respecto a los nacidos por encima de la semana 35 ( $p < 0,001$ , RR= 2,537, IC=1,510-4,263). (Tabla 11).

**Tabla 11:** Análisis comparativo del distrés respiratorio en los nacidos entre las 34-34+6 semanas y aquellos nacidos por encima de las 35 semanas.

		Distrés respiratorio		Sig asintótica (bilateral)	Riesgo relativo (IC al 95%)
		SI	NO		
EG: 34-34+6 semanas	SI	23	52	<b>0,000</b>	<b>2,537</b> (1,510-4,263)
	NO	22	160		

EG: edad gestacional.

En la **necesidad de CPAP** en los recién nacidos entre las 34-34+6 semanas de edad gestacional y aquellos nacidos por encima de la semana 35, siendo mayor en los primeros ( $p = 0,015$ , RR= 2,669, IC=1,184-6,019). (Tabla 12).

**Tabla 12:** Análisis comparativo de la necesidad de CPAP en los nacidos entre las 34-34+6 semanas de edad gestacional y por encima de las 35 semanas.

		CPAP		Sig asintótica (bilateral) Chi cuadrado	Riesgo relativo (IC al 95%)
		SI	NO		
EG: 34-34+6 semanas	SI	11	64	<b>0,015</b>	<b>2,669</b> (1,184-6,019)
	NO	10	172		

EG: edad gestacional. CPAP: presión positiva continua.

En la tasa de **tolerancia enteral dificultosa** en los nacidos entre 34-34+6 semanas de edad gestacional con respecto a los nacidos por encima de la semana 35, siendo mayor a menor edad gestacional ( $p=0,037$ ,  $RR= 1,998$ ,  $IC=1,039-3,844$ ). (Tabla 13).

**Tabla 13:** Análisis comparativo de la tasa de tolerancia enteral dificultosa en los nacidos entre las 34-34+6 semanas y aquellos encima de las 35 semanas.

		Tolerancia enteral dificultosa		Sig asintótica (bilateral) Chi cuadrado	Riesgo relativo (IC al 95%)
		SI	NO		
EG: 34-34+6 semanas	SI	14	61	<b>0,037</b>	<b>1,998</b> (1,039-3,844)
	NO	17	165		

EG: edad gestacional

Por el contrario, no existía relación estadísticamente significativa entre haber nacido en la semana 34-34+6 de edad gestacional y la tasa de hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia; la tasa de hipoglucemia en términos generales; la tasa de hipoglucemia que requirió corrección endovenosa; la infección postnatal; la necesidad de surfactante ni de ventilación mecánica invasiva.

#### 2.1.3.2 Edad gestacional: 35-35+6 semanas

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre haber nacido en la semana 35-35+6 de edad gestacional y las distintas variables de evolución perinatal estudiadas en este trabajo.

### 2.1.3.3 Edad gestacional: 36-36+6 semanas

Se observaron diferencias estadísticamente significativas:

En la tasa de **hipoglucemia** en los pacientes con edad gestacional 36-36+6 semanas al compararlos con los pacientes de menor edad gestacional, siendo menor la frecuencia de hipoglucemia en los nacidos con edad gestacional entre las 36-36+6 semanas ( $p=0,031$ ,  $RR=0,555$ ,  $IC=0,319-0,964$ ). Asimismo, se constató menor tasa de **hipoglucemia que requirió corrección endovenosa** en los pacientes nacidos entre la semana 36+6 de edad gestacional ( $p=0,002$ ,  $RR= 0,086$ ,  $IC= 0,012-0,644$ ). (Tablas 14 y 15).

**Tabla 14.** Análisis comparativo entre la tasa de hipoglucemia y los nacidos en las 36-36+6 semanas de edad gestacional.

		Hipoglucemia		Sig asintótica (bilateral) Chi cuadrado	Riesgo relativo (IC al 95%)
		SI	NO		
EG: 36-36+6 semanas	SI	15	97	<b>0,031</b>	<b>0,555</b> (0,319-0,964)
	NO	35	110		

EG: edad gestacional.

**Tabla 15.** Análisis comparativo entre la tasa de hipoglucemia que requirió corrección endovenosa y los nacidos en las 36-36+6 semanas de edad gestacional.

		Hipoglucemia + corrección EV		Sig asintótica (bilateral) Chi cuadrado	Riesgo relativo (IC al 95%)
		SI	NO		
EG: 36-36+6 semanas	SI	1	111	<b>0,002</b>	<b>0,086</b> (0,012-0,644)
	NO	15	130		

EG: edad gestacional. EV: endovenosa.

En la tasa de **distrés respiratorio** en los pacientes con edad gestacional 36-36+6 semanas al compararlos con los pacientes de menor edad gestacional, siendo menor en los nacidos con edad gestacional entre las 36-36+6 semanas ( $p=0,004$ ,  $RR=0,419$ ,  $IC=0,222-0,789$ ). (Tabla 16).

**Tabla 16.** Análisis comparativo del distrés respiratorio en los nacidos entre las 36-36+6 semanas y aquellos nacidos por debajo de las 36 semanas.

		Distrés respiratorio		Sig asintótica (bilateral) Chi cuadrado	Riesgo relativo (IC al 95%)
		SI	NO		
EG: 36-36+6 semanas	SI	12	101	<b>0,004</b>	<b>0,419</b> (0,222-0,789)
	NO	34	111		

EG: edad gestacional

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre haber nacido en la semana 36-36+6 de edad gestacional y la tasa de hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia, necesidad de CPAP, necesidad de surfactante, necesidad de ventilación mecánica invasiva; infección postnatal; tolerancia enteral dificultosa.

#### 2.1.4 Corticoides

Se observaron diferencias estadísticamente significativas:

En la exposición antenatal a corticoides y el **peso al nacimiento**, constatando menor peso en los pacientes expuestos ( $p<0,001$ ). (Tabla 17)

**Tabla 17.** Análisis comparativo entre la exposición antenatal de corticoides y el peso al nacimiento del recién nacido (gramos).

	Peso RN	N	Media peso RN (g)	DE	Sig (T Student)
Corticoides	SI	89	<b>2.161</b>	422	<b>0,000</b>
	NO	168	<b>2.516</b>	423	

RN: recién nacido.

En la exposición antenatal a corticoides y la tasa de pacientes con **percentil de peso menor o igual a 10**, observándose mayores tasas en los expuestos ( $p=0,010$ ,  $RR= 2,27$ ,  $IC= 1,20- 4,27$ ). (Tabla 18).

**Tabla 18.** Análisis comparativo entre la exposición antenatal de corticoides y la tasa de percentil  $\leq 10$  de peso.

		Percentil $\leq 10$ de peso		Sig asintótica (bilateral) Chi cuadrado	Riesgo relativo (IC al 95%)
		SI	NO		
Corticoides	SI	18	71	<b>0,010</b>	<b>2,27</b> (1,20 - 4,27)
	NO	15	153		

En la exposición antenatal a corticoides y la **edad gestacional** ( $p<0,001$ ). Se observó que la frecuencia de exposición a los corticoides era mayor en aquellos nacidos entre las 34-34+6 semanas de edad gestacional ( $p<0,001$ ,  $RR= 8,225$ ,  $IC= 4,885-13,847$ ). También se constató que la tasa de expuestos era menor en aquellos nacidos entre las 36-36+6 semanas edad gestacional ( $p<0,001$ ,  $RR=0,185$ ,  $IC= 0,102- 0,336$ ). (Tabla 19)

**Tabla 19.** Análisis comparativo entre la exposición antenatal de corticoides y la edad gestacional (semanas).

	Corticoides	N	Rango promedio	Sig asintótica bilateral (U Mann Whitney)
Edad gestacional	SI	89	67	<b>0,000</b>
	NO	168	162	
		Sig asintótica bilateral		Riesgo relativo IC al 95%
Chi cuadrado para EG 34-34+6		<b>0,000</b>		<b>8,225</b> (4.885-13,847)
		Sig asintótica bilateral		Riesgo relativo IC al 95%
Chi cuadrado para EG 36-36+6		<b>0,000</b>		<b>0,185</b> (0,102-0,336)

EG: edad gestacional.

En la exposición antenatal a corticoides y la tasa de **partos múltiples**, siendo mayor en expuestos ( $p=0,001$ ,  $RR=1,843$ ,  $IC=1,305-2,602$ ). (Tabla 20).

**Tabla 20.** Análisis comparativo entre la exposición antenatal de corticoides y el parto múltiple.

		Parto múltiple		Sig asintótica (bilateral) Chi cuadrado	Riesgo relativo (IC al 95%)
		SI	NO		
Corticoides	SI	41	48	<b>0,001</b>	<b>1,843</b> (1,305-2,602)
	NO	42	126		

En la exposición antenatal a corticoides y el **Test de Apgar al minuto**, obteniendo menores puntuaciones los pacientes expuestos ( $p=0.039$ ). (Tabla 21).

**Tabla 21.** Análisis comparativo entre la exposición prenatal a corticoides y el test de Apgar al minuto de vida.

Test de Apgar al minuto 1 de vida	Corticoides	N	Rango promedio	Sig asintótica bilateral (U Mann Whitney)
	SI	89	117,85	<b>0,039</b>
NO	168	134,91		

En la exposición prenatal a corticoides y la **necesidad de reanimación** al nacimiento, siendo más frecuente en los recién nacidos expuestos ( $p=0,031$ ,  $RR=1,685$ ,  $IC= 1,049-2,708$ ). (Tabla 22).

**Tabla 22.** Análisis comparativo entre la exposición prenatal a corticoides y la necesidad de reanimación en paritorio.

		Reanimación en paritorio		Sig asintótica (bilateral) Chi cuadrado	Riesgo relativo (IC al 95%)
		SI	NO		
Corticoides	SI	25	64	<b>0,031</b>	<b>1,685</b> (1,049-2,708)
	NO	28	140		

En la exposición prenatal a corticoides y la **tasa de ingreso**, observando mayores tasas de ingreso ( $p<0,001$ ,  $RR= 2,166$ ,  $IC=1,422-3,299$ ) y estancias más prolongadas ( $p<0,001$ ) en los expuestos. (Tablas 23 y 24).

**Tabla 23.** Análisis comparativo entre la exposición prenatal a corticoides y la tasa de ingreso.

		Ingreso		Sig asintótica (bilateral) Chi cuadrado	Riesgo relativo (IC al 95%)
		SI	NO		
Corticoides	SI	68	21	<b>0,000</b>	<b>2,166</b> (1,422-3,299)
	NO	86	82		

**Tabla 24.** Análisis comparativo entre la exposición prenatal a corticoides y la estancia de ingreso hospitalario (días).

	Corticoides	N	Rango promedio	Sig asintótica bilateral (U Mann Whitney)
Estancia (días) de ingreso hospitalario	SI	89	159,42	<b>0,000</b>
	NO	168	112,89	

En la exposición prenatal a corticoides y la tasa de **hipoglucemia**, constatado mayores tasas en los pacientes expuestos a corticoides ( $p=0,027$ ,  $RR=1,742$ ,  $IC=1,066-2,849$ ). Asimismo, se constató mayor tasa de **hipoglucemia que requirió corrección endovenosa** en los pacientes expuestos, siendo esta diferencia también estadísticamente significativa ( $p=0,003$ ,  $RR= 4,153$ ,  $IC= 1,489-11,579$ ). (Tablas 25 y 26).

**Tabla 25.** Análisis comparativo entre la exposición prenatal de corticoides y la tasa de hipoglucemia.

		Hipoglucemia		Sig asintótica (bilateral) Chi cuadrado	Riesgo relativo (IC al 95%)
		SI	NO		
Corticoides	SI	24	65	<b>0,027</b>	<b>1,742</b> (1,066-2,849)
	NO	86	142		

**Tabla 26.** Análisis comparativo entre la exposición prenatal a corticoides y la tasa de hipoglucemia que requirió corrección endovenosa.

		Hipoglucemia + corrección EV		Sig asintótica (bilateral) Chi cuadrado	Riesgo relativo (IC al 95%)
		SI	NO		
Corticoides	SI	11	78	<b>0,003</b>	<b>4,153</b> (1,489-11,579)
	NO	5	163		

EV: endovenosa.

Por el contrario, **no existía relación estadísticamente significativa** entre la exposición prenatal de corticoides y la tasa de pacientes con peso en percentil igual o menor de 3; el tipo de parto (vaginal o cesárea); el Test de Apgar a los 5 minutos de vida; la necesidad de intubación en la reanimación al nacimiento; la necesidad de masaje cardiaco en la reanimación al nacimiento; la tasa de ingresos en UCI neonatal; la tasa de hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia; la tasa de distrés respiratorio; la necesidad de CPAP; la necesidad de surfactante; la necesidad de ventilación mecánica; infección postnatal ni tolerancia enteral dificultosa.



### 2.1.5 Ciclo completo de corticoides

Se observaron **diferencias estadísticamente significativas**:

En la exposición antenatal a un ciclo completo de corticoides y el **peso al nacimiento**, constatando menor peso en los expuestos ( $p < 0,001$ ). (Tabla 27).

**Tabla 27.** Análisis comparativo entre la exposición antenatal a un ciclo completo de corticoides y el peso al nacimiento (gramos).

	Peso RN	N	Media peso RN (g)	DE	Sig (T Student)
Ciclo completo de corticoides	SI	75	2.149	367	0,000
	NO	182	2.494	423	

RN: recién nacido

En la exposición antenatal a un ciclo completo de corticoides y la tasa de pacientes con **percentil de peso menor o igual de 10**, siendo mayor la tasa en los expuestos ( $p = 0,009$ , RR= 2,284, IC= 1,219-4,278). (Tabla 28)

**Tabla 28.** Análisis comparativo entre la exposición antenatal a un ciclo completo de corticoides y el percentil de peso  $\leq 10$ .

		Percentil $\leq 10$ de peso		Sig asintótica (bilateral) Chi cuadrado	Riesgo relativo (IC al 95%)
		SI	NO		
Ciclo completo de corticoides	SI	18	71	0,009	2,284 (1,219-4,278)
	NO	15	153		

En la exposición antenatal a un ciclo completo de corticoides y el rango promedio de **edad gestacional** (semanas) ( $p < 0,001$ ). Se observó que la frecuencia de exposición a un ciclo completo de corticoides fue mayor en aquellos nacidos entre las 34-34+6 semanas de edad gestacional ( $p < 0,001$ , RR= 4,314, IC=2,929-6,354). También, se constató que la frecuencia de exposición fue menor en aquellos nacidos entre las 36-36+6 semanas edad gestacional ( $p < 0,001$ , RR= 0,238, IC= 0,132- 0,430). (Tabla 29).

**Tabla 29.** Análisis comparativo entre la exposición antenatal a un ciclo completo de corticoides y la edad gestacional (semanas).

	Ciclo completo de corticoides	N	Rango promedio	Sig asintótica bilateral (U Mann Whitney)
Edad gestacional	SI	75	70,85	<b>0,000</b>
	NO	182	152,96	
	Sig asintótica bilateral			Riesgo relativo IC al 95%
Chi cuadrado para EG 34-34+6	<b>0,000</b>			<b>4,314</b> (2,929-6,354)
	Sig asintótica bilateral			Riesgo relativo IC al 95%
Chi cuadrado para EG 36-36+6	<b>0,000</b>			<b>0,238</b> (0,132-0,430)

EG: edad gestacional.

En la exposición antenatal a un ciclo completo de corticoides y la tasa de **partos múltiples**, siendo mayor la tasa en expuestos ( $p=0,010$ ,  $RR=1,602$ ,  $IC=1,131-2,268$ ). (Tabla 30).

**Tabla 30.** Análisis comparativo entre la exposición antenatal a un ciclo completo de corticoides y el parto múltiple

		Parto múltiple		Sig asintótica (bilateral) Chi cuadrado	Riesgo relativo (IC al 95%)
		SI	NO		
Ciclo completo de corticoides	SI	33	42	<b>0,010</b>	<b>1,602</b> (1,131-2,269)
	NO	50	132		

En la exposición antenatal a un ciclo completo de corticoides y la tasa de **ingresos** ( $p=0,002$ ,  $RR= 1,387$ ,  $IC= 1,149-1,674$ ), siendo mayor la tasa en los expuestos. También se observaron **estancias más prolongadas** ( $p<0,001$ ) en los expuestos. (Tablas 31 y 32).

**Tabla 31.** Análisis comparativo entre la exposición prenatal a un ciclo completo de corticoides y la tasa de ingreso.

		Ingreso		Sig asintótica (bilateral) Chi cuadrado	Riesgo relativo (IC al 95%)
		SI	NO		
Ciclo completo de corticoides	SI	56	19	<b>0,002</b>	<b>1,387</b> (1,149-1,674)
	NO	98	84		

**Tabla 32.** Análisis comparativo entre la exposición prenatal a un ciclo completo de corticoides y la estancia de ingreso hospitalario (días).

Estancia (días) de ingreso hospitalario	Ciclo completo de corticoides	N	Rango promedio	Sig asintótica bilateral (U Mann Whitney)
		SI	75	159,42
	NO	182	112,89	

En la exposición prenatal a un ciclo completo de corticoides y la tasa de **hipoglucemia que requirió corrección endovenosa**, observándose mayores tasas en los expuestos ( $p=0,002$ ,  $RR= 4,044$ ,  $IC= 1,524-10,730$ ). (Tabla 33).

**Tabla 33.** Análisis comparativo entre la exposición a un ciclo completo de corticoides y la tasa de hipoglucemia que requirió corrección endovenosa.

		Hipoglucemia + corrección endovenosa		Sig asintótica (bilateral) Chi cuadrado	Riesgo relativo (IC al 95%)
		SI	NO		
Ciclo completo de corticoides	SI	10	65	<b>0,002</b>	<b>4,044</b> (1,524-10,730)
	NO	6	176		

Por el contrario, **no existía relación estadísticamente significativa** entre la exposición prenatal de un ciclo completo de corticoides y la edad materna; la tasa de pacientes con peso en percentil menor o igual de 3; el tipo de parto (vaginal o cesárea); el Test de Apgar al primer minuto de vida; el Test de Apgar a los cinco minutos de vida; la necesidad de reanimación al nacimiento; la necesidad de intubación al nacimiento; la necesidad de masaje cardiaco en la reanimación al nacimiento; la tasa de ingresos en UCI neonatal; la tasa de hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia; la tasa de hipoglucemia; la tasa de distrés respiratorio; la necesidad de CPAP; la necesidad de surfactante; la necesidad de ventilación mecánica; la tasa de infección postnatal; la tasa de tolerancia enteral dificultosa.

### 2.1.6 Distrés respiratorio.

Se observaron **diferencias estadísticamente significativas**:

Entre la tasa de distrés respiratorio y la **edad gestacional** ( $p < 0,001$ ). Se constató que la edad gestacional era menor en aquellos que tenían distrés respiratorio. Se objetivó que esta tasa era mayor en los nacidos entre la 34-34+6 semanas de edad gestacional ( $p < 0,001$ ,  $RR=2,537$ ,  $IC=1,510-4,263$ ) si se comparaba con los nacidos por encima de las 35 semanas. Por otro lado, la tasa de distrés respiratorio era menor en los nacidos entre 36-36+6 semanas ( $p=0,04$ ,  $RR=0,419$ ,  $IC (0,222-0,789)$ ) si se comparaba con los nacidos antes de la semana 36. (Tabla 34).

**Tabla 34:** Análisis comparativo entre el distrés respiratorio y la edad gestacional (semanas).

	Distrés respiratorio	N	Rango promedio	Sig asintótica bilateral (U Mann Whitney)
Edad gestacional	SI	45	89,26	<b>0,000</b>
	NO	212	137,44	
	Sig asintótica bilateral			Riesgo relativo IC al 95%
Chi cuadrado para EG 34-34+6	<b>0,000</b>			<b>2,537</b> (1,510-4,263)
	Sig asintótica bilateral			Riesgo relativo IC al 95%
Chi cuadrado para EG 36-36+6	<b>0,004</b>			<b>0,419</b> (0,222-0,789)

EG: edad gestacional.

El distrés respiratorio y el **Test de Apgar al minuto 1**, observando mayor tasa de distrés en los pacientes que obtenían menor Test de Apgar al primer minuto de vida ( $p < 0,001$ ). (Tabla 35).

**Tabla 35:** Análisis comparativo entre la tasa de distrés respiratorio y el Test de Apgar al minuto 1 de vida.

	Distrés respiratorio	N	Rango promedio	Sig asintótica bilateral (U Mann Whitney)
Test de Apgar al minuto 1	SI	45	88,82	0,000
	NO	212	137,53	

El distrés respiratorio y el **Test de Apgar a los 5 minutos** de vida, constatando mayor tasa de distrés respiratorio en los pacientes que obtenían menor Test de Apgar a los cinco minutos de vida ( $p < 0,001$ ). (Tabla 36).

**Tabla 36:** Análisis comparativo entre la tasa de distrés respiratorio y el Test de Apgar a los 5 minutos de vida.

	Distrés respiratorio	N	Rango promedio	Sig asintótica bilateral (U Mann Whitney)
Test de Apgar a los 5 minutos	SI	45	87,20	0,000
	NO	212	137,87	

**No se encontraron relaciones estadísticamente significativas** entre el distrés respiratorio y la tasa percentil de peso  $\leq 3$ ; la tasa de percentil de peso  $\leq 10$ ; el tipo de parto (vaginal o cesárea); que el parto fuese único o múltiple; la presencia de preeclampsia; diabetes gestacional; colestasis materna intrahepática; el diagnóstico de CIR o Doppler patológico y la presencia de bolsa rota de más de 18 horas.

## 2.2 Estudio multivariante

### 2.2.1 Corticoides-distrés respiratorio- edad gestacional.

La relación entre la exposición antenatal a corticoides y el distrés respiratorio no presentó relación significativa estadística. Por el contrario, se observó que existía relación entre la edad gestacional del recién nacido y el distrés respiratorio ( $p < 0,001$ ) (Tabla 34). Al analizar si la **edad gestacional** podría actuar como factor de confusión, se confirmó que en efecto se trataba de un **factor de confusión pero las diferencias continuaban sin ser estadísticamente significativas** ( $p = 0,077$ ). (Tabla 37).

**Tabla 37:** Análisis multivariante para evaluar si la variable edad gestacional (semanas) actúa como factor de confusión.

	B	Error estándar	Significación
Corticoides	0,797	0,451	<b>0,077</b>
Edad gestacional	-1,022	0,257	<b>0,000</b>

### 2.2.2 Ciclo completo de corticoides-distrés respiratorio- edad gestacional.

La relación entre la exposición antenatal a un ciclo completo de corticoides y el distrés respiratorio no presentaba significación estadística. Anteriormente, se demostró la relación entre la edad gestacional del recién nacido y el distrés respiratorio ( $p < 0,001$ ) (Tabla 30). Al analizar si la **edad gestacional** podría actuar como factor de confusión, se confirmó que en efecto se trataba de un **factor de confusión pero las diferencias continuaban sin ser estadísticamente significativas** ( $p = 0,225$ ). (Tabla 38).

**Tabla 38:** Análisis multivariante para evaluar si la variable edad gestacional (semanas) actúa como factor de confusión.

	B	Error estándar	Significación
Ciclo completo de corticoides	-0,503	0,415	<b>0,225</b>
Edad gestacional	-0,874	0,227	<b>0,000</b>

## **DISCUSIÓN**

En el periodo estudiado, el número de prematuros tardíos en el HUMS fue de 257, representando un 70,21% de todos los prematuros y un 7,01% del total de nacimientos en el año 2018, que fueron 3.665 en total. Estas cifras concuerdan con las publicadas recientemente en España en los últimos años <sup>4</sup>.

Los factores que se han visto asociados al incremento de la prematuridad tardía, también se ven reflejados en este estudio: aumento de la edad de la madre y de la patología materna y/o fetal durante la gestación, mayor tasa de embarazos múltiples, de inducción del parto y de técnicas de reproducción asistida.

La edad media materna en nuestra muestra reafirma el incremento respecto a la media en décadas anteriores <sup>11</sup>. Estos hallazgos pueden tener relación con el alto índice de embarazos concebidos por técnicas de reproducción asistida, que constituían en nuestro estudio un 16,7% del total y se asociaban de manera estadísticamente significativa a la edad de la madre. Ésta, también se relacionó en nuestro trabajo con mayor tasa de partos múltiples y menor peso al nacimiento del recién nacido.

Martin et al, afirmaron que existía un mayor riesgo de eventos perinatales adversos en embarazos obtenidos por fecundación in vitro, comparados con gestaciones espontáneas. Consideró que este hecho no sólo era debido al incremento de gestaciones múltiples, sino que estudios en embarazos únicos también lo demostraban <sup>49</sup>. En nuestro trabajo se constató la asociación, ya conocida, entre embarazos concebidos por técnicas de reproducción asistida y parto múltiples. Asimismo, se observó mayor incidencia de preeclampsia y menor peso al nacimiento en estas gestaciones. Por el contrario, no se vio mayor incidencia de CIR ni de necesidad de reanimación en el paritorio, como sí mencionaban Martin et al <sup>49</sup>.

Resulta importante destacar la elevada tasa de enfermedad obstétrica en las gestantes de nuestra muestra. En el 10,1% se identificó preeclampsia, siendo la incidencia global en España del 1-2%, variable entre comunidades y menor que en los países anglosajones y en desarrollo donde la incidencia se encuentra entre un 3-14% <sup>43</sup>. El 13,6% padecían colestasis intrahepática materna, porcentaje mucho mayor que la incidencia global estimada en Europa, del 0,5-1,5% <sup>44</sup>. La diabetes gestacional, complicación más frecuente en las embarazadas, estaba presente en el 14,4%. Egan et al, estimaban que esta afecta en torno al 6-10% de los embarazos en nuestro país, variable también en función de las zonas <sup>45</sup>.

El 7% fueron fetos CIR, una prevalencia que coincide con la descrita en las publicaciones (3-10%), aunque es difícil conocer la verdadera incidencia ya que algunos estudios incluyen el término PEG<sup>50</sup>.

El 0,8% tenían diagnóstico clínico-analítico de corioamnionitis. La incidencia publicada varía con los estudios, pero se ha observado que decrece conforme avanza la gestación, es decir es más frecuente en los partos pretérmino. Aparece entre el 0,5-2% de todos los partos, aunque se han publicado cifras que llegan al 10%. Creemos que la baja prevalencia en nuestro trabajo puede ser debida a un infradiagnóstico de las formas leves y/o subclínicas<sup>46</sup>.

En nuestra muestra, como también habían descrito García Reymundo et al en su análisis de los PT, existía un ligero predominio del sexo masculino<sup>4</sup>. La media de peso al nacimiento fue de 2.393 g (455 DE), coincidente con la descrita por los anteriores autores<sup>4</sup>. El 12,8% de los recién nacidos tenían un peso al nacimiento por debajo del percentil 10 para su edad gestacional. Si consideramos la definición más estricta de pequeño para la edad gestacional (PEG) como aquel recién nacido cuyo peso y/o longitud se encuentra dos o más desviaciones estándar (percentil 3) por debajo de la media establecida para su población de referencia, sexo y edad gestacional, el 6,6% de los RN de nuestra muestra cumplían la definición<sup>47</sup>.

Se encontró un porcentaje mayoritario de recién nacidos en la semana 36 de edad gestacional (43,6%). Se confirmó que la edad gestacional se relacionaba con la morbilidad del prematuro. Así, a menor edad gestacional los neonatos presentaban mayor tasa de distrés respiratorio, necesidad de CPAP y tolerancia enteral dificultosa, mientras que los nacidos en la semana 36 mostraban menor riesgo de hipoglucemia. Estos hallazgos no hacen más que reafirmar la necesidad de elaborar recomendaciones de seguimiento con el objetivo de disminuir el impacto de la prematuridad en el desarrollo de los prematuros tardíos.

El aumento de incidencia de gestaciones múltiples apreciado durante los últimos años, difiere entre los embarazos a término, estimado en un 3%, y los pretérmino. En concreto García-Raymundo et al, mencionaban una tasa de embarazo múltiple en los PT del 27,7%, inferior a nuestro estudio que fue del 32,3%.<sup>4</sup> La alta tasa de embarazo múltiple observada probablemente esté relacionada con la mayor incidencia, descrita anteriormente, de embarazos por FIV en nuestra muestra.



A pesar de que un 20,6% de los recién nacidos de nuestra muestra necesitaron reanimación al nacimiento, ésta fue superficial en la gran mayoría de los casos, ya que sólo un 0,4% precisó intubación, mismo porcentaje que requirió masaje cardiaco. Contrastando nuestros resultados, observamos mayor necesidad de reanimación avanzada en otras series estudiadas <sup>4</sup>.

Más de la mitad de la muestra ingresó, aunque la gran mayoría lo hicieron en UI y solo un 8% precisó ingreso en UCI por gravedad clínica, principalmente respiratoria. Este porcentaje es menor del descrito por Teune et al <sup>7</sup>. Los diagnósticos más frecuentes al ingreso fueron: hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia, hipoglucemia y distrés respiratorio, constituyendo motivos de ingreso similares a los descritos por Underwood et al <sup>22</sup>.

A partir de las variables prenatales, perinatales y de evolución neonatal se evaluó el efecto de la administración antenatal de corticoides en nuestra cohorte de prematuros tardíos. Sabemos que actualmente existen datos inconsistentes sobre su eficacia en este grupo poblacional, y su recomendación está sujeta a controversia, principalmente por desconocerse su seguridad en el tiempo, motivo por el cual queríamos estudiar su efecto en nuestra muestra.

Se observó que los pacientes expuestos a terapia antenatal con corticoides tenían menor peso que los no expuestos, probablemente porque la administración de corticoides también era más frecuente a menor edad gestacional. A mayor edad gestacional, menor resulta la amenaza de parto prematuro y por ello menos fuerza tiene la indicación antenatal de corticoides. Asimismo, la exposición era más prevalente en los partos múltiples. Al ser estos embarazos de riesgo, la actitud obstétrica es más prudente y ante amenaza de parto prematuro, la administración de corticoides prenatales es más frecuente por la mayor morbilidad asociada al parto múltiple.

Por otro lado, se constató mayor tasa de reanimación, menor puntuación en el test de Apgar al minuto de vida y mayor tasa de ingreso. Estos datos deben ser interpretados prudentemente, ya que creemos, pudo preverse el riesgo de parto prematuro o de sufrimiento fetal intraútero y por eso fueron administrados finalmente los corticoides en este grupo poblacional. Consecuentemente, la administración antenatal de corticoides no está relacionada con la morbilidad neonatal posterior, sino que esta probablemente sea consecuencia del sufrimiento

fetal que llevó a administrarlos en el último momento de la gestación para intentar favorecer la maduración pulmonar y disminuir las complicaciones postnatales.

Resulta interesante destacar, el mayor riesgo de hipoglucemia y en concreto de hipoglucemia que requirió corrección endovenosa en los pacientes expuestos a corticoides. Esta complicación ya había sido descrita por Kamath-Rayne et al <sup>39</sup> y por Gyamfi-Bannerman et al <sup>41</sup>, y podría dar respuesta, además, a la mayor estancia hospitalaria en los pacientes que recibieron corticoides prenatalmente.

No se encontraron diferencias en nuestro estudio entre la necesidad de intubación en la reanimación de paritorio ni ingreso en UCI neonatal, presencia de distrés respiratorio, necesidad de CPAP, necesidad de surfactante, de ventilación mecánica invasiva ni de infección postnatal. Resulta difícil extraer conclusiones de algunas de estas variables, por su baja prevalencia en la muestra. En cuanto al distrés respiratorio, nuestros resultados difieren de los publicados en algunos estudios <sup>5, 37, 38, 40, 41</sup>, aunque recordemos, que las recomendaciones actuales mantienen que en los partos vaginales por encima de las 34+0 semanas no estaría indicado administrar un ciclo de corticoides antenatal ya que los problemas respiratorios son menos frecuentes y los riesgos a largo plazo del uso de esteroides podrían ser mayores que los beneficios inmediatos <sup>36</sup>.

Se realizó un estudio multivariante para evaluar si la edad gestacional podía actuar como factor de confusión distorsionando la asociación entre la exposición antenatal a corticoides y el distrés respiratorio neonatal. Se confirmó que, en efecto, la edad gestacional era, en nuestro análisis, un factor de confusión, pero las diferencias continuaban sin ser estadísticamente significativas, aunque el nivel de significación ( $p$ ) disminuyó de 0,239 a 0,077. Lo mismo ocurrió al analizar la edad gestacional como posible variable confusora entre distrés respiratorio y exposición a un ciclo completo de corticoides, aunque en este caso el nivel de significación ( $p$ ) disminuyó en menor proporción, de 0,3 a 0,225.

Recientemente Palta y Hung publicaron dos trabajos que informaban del menor riesgo de asma en los pacientes expuestos a corticoides prenatales con respecto a los no expuestos. Sin embargo, estos estudios tenían sesgos como la ausencia de evaluación de la función pulmonar o las diferencias significativas de las características de las dos cohortes estudiadas habiendo recibido, por ejemplo, de forma desigual surfactante <sup>51,52</sup>.

En el año 2013, Nixon et al. realizaron un estudio que comparaba los efectos a largo plazo de la terapia antenatal con corticoides, en términos de morbilidad respiratoria, en una cohorte de 188 adolescentes exprematuros, nacidos con muy bajo peso al nacimiento. De estos, el 66% fueron tratados con surfactante, lo que suponía un porcentaje más similar al actual frente a estudios previos realizados antes de la era del surfactante o cuando su uso no estaba aún tan extendido. Los resultados mostraban que la exposición antenatal a corticoides no se asociaba con una mejoría en la función pulmonar ni con menores tasas de asma en el adolescente. Por el contrario, sí que encontraban mayor probabilidad de obstrucción de la vía aérea ( $FEV_1/FVC < \text{al percentil } 5$ ). Sugería que estos hallazgos podrían explicarse por la exposición a corticoides, que promueven la maduración pulmonar fetal mediante la inducción de la tabicación y el adelgazamiento de las paredes alveolares, dando lugar a alveolos más grandes pero menos numerosos. Todos estos cambios en la arquitectura pulmonar fetal podrían tener a largo plazo efectos en la función pulmonar del adulto <sup>53</sup>.

A pesar de que hoy en día no es discutible el beneficio que supone en términos de morbilidad precoz y mortalidad el uso antenatal de corticoides, lo cierto es que los beneficios a largo plazo no están claros y los estudios que evalúan estos resultados son limitados y con resultados contradictorios. Son necesarios más trabajos prospectivos que estudien la función pulmonar y morbilidad respiratoria en todos aquellos pacientes, que independientemente de su edad gestacional, recibieron corticoides prenatalmente para conocer más acerca de los efectos a largo plazo de esta terapia.

## **LIMITACIONES Y FORTALEZAS**

La limitación fundamental de este estudio es que se trata de un estudio retrospectivo con los sesgos y consecuencias derivadas de este hecho. Asimismo, el número relativamente escaso de algunos subgrupos invalida determinados análisis.

Por otro lado, debido al gran número de variables analizadas, podría haber factores de confusión que influyesen extrínsecamente en los resultados obtenidos.

Como fortalezas de esta investigación, destacar que el tamaño muestral es considerable para el objetivo principal. Además, los datos recogidos provienen de un Hospital de referencia para una gran área metropolitana y por ello la muestra podría ser representativa de la población general.

También, señalar la visión global que se realiza de la gestación y del recién nacido, atendiendo a variables prenatales, perinatales y de evolución postnatal.

## **LINEAS DE INVESTIGACIÓN**

Sería fundamental para demostrar la relación causa-efecto de los corticoides, la realización de un estudio prospectivo, no solo a corto, sino a largo plazo, que demostrará los resultados observados en este estudio.

## **CONCLUSIONES**

1. Las principales complicaciones que encontramos en los prematuros tardíos fueron: mayor incidencia de hiperbilirrubinemia que precisó fototerapia, mayores tasas de hipoglucemia, hipotermia, tolerancia enteral dificultosa, distrés respiratorio e infección postnatal.
2. A menor edad gestacional mayor fue la tasa de complicaciones. Así, aquellos nacidos en la semana 34 presentaron mayor tasa de distrés respiratorio, necesidad de CPAP y tolerancia enteral dificultosa, mientras que los nacidos en la semana 36 mostraron menor riesgo de hipoglucemia.
3. Se observó un incremento de la edad media materna con respecto a décadas anteriores. Estos hallazgos pueden tener relación con el alto índice de embarazos concebidos por técnicas de reproducción asistida. El incremento de la edad de la madre se asoció a mayor tasa de partos múltiples y menor peso al nacimiento del recién nacido prematuro tardío.
4. La exposición antenatal a corticoides no se asoció con menor riesgo de distrés respiratorio y sí con mayor tasa de hipoglucemia. En la actualidad diversos autores proponen ampliar la indicación de los corticoides prenatales a la prematuridad tardía. Consideramos que son precisos más estudios que evalúen la eficacia y seguridad de esta terapia a corto y a largo plazo en esta población.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Engle WA, Kominiarek MA. Late preterm infants, early term infants and timing of elective deliveries. *Clin perinatol.* 2008; 35:325-341.
2. Engle WA. Morbidity and mortality in late preterm and early term newborns: a continuum. *Clin Perinatol.* 2011; 38(3):493-516.
3. Hurtado Suazo JA, García Reymundo M, Calvo Aguilar MH, Ginovart Galiana G, Jiménez Moya A, Trincado Aguinagalde MJ et al. Recomendaciones para el manejo y seguimiento del recién nacido prematuro tardío. *An Pediatr.* 2014; 81(5):327.e1-327.e7
4. García Reymundo M, Demestre X, Calvo MJ, Ginovart G, Jimenez A, Hurtado JA. Prematuro tardío en España: experiencia del Grupo SEN34-36. *An Pediatr.* 2018; 88(5): 246-252.
5. García Reymundo M, Hurtado JA, Calvo MJ, Soriano FJ, Ginovart G, Martin Y et al. Recomendaciones de seguimiento del prematuro tardío. *An Pediatr.* 2019; 90(5): 318.e1-318.e8
6. Engel WA, Tomashek KM, Wallman C. Late-preterm infants: A population at risk. *Pediatrics.* 2007;120:1390-1401
7. Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C, Opmeer BC, Van Kaam AH, Van Wassenaer AG, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol.*2011; 205: e1-e9.
8. Demestre X, Raspall F, Martínez-Nadal S, Vila C, Elizari MJ, Sala P. Prematuros tardíos: una población de riesgo infravalorada. *An Pediatr.* 2009; 71: 291-298.
9. Vohr B. Long-term outcomes of moderately preterm, late preterm and early term infants. *Clin Perinatol.* 2013; 40:739-751
10. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet.* 2016; 388(10063):3027-3035.
11. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371:75-84.
12. McLaurin KK, Hall CB, Jackson EA, Owens OV, Mahadevia PJ. Persistence of morbidity and cost differences between late-preterm and term infants during the first year of life. *Pediatrics* 2009; 123:653-659.
13. 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. *Obstet Gynecol* 2009; 114:253-260.

14. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics* 2004; 114:372-376.
15. Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, Gregory K, Haberman S, Hoffman M, et al. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA* 2010; 304:419-425.
16. Williams LZJ, McNamara D, Alsweller JM. Intermittent Hypoxemia in Infants Born Late Preterm: A Prospective Cohort Observational Study. *J Pediatr* 2019; 204:89-95.
17. Hunt CE. Ontogeny of autonomic regulation in late preterm infants born at 34-37 weeks postmenstrual age. *Semin Perinatol* 2006; 30:73-76.
18. Ramanathan R, Corwin MJ, Hunt CE, Lister G, Tinsley LR, Baird T, et al. Cardiorespiratory events recorded on home monitors: Comparison of healthy infants with those at increased risk for SIDS. *JAMA* 2001; 285:2199-2207.
19. 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; 113:775-780.
20. Bhutani VK, Johnson L. Kernicterus in late preterm infants cared for as term healthy infants. *Semin Perinatol* 2006; 30:89-97.
21. Radtke JV. The paradox of breastfeeding-associated morbidity among late preterm infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2011; 40:9-24.
22. Underwood MA, Danielsen B, Gilbert WM. Cost, causes and rates of rehospitalization of preterm infants. *J Perinatol* 2007; 27:614-619.
23. 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): e20170266.
24. Morse SB, Zheng H, Tang Y, Roth J. Early school-age outcomes of late preterm infants. *Pediatrics* 2009; 123:e622.
25. Petrini JR, Dias T, McCormick MC, Massolo ML, Green NS, Escobar GJ. Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants. *J Pediatr* 2009; 154:169-176.
26. 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; 126:1124-1131.
27. Billiards SS, Pierson CR, Haynes RL, Folkerth RD, Kinney HC. Is the late preterm infant more vulnerable to gray matter injury than the term infant? *Clin Perinatol* 2006; 33:915-933.
28. Kugelman A, Colin AA. Late preterm infants: near term but still in a critical developmental time period. *Pediatrics* 2013; 132:741-751.

29. 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.
30. Young PC, Glasgow TS, Li X, Guest-Warnick G, Stoddard G. Mortality of late-preterm (near-term) newborns in Utah. *Pediatrics* 2007; 119:e659-665.
31. Sakonidou S, Dhaliwal J. The management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants (European Consensus Guidelines--2013 update). *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015; 100:257-259.
32. Grier DG, Halliday HL. Effects of glucocorticoids on fetal and neonatal lung development. *Treat Respir Med* 2004; 3:295-306.
33. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3:CD004454.
34. Porto AM, Coutinho IC, Correia JB, Amorim MM. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomised clinical trial. *BMJ* 2011; 342:d1696.
35. Gyamfi-Bannerman. Antenatal Late Preterm Steroids (ALPS): a randomized trial to reduce neonatal respiratory morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214:S2.
36. Kolås T, Saugstad OD, Daltveit AK, Nilsen ST, Oian P. Planned cesarean versus planned vaginal delivery at term: comparison of newborn infant outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:1538-1543.
37. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. Implementation of the use of antenatal corticosteroids in the late preterm birth period in women at risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215:B13.
38. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstet Gynecol* 2017; 130:e102.
39. Kamath-Rayne BD, Rozance PJ, Goldenberg RL, Jobe AH. Antenatal corticosteroids beyond 34 weeks gestation: What do we do now? *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215:423-430.
40. Saccone G, Berghella V. Antenatal corticosteroids for maturity of term or near term fetuses: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2016; 355:i5044.
41. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med* 2016; 374:1311-1320.
42. Smith GC, Rowitch D, Mol BW. The role of prenatal steroids at 34-36 weeks of gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017; 102:F284.

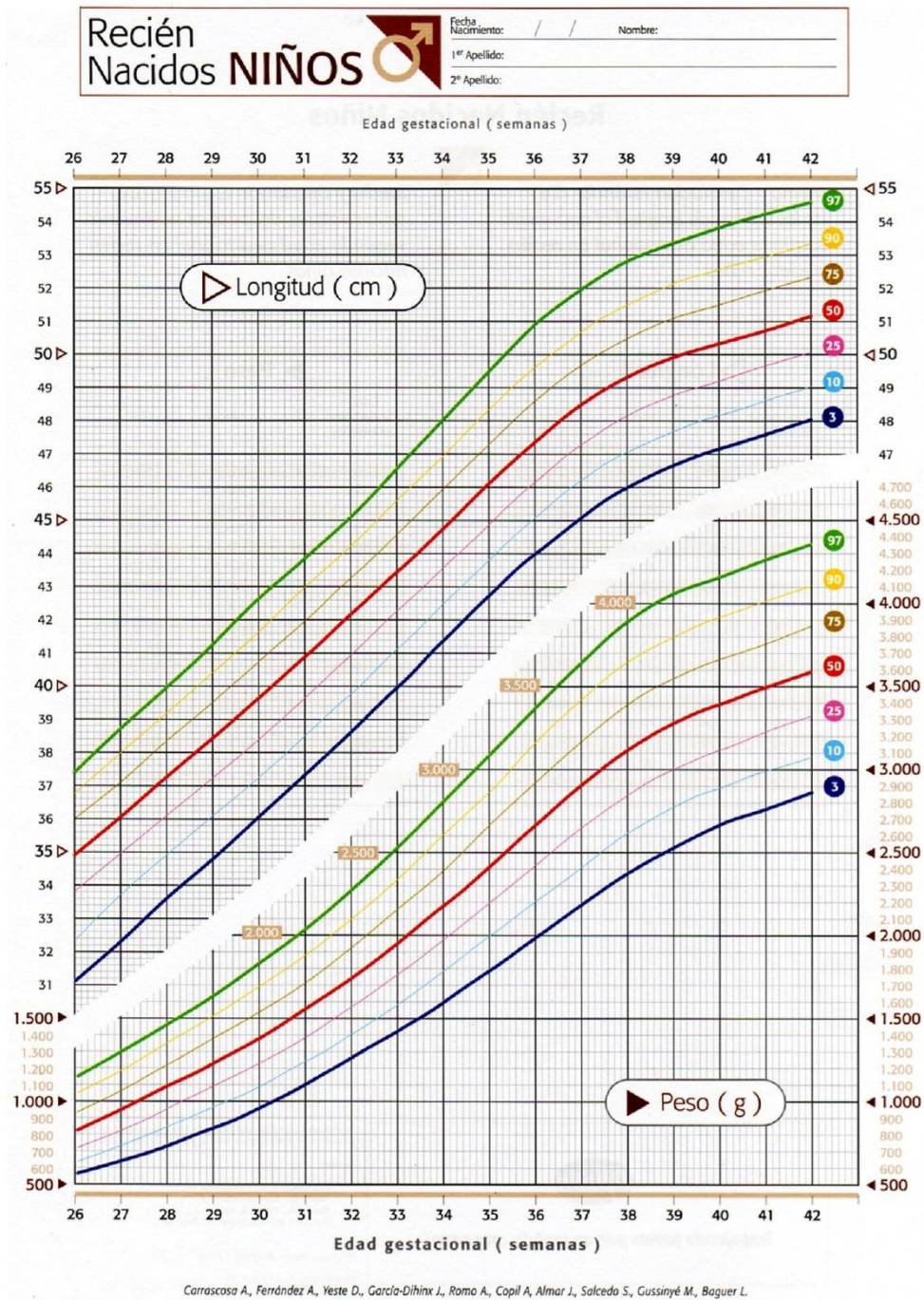


43. Clark SL, Belfort MA, Dildy GA, Herbst MA, Meyers JA, Hankins GD. Maternal death in the 21st century: causes, prevention, and relationship to cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:31-35.
44. Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet* 2010;375:594–605
45. Egan AM, Vellinga A, Harreiter J, Simmons D, Desoye G, Corcoy R, et al. Epidemiology of gestational diabetes mellitus according to IADPSG/WHO 2013 criteria among obese pregnant women in Europe. *Diabetologia.* 2017;60(10):1913-1921
46. Kim CJ, Romero R, Chaemsaitong P. Acute Chorioamnionitis and Funisitis: Definition, Pathologic Features, and Clinical Significance. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213: S29–S52.
47. Figueras F, Gardosi J, Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 204: 288-300.
48. Carrascosa A, Ferrández A, Yeste D, García-Dihinx J, Romo A, Copil A, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte I: valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. *An Pediatr (Barc)* 2008;68: 544-551.
49. Martín MM, Martín M, Vilches MA, Fernández MA. Epidemiología y complicaciones obstétricas en el embarazo conseguido por técnica de fecundación in vitro-microinyección intracitoplasmática de espermatozoides (FIV-ICSI). *Actual. Med.* 2013; 98: (790): 136-141.
50. Guellec I, Marret S, Baud O, Cambonie G, Lapollinne A, Roze JC, et al. Intrauterine Growth Restriction, Head Size at Birth, and Outcome in Very Preterm Infants. *J Pediatr.* 2015; 167:975-981.
51. Palta M, Sadek-Badawi M, Sheehy M, Albanese A, Weinstein M, McGuinness G, et al. Respiratory symptoms at age 8 years in a cohort of very low birth weight children. *Am J Epidemiol.* 2001; 154:521–529.
52. Hung Y-L, Hsieh W-S, Chou H-C, Yang Y-H, Chen C-Y, Tsao P-N. Antenatal steroid treatment reduces childhood asthma risk in very low birth weight infants without bronchopulmonary dysplasia. *J Perinat Med.* 2010; 38:95–102.
53. Nixon PA, Washburn LK, O'Shea TM. Antenatal steroid exposure and pulmonary outcomes in adolescents born with very low birth weight. *J Perinatol.* 2013; 33(10):806-810.

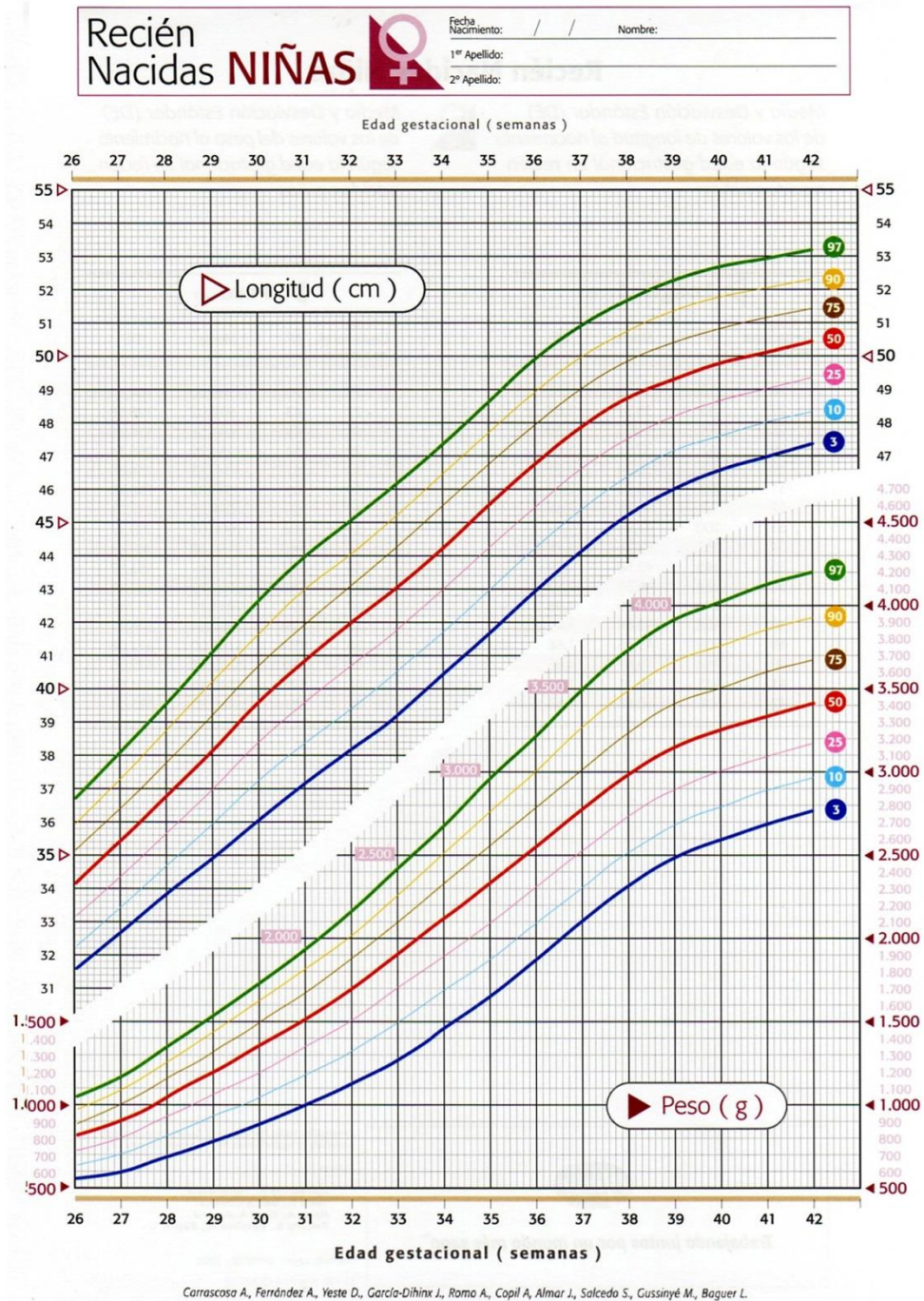
## ANEXOS

**ANEXO 1.** Antropometría neonatal: peso (gramos) y longitud (centímetros).  
Carrascosa et al, 2010.

- Gráfica antropométrica de recién nacidos niños.



- Gráfica antropométrica de recién nacidas niñas.





## ANEXO 2. Test de Apgar.

Test de Apgar	0	1	2
<b>Frecuencia cardíaca</b>	Ausencia de latido	Menos de 100 latidos por minuto	Más de 100 latidos por minuto
<b>Esfuerzo respiratorio</b>	Ausente	Lento, irregular	Buen esfuerzo respiratorio, llanto.
<b>Irritabilidad refleja</b>	Sin respuesta	Quejido, mueca	Tos, estornudo, llanto vigoroso
<b>Tono muscular</b>	Flácido	Extremidades algo flexionadas	Movimiento activo
<b>Color de la piel</b>	Azul o pálido	Cuerpo rosado con extremidades azuladas	Completamente rosado

## ANEXO 3. Test de Silverman.

Test de Silverman	0	1	2
<b>Aleteo nasal</b>	Ausente	Mínima	Marcada
<b>Quejido espiratorio</b>	Ausente	Audible con estetoscopio	Audible
<b>Tiraje intercostal</b>	Ausente	Apenas visible	Marcada
<b>Retracción esternal</b>	Sin retracción	Apenas visible	Marcada
<b>Disociación toracoabdominal</b>	Sincronizado	Retraso en la inspiración	Bamboleo