

## RECIÉN NACIDO PREMATURO TARDÍO: INCIDENCIA Y MORBILIDAD NEONATAL PRECOZ

Jaime A. Furzán(\*), Hanny L. Sánchez(\*\*),

### RESUMEN

**Introducción:** la incidencia de prematuridad ha aumentado por el auge en el nacimiento de prematuros tardíos. La prematuridad tardía está asociada a un aumento de la morbilidad y mortalidad neonatal.

**Objetivo:** determinar la incidencia de nacimientos prematuros tardíos y su relación con complicaciones en el período neonatal.

**Métodos:** en un estudio cohorte prospectivo se analizó la población global de neonatos en un lapso de 9 meses. Se midieron la frecuencia de prematuridad tardía y los riesgos relativos de complicaciones, admisión a cuidados intensivos, enfermedad respiratoria, soporte ventilatorio y muerte, asociados a la prematuridad tardía.

**Resultados:** La frecuencia general de prematuridad fue 19%. Los prematuros tardíos conformaron 12% del total de nacidos y 66% de todos los prematuros. El 62,5% de los prematuros tardíos presentó alguna complicación aguda, mientras que esto ocurrió en 17,7% de los neonatos a término. Las causas primarias de admisión fueron las enfermedades respiratorias y la ictericia. La mortalidad en el grupo de prematuros tardíos fue 4,7%, mientras que en los niños a término fue 0,3%. Los prematuros tardíos manifestaron riesgos relativos aumentados en cuanto a complicaciones agudas, admisión a cuidados intensivos, dificultad respiratoria, necesidad de ventilación y muerte.

**Conclusiones:** La frecuencia de prematuridad tardía es alta en nuestra población. Los prematuros tardíos representan dos tercios de todos los niños prematuros. Hay un riesgo aumentado de hospitalización, dificultad respiratoria y muerte en el prematuro tardío, en comparación al niño a término. Los prematuros tardíos precisan una atención más cuidadosa por parte de los profesionales de salud.

**Palabras clave:** Neonato prematuro tardío.

### SUMMARY

**Introduction:** The global incidence of prematurity has increased worldwide within the last twenty years, primarily because of a continuous increment in the birth of late preterm (LPT) infants. LPT infants entail a higher risk of morbidity and mortality than their term peers.

**Objective:** To know the frequency of LPT births and their association with the risk of acute neonatal complications, as compared with term newborns.

**Methods:** a prospective cohort study was undertaken during a nine-month period. Global incidence of LPT infants was estimated, and relative risks of complications, admission to intensive care, respiratory distress, need of ventilatory support and death in LPT infants were measured in comparison to their contemporaneous term neonates.

**Results:** Total frequency of prematurity was 19%. LPT infants represented 12% of total births and 66% of all preterm infants. 62.5% of all LPT infants had to be admitted because of complications, in contrast to 17.7% of all term infants. The main causes of admission were respiratory distress and jaundice. Overall mortality in LPT newborns was 4.7%, whereas in term infants it was 0.3%. LPT infants showed higher relative risks than term infants as regard to acute complications, hospitalizations, respiratory distress, need of ventilatory support and death.

**Conclusions:** The frequency of LPT births in our institution is high. Two thirds of all preterm infants are LPT newborns. Late prematurity is associated with a high risk of hospitalizations, respiratory distress and death, as compared to term birth. Greater attention needs to be paid to the management of LPT infants.

**Key words:** Late preterm infant.

### INTRODUCCIÓN:

La incidencia de la prematuridad ha aumentado más de 30% durante las últimas dos décadas, fundamentalmente a expensas de un incremento sostenido del nacimiento de neonatos prematuros tardíos (1). Los recién nacidos prematuros

tardíos son aquellos nacidos entre las 34 semanas (34 0/7 semanas o 239 días) y las 37 semanas no completas (36 6/7 semanas o 259 días) (2,3). Este grupo de niños inmaduros, antes ambiguamente denominados neonatos cerca del término, constituye hoy el 9% de todos los nacimientos y el 71% de los que nacen antes de las 37 semanas, y, aunque sus riesgos son menores que aquellos asociados a la prematuridad extrema, tienen problemas de salud más serios y frecuentes que los niños completamente maduros (4).

Dado que los prematuros tardíos frecuentemente muestran un tamaño y peso similares a los de algunos recién nacidos a término, ellos pueden ser tratados como niños sanos y con bajo riesgo de morbilidad por parte de padres y profesionales de salud. Esto es un concepto equivocado, pues son neonatos inmaduros en muchas de sus características fisio-

(\*) Jefe de Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Dr. Alfredo Van Grieken. Profesor Titular de Pediatría. Universidad Nacional Francisco de Miranda.

(\*\*) Residente de Posgrado de Puericultura y Pediatría. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Dr. Alfredo Van Grieken. Universidad Nacional Francisco de Miranda

**Autor correspondiente:** Jaime A. Furzán. Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Dr. Alfredo Van Grieken. Calle El Tenis. Coro. Edo. Falcón. Tlf.: (0268)251.6433. Ext. 138-139. Cel: (0416)068.0399. Fax (0268)253.2744 e-mail: jfurzan@hotmail.com

lógicas y metabólicas, y como consecuencia, tienen una mayor probabilidad de presentar complicaciones y muerte durante el período posnatal inmediato (5). El prematuro tardío, confusamente así apreciado, puede ser admitido a la sala de niños sanos y egresado de manera precoz, con el riesgo consecuente de reingreso (6). Hay información consistente en la literatura que evidencia una mayor frecuencia de morbilidad neonatal y un aumento de la mortalidad neonatal e infantil en los neonatos prematuros tardíos en comparación a los niños a término. En el año 2002, la tasa de mortalidad infantil de los prematuros tardíos en EE. UU. triplicó a la de los niños maduros, mientras que la tasa de mortalidad neonatal precoz fue también 4,6 veces más alta (7).

La probabilidad de que un prematuro tardío desarrolle al menos una complicación médica en el período neonatal es 4 veces mayor que la de un niño a término (5). Tales problemas incluyen taquipnea transitoria (8), déficit secundario de surfactante (9), hipertensión pulmonar (10), mayor requerimiento de asistencia respiratoria (8,11,12), hipoglicemia (5,13), inestabilidad térmica (14), apnea (5), ictericia (15), dificultades de alimentación (16) y signos clínicos transicionales difíciles de distinguir de una sepsis (5). Todo ello incrementa la posibilidad de admisión a las unidades de cuidados intensivos, riesgo que es inversamente proporcional a la edad gestacional (5,8,17). De hecho, hoy en día se estima que 33% de los ingresos globales a estas unidades están conformados por prematuros tardíos (4). Además de lo anterior, se ha demostrado que los prematuros tardíos presentan mayor posibilidad de readmisiones luego del egreso neonatal y secuelas importantes en su neurodesarrollo (17,18,19).

Las causas de la incidencia creciente de niños prematuros tardíos no están del todo claras. Un factor posible es el aumento progresivo de cesáreas e inducciones, asociado a una tendencia obstétrica a efectuar estas intervenciones a edades gestacionales más tempranas (20). Otras razones son el empleo sistemático de técnicas diagnósticas fetales que conducen a una mayor intervención médica durante el embarazo (21), el auge de embarazos múltiples (22), la epidemia de obesidad en embarazadas que ha generado niños macrosómicos inmaduros (23) y finalmente, la prematuridad relacionada con inducciones y cesáreas fundamentadas en cálculos errados de la edad gestacional (24,25).

A pesar de las evidencias publicadas, no hay aún una firme percepción entre pediatras y obstetras del impacto que los prematuros tardíos implican para las tasas de morbilidad y mortalidad neonatal (26), y es posible que existan divergencias entre el personal de salud en cuanto al manejo sistematizado de estos niños (27). En parte, esto es debido a que la investigación sobre prematuridad está enfocada en el prematuro menor de 34 semanas, y no en el niño de 34 a 37 semanas; otra razón es la apreciación obstétrica, algo errada, de que las 34 semanas señalan un hito maduracional en el feto, cuando en realidad las últimas 6 semanas de la gestación son críticas para el desarrollo integral del cerebro y del

pulmón fetal (26). Un paso inicial para modificar esta conducta estriba en la documentación de datos confiables sobre los pronósticos inmediatos relacionados al nacimiento prematuro tardío. En este sentido, hasta donde se conoce, no se dispone de datos publicados concernientes a la población neonatal venezolana.

El presente estudio provee información sobre la proporción de recién nacidos prematuros tardíos en nuestra institución y la frecuencia de sus complicaciones médicas en el período posnatal inmediato, en comparación a los neonatos a término.

## MÉTODOS:

La investigación se realizó en el Servicio de Neonatología del Hospital Universitario Dr. Alfredo Van Grieken, previa aprobación del proyecto por la Comisión de Posgrado de la Universidad Nacional Francisco de Miranda. Este hospital es un centro de atención pública, con un promedio anual de nacimientos de 5200 niños, y una proporción anual de prematuridad cercana a 18%. La población analizada estuvo conformada por los neonatos nacidos en la institución, durante el lapso comprendido entre enero y septiembre de 2008.

El diseño de la investigación se hizo a través de un estudio de cohorte prospectivo. Los criterios de elegibilidad fueron neonatos nacidos en el hospital, con edad gestacional entre 34 0/7 y 36 6/7 semanas, y para fines comparativos, neonatos mayores de 37 semanas. El tamaño óptimo predeterminado de la muestra de prematuros tardíos fue de 415 niños, cálculo que fue hecho según las siguientes consideraciones: proporción mínima esperada de la incidencia de prematuros tardíos: 0,20; anchura del intervalo de confianza: 0,10; nivel de confianza: 99%. La muestra fue recolectada por enrolamiento consecutivo de todos los niños que cumplieran las normas de inclusión hasta obtener la muestra previamente calculada.

Las definiciones empleadas en el estudio incluyeron:

- Neonato prematuro tardío: todo recién nacido con una edad gestacional comprendida entre 34 0/7 y 36 6/7 semanas, mientras que un neonato a término fue categorizado por una edad gestacional entre 37 0/7 y 41 6/7 semanas. La edad gestacional usada para el diagnóstico del grado de madurez fue estimada según el método de Ballard, evaluación que fue hecha en todos los niños antes de cumplir las 24 horas de vida. La clasificación del ritmo de crecimiento intrauterino se hizo por la ubicación en la curva de Lubchenco (28).
- Complicación aguda: cualquier condición patológica que motivara la hospitalización del neonato en el período posnatal inmediato.
- Síndrome de dificultad respiratoria (SDR): presencia de taquipnea, retracciones y/o quejido, de más de 4 horas de duración y con requerimientos de oxí-

geno suplementario, de etiología variable.

- Taquipnea transitoria neonatal: SDR de inicio precoz, con duración mínima de 48 horas, demandas de oxigenoterapia de 40% o más y presencia de edema en la radiografía.
- Sepsis/neumonía: SDR de inicio precoz o tardío, con signos sistémicos de respuesta inflamatoria, infiltrados en la radiografía, acompañados de alteraciones hematológicas o cultivos positivos.
- Enfermedad de membrana hialina: SDR de inicio precoz, imagen reticulogranular, requerimientos de oxigenoterapia iguales o mayores de 40% y duración mínima de 72 horas.
- Insuficiencia respiratoria hipóxica: SDR acompañado de hipoxia refractaria, saturación lábil, gradiente preductal de PO<sub>2</sub> elevado y/o anomalías ecocardiográficas sugestivas de hipertensión pulmonar.

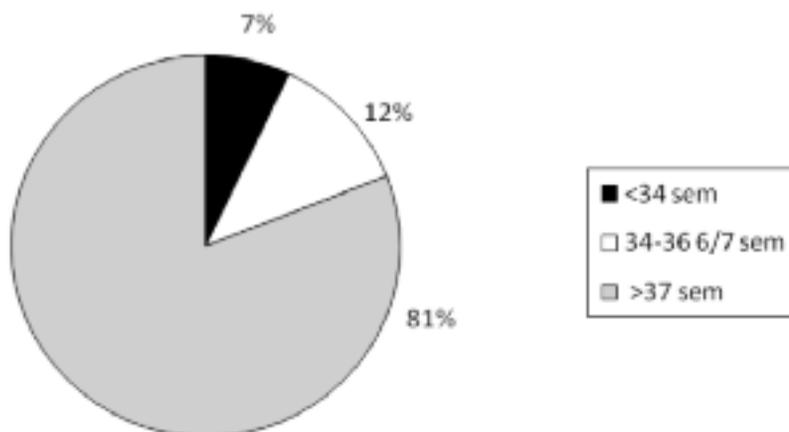
La secuencia de registro de datos fue la medición de la frecuencia de prematuros tardíos en relación al total de nacidos y de prematuros, y luego, la estimación de la frecuencia y de los riesgos relativos (RR) de complicaciones, admisión a cuidados intensivos, enfermedad respiratoria, requerimiento de soporte ventilatorio y muerte en los prematuros tardíos, en comparación a los neonatos a término. Para cada riesgo relativo, se calculó el 95% del intervalo de confianza (IC95%).

## RESULTADOS:

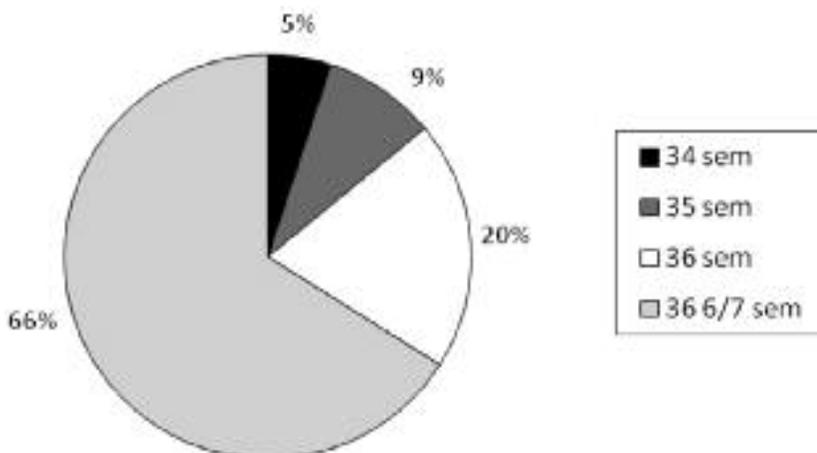
Durante el tiempo del análisis ocurrieron 3544 nacimientos. En la figura 1 se muestra la distribución de esta población, estratificada según la edad gestacional. La proporción global de prematuridad fue 19%; 81% (n= 2861) de todos los nacidos fueron recién nacidos a término y 19% (n= 683) fueron neonatos menores de 37 semanas. Del total de 3544 nacidos, 419 (12%) fueron prematuros tardíos.

En la figura 2 se presenta la distribución de la población de prematuros tardíos, clasificada por cada semana de edad gestacional. Se debe destacar que aproximadamente dos tercios (66%) de este subgrupo fueron neonatos entre las 36 semanas y las 36 semanas más 6 días.

En el cuadro 1 se expone la frecuencia de complicacio-



**Figura 1.** Distribución de la población total de nacimientos, estratificados como neonatos a término, prematuros menores de 34 semanas y prematuros tardíos



**Figura 2.** Distribución de la población de los prematuros tardíos, clasificados por semanas de edad gestacional

nes, admisión a cuidados intensivos (UCIN), enfermedad respiratoria, necesidad de ventilación mecánica y muerte en prematuros tardíos y sus contemporáneos neonatos a término. De los 419 prematuros tardíos que nacieron en el lapso del estudio, 262 fueron internados por alguna condición patológica, desde problemas transitorios benignos hasta situaciones críticas. Esto resultó en una frecuencia global de 62,5% de complicaciones agudas en el periodo neonatal inmediato. Por el contrario, de los 2861 niños a término analizados en la misma cohorte, 508 (17,7%) fueron admitidos por alguna patología. El riesgo relativo (RR) de complicaciones agudas asociado a la prematuridad tardía fue 4,1 (IC95%: 3,6-4,4). 139 (33%) de los prematuros tardíos y 258 (9%) de los niños a término fueron ingresados a la UCIN,

**Cuadro 1. Morbilidad y mortalidad neonatal precoz en neonatos prematuros tardíos y neonatos a término**

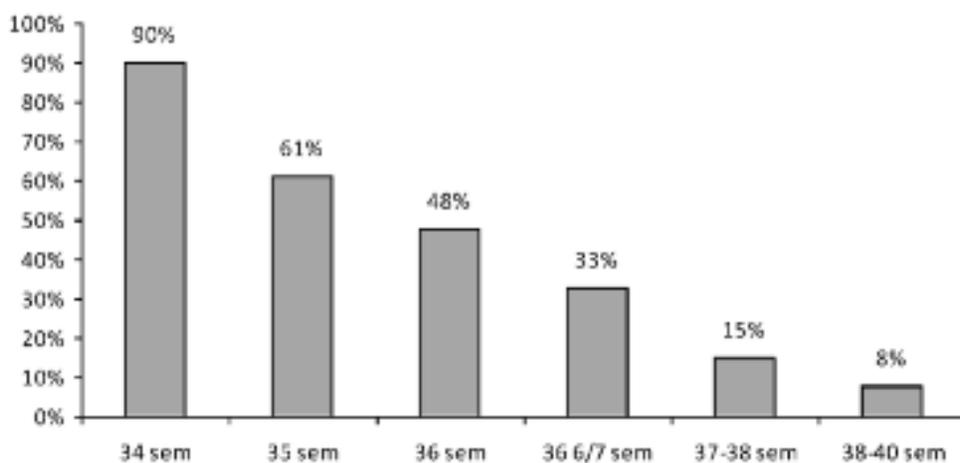
|                      | A término | Prematuros Tardíos | RR* (IC 95%)    |
|----------------------|-----------|--------------------|-----------------|
| N                    | 2861      | 419                | -               |
| Complicaciones       | 508       | 262                | 4,1 (3,6-4,4)   |
| Admisión a UCIN      | 258       | 139                | 3,6 (3,0-4,3)   |
| SDR**                | 75        | 130                | 11,8 (9,0-15,4) |
| Ventilación invasiva | 13        | 48                 | 6,8 (5,8-8,0)   |
| Mortalidad           | 10        | 20                 | 13,6 (6,4-28,9) |

(\*) Riesgo relativo (\*\*) Síndrome de dificultad respiratoria

con un RR de 3,6 (IC95%: 3,0-4,3) para los prematuros tardíos. 130 (31%) de los prematuros tardíos presentaron síndrome de dificultad respiratoria, en comparación a 75 (3%) de los niños a término, con un RR de 11,8 (IC95%: 9,0-15,4). 48 (11,4%) prematuros tardíos y 13 (0,45%) neonatos a término requirieron ventilación mecánica, para un RR de 6,8 (IC95%: 5,8-8,0).

En el grupo de 419 prematuros tardíos, hubo 20 muertes (4,7%), en comparación a 10 fallecimientos en el grupo de 2861 niños a término (0,3%), con un RR de muerte de 13,6 (IC95%: 6,4-28,9). 12 de las 20 muertes en los prematuros tardíos estuvieron relacionadas con anomalías congénitas potencialmente letales; los 8 niños restantes fallecieron por asfisia al nacer y complicaciones respiratorias.

En la figura 3 se presentan las frecuencias con las cuales ocurrieron las complicaciones en los neonatos prematuros tardíos y niños a término, discriminadas por semanas de edad gestacional. Hubo una relación inversamente proporcional entre la edad gestacional y el riesgo de alguna complicación.



**Figura 3. Frecuencia de complicaciones agudas, distribuida según las semanas de edad gestacional**

Así, 90% de los neonatos de 34 semanas enfermaron, mientras que 33% lo hicieron a las 36 semanas incompletas. Luego de las 37 semanas esta incidencia descendió a 15%.

De las 262 admisiones de prematuros tardíos, 53% (n=139) fueron ingresos a la unidad de cuidados intensivos, y 47% (n=123) lo fueron a la unidad de cuidados intermedios por condiciones de menor gravedad. La duración de la estancia en cuidados intensivos fue menor de 48 horas en 34% de los niños y de más de 48 horas en 68% de ellos. Durante el lapso estudiado, el número total de admisiones intrahospitalarias de todas las edades gestacionales a la unidad de cuidados intensivos del hospital fue de 464 niños. La distribución de estos ingresos por edad gestacional fue 11% ( $\leq 34$  semanas), 30% (34 0/7 a 36 6/7 semanas) y 59% ( $\geq 37$  semanas).

En el cuadro 2 se exhiben las características perinatales del subgrupo de los 262 prematuros tardíos que fueron ingresados por alguna complicación. Hubo un predominio de 58% de niños varones, y es notorio que 179 (68%) de los prematuros tardíos complicados nacieron por intervención cesárea. En 100 de estos últimos niños, la cesárea se realizó sin trabajo de parto previo. En 63% se reportó el uso de esteroides prenatales, mas no se pudo precisar el número de dosis ni el tiempo gestacional de su administración.

En el cuadro 3 se muestran las patologías que motivaron la hospitalización de los 262 niños analizados. Dentro de las causas primarias de admisión se identificaron las enfermedades respiratorias como principal anomalía en la unidad de cuidados intensivos y la ictericia en la unidad de cuidados intermedios. 130 niños fueron admitidos por síndrome de dificultad respiratoria; 105 de ellos fueron catalogados como taquipnea transitoria neonatal, 19 como sepsis/neumonía intrauterina y 6 como enfermedad de membrana hialina. 118 (45%) de los 262 prematuros tardíos que fueron ingresados por cualquier tipo de patología requirieron algún modo de

asistencia ventilatoria (CPAP nasal, ventilación nasal y/o ventilación invasiva). La insuficiencia respiratoria hipóxica se diagnosticó en 6 de los niños ingresados por problemas respiratorios.

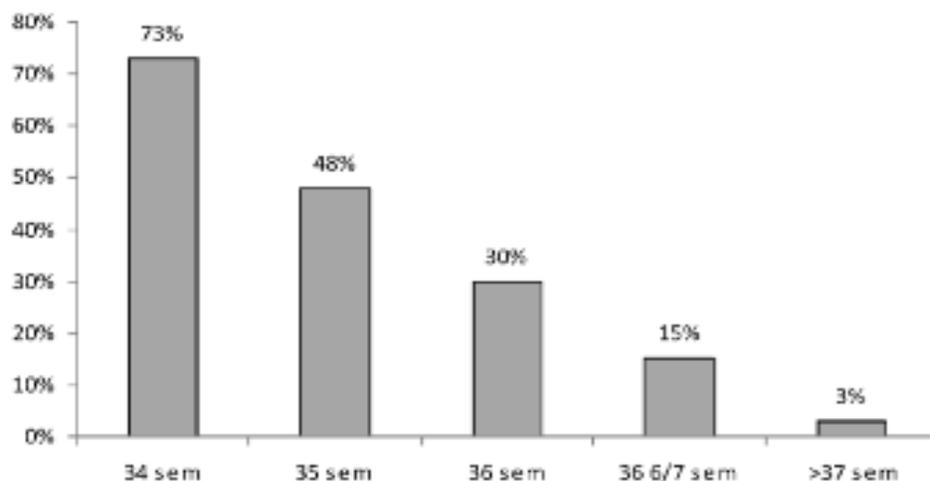
Al analizar la frecuencia de síndrome de dificultad respiratoria, distribuida por edad gestacional en los prematuros tardíos y en los neonatos a término, se notó que ésta fue inversamente proporcional a la edad gestacional (figura 4). Aunque las frecuencias fueron de 73% y 48% para niños de 34 y 35 semanas, hubo una proporción importante de 30% aún

**Cuadro 2. Características perinatales de los 262 prematuros tardíos hospitalizados por complicaciones**

| Variable                       | Frecuencia |
|--------------------------------|------------|
| Adecuado para edad gestacional | 197 (75%)  |
| Pequeño para edad gestacional  | 53 (20%)   |
| Grande para edad gestacional   | 12 (5%)    |
| Sexo masculino                 | 151 (58%)  |
| Sexo femenino                  | 111 (42%)  |
| Vía de nacimiento              |            |
| Parto vaginal                  | 83 (32%)   |
| Cesárea sin trabajo de parto   | 100 (38%)  |
| Cesárea con trabajo de parto   | 79 (30%)   |
| Complicaciones del embarazo    |            |
| Vaginosis activa               | 84 (32%)   |
| Preeclampsia severa            | 63 (24%)   |
| Ruptura prematura de membranas | 42 (16%)   |
| Perfil fetal comprometido      | 40 (15%)   |
| Otras complicaciones           | 33 (13%)   |
| Esteroides prenatales          |            |
| Sí                             | 165 (63%)  |
| No                             | 97 (37%)   |

**Cuadro 3. Causas primarias de admisión y medidas terapéuticas de los prematuros tardíos admitidos por complicaciones**

| Variable                                 | Frecuencia (%) |
|--|----------------|
| N  | 262            |
| Síndrome de dificultad respiratoria      |                |
| Taquipnea transitoria                    | 105 (40%)      |
| Sepsis/neumonía intrauterina             | 19 (7%)        |
| Enfermedad de membrana hialina           | 6 (2%)         |
| Ictericia                                | 74 (28%)       |
| Asfixia severa                           | 14 (5%)        |
| Anomalías congénitas                     | 20 (8%)        |
| Restricción severa del crecimiento fetal | 10 (4%)        |
| Signos sospechosos de sepsis             | 10 (4%)        |
| Hijo de madre diabética                  | 5 (2%)         |
| Medidas terapéuticas                     |                |
| Antibioticoterapia                       | 178 (68%)      |
| Fototerapia                              | 144 (65%)      |
| Ventilación invasiva                     | 48 (31%)       |
| CPAP nasal                               | 42 (27%)       |
| Oxígeno por halo                         | 38 (24%)       |
| Ventilación nasal no invasiva            | 28 (18%)       |

**Figura 4. Frecuencia de síndrome de dificultad respiratoria en neonatos prematuros tardíos y neonatos a término**

a las 36 semanas, e incluso de 15% en los niños entre 36 0/7 y 36 6/7 semanas. Los neonatos mayores de 37 semanas tuvieron una frecuencia de dificultad respiratoria de 3%, 5 veces y 10 veces más baja que a las 36 y 36 0/7 y 36 6/7 semanas, respectivamente.

## DISCUSIÓN

El presente estudio confirma no sólo que los neonatos prematuros tardíos experimentan una mayor morbilidad y mortalidad neonatal que los recién nacidos a término, sino que algunas de sus complicaciones no son transitorias ni benignas, como ha sido la percepción

habitual entre los profesionales de salud.

La proporción de prematuridad tardía en la institución fue 12%, en comparación a la cifra global de 9% informada en la literatura (1,4). Aunque aparenta ser una frecuencia discretamente más elevada, la alta proporción de complicaciones en prematuros tardíos identificada en este análisis hace que, aun esta pequeña diferencia, pueda tener un impacto significativo en la salud de nuestros neonatos.

Otro hallazgo relevante se refiere al porcentaje representado por los prematuros tardíos en relación al total de niños prematuros. 66% de todos los prematuros estuvieron conformados por prematuros tardíos, cifra similar a lo reportado en otras poblaciones (1,4), y una posible consecuencia de la propensión obstétrica al aumento del nacimiento de niños menores de 38 semanas. De hecho, en nuestro hospital, la frecuencia de cesáreas durante el año de la investigación fue 45,8%, lo que puede tener correspondencia con la elevada proporción de prematuros tardíos que antes se mencionó.

El 62,5% de todos los prematuros tardíos manifestó una o más complicaciones agudas que motivaron su internación en el período neonatal temprano. Bastek "y col", en un estudio retrospectivo, notificaron una proporción de complicaciones de 56,5% en los prematuros tardíos, 3 veces mayor que en los niños a término (29). En una muestra de 1381 prematuros tardíos, Vachharajani describió una frecuencia de 51% de complicaciones (30), mientras que Shapiro-Mendoza "y col", en un extenso estudio de 5 años, encontraron un porcentaje menor de complicaciones, 22%, en los prematuros tardíos, pero esta incidencia fue aún 7 veces más alta que en los niños a término (31).

En nuestro análisis, el riesgo relativo de desarrollar al menos una complicación neonatal fue 4 veces más alto en los prematuros tardíos que en los niños a término. Wang "y col" informaron un riesgo similar en una comparación análoga (5). Además, hubo una clara tendencia a una mayor probabilidad de complicaciones a medida que la edad gestacional decreció, 90%, 61% y 48% a las 34, 35 y 36 semanas, respectivamente. En el estudio de Vachharajani, 97%, 53% y 32% de los niños hubo de ser internado a las 34, 35 y 36 semanas, respectivamente (30). Shapiro-Mendoza y colaboradores demostraron que las tasas de morbilidad se duplicaron por cada semana decreciente de edad gestacional por debajo de 38 semanas, de forma que, incluso a las 37 semanas, la tasa fue dos veces más elevada que a las 38 (31). De hecho, en nuestra población fue notorio que aún entre las 36 0/7 y las 36 6/7 semanas, la frecuencia de complicaciones fue alta (33%), lo que probablemente es una expresión de que la maduración fetal es un evento continuo, y ninguna edad gestacional preestablecida puede proveer una separación segura entre inmadurez y madurez en el prematuro tardío.

La mayor morbilidad evidenciada en los prematuros tardíos se acompañó también de una mayor mortalidad neonatal que en los niños a término, con un riesgo relativo de muerte de 13,6. La mortalidad de los prematuros tardíos de

nuestro análisis fue más elevada que la informada en otras poblaciones. En 2000, un estudio multicéntrico canadiense demostró que la frecuencia de mortalidad neonatal de prematuros tardíos fue 4,6 veces más elevada que la tasa de los niños a término (32). Thomashek "y col", en una vasta revisión de 8 años, describieron una frecuencia de mortalidad neonatal 6 veces mayor en prematuros tardíos (7), mientras que en el estudio de Shapiro-Mendoza el riesgo de mortalidad neonatal fue 7 veces más elevado (31).

El 60% de las muertes de prematuros tardíos ocurrió en niños con anomalías congénitas potencialmente letales. La mayor frecuencia de anomalías congénitas en prematuros tardíos y su asociación con la mortalidad ha sido previamente publicada (7). En este sentido, se desconoce si los fetos con malformaciones congénitas serias tienen mayor riesgo de parto prematuro espontáneo, o si la prematuridad o la falta de trabajo de parto son riesgos añadidos para el niño con anomalías congénitas (26).

El 30% de las admisiones globales a la unidad de cuidados intensivos fue conformado por prematuros tardíos, un hallazgo concordante con datos previos (4). Asimismo, en nuestro análisis, 33% de todos los prematuros fueron admitidos a cuidados intensivos, mientras que esto ocurrió en sólo 9% de los niños a término. Lubow y colaboradores reportaron una proporción de ingresos de prematuros tardíos a la unidad de cuidados intensivos de 54% (33). La diferencia puede deberse al pequeño tamaño de su muestra y a criterios diferentes de admisión en ambas instituciones.

La primera causa de ingreso a cuidados intensivos en nuestro estudio estuvo dada por las enfermedades respiratorias, en especial la taquipnea transitoria neonatal. El 31% de los prematuros tardíos presentó síndrome de dificultad respiratoria, en contraposición a 3% de los neonatos a término. Wang y colaboradores reseñaron frecuencias similares de 29% y 4% en prematuros tardíos y niños maduros (5). El riesgo relativo de problemas respiratorios asociado a la prematuridad tardía fue 11,8, cifra similar al riesgo de 9,14, también reportado por Wangl (5). La predisposición del niño prematuro tardío a los problemas respiratorios ha sido determinada en muchos informes, pero la etiopatogenia de esta complicación no está del todo clara, y frecuentemente, se diagnostican patologías mal definidas en las que se combinan factores como exceso de fluido alveolar, deficiencia relativa de surfactante, vasoconstricción pulmonar persistente y, en algunos casos, neumonía intrauterina, que dificultan la certeza del diagnóstico (26,34-36).

Entre las 34 y las 38 semanas de la vida fetal ocurren aún progresos fundamentales en la estructura del sistema respiratorio que preparan al niño para su supervivencia exitosa. Uno de estos procesos es la remoción del líquido alveolar hacia el intersticio, provocado por el cambio del sistema excretor de cloro al sistema absorbente de sodio (37). Este último ciclo es favorecido por el avance de la edad gestacional más allá de las 38 semanas y por el nacimiento vaginal o, al menos,

por el trabajo de parto precedente a una cesárea (37,38-40). Adicionalmente, entre las 34 y las 37 semanas las unidades respiratorias terminales se transforman de sáculos alveolares a alvéolos maduros cilíndricos (41). Estos alvéolos con su forma poliédrica definitiva, demandan cantidades apropiadas de surfactante para su funcionamiento, razón por la cual en ocasiones es posible observar prematuros tardíos con cuadros clínicos severos de atelectasia pulmonar, en especial cuando coexisten condiciones patológicas que generan deficiencia secundaria de surfactante, y de la cual, la insuficiencia respiratoria hipóxica que fue diagnosticada en 6 niños de este estudio es una posible manifestación de descompensación progresiva.

Además de una mayor frecuencia de problemas respiratorios, los prematuros tardíos de nuestro análisis también manifestaron mayor severidad de los mismos. Cuarenta y ocho (35%) de los 139 prematuros tardíos que fueron admitidos a cuidados intensivos requirió ventilación invasiva. Esta cifra es inferior al porcentaje de 45,7% publicado por Escobar "y col" (11) y mayor que la cifra de 28% del estudio de Vachharajani (30). Gilbert et al demostraron que los niños nacidos entre 34 y 36 semanas tienen una probabilidad 4 veces más alta de requerir ventilación mecánica que aquellos nacidos a las 38 semanas (12). Esta probabilidad fue más elevada en nuestra investigación, en la que el riesgo relativo de ventilación asistida de los prematuros tardíos fue 6,8.

Aunque la frecuencia de dificultad respiratoria fue inversamente proporcional a la edad gestacional, como ha sido informado en publicaciones previas (5,8,9,42,-44), la frecuencia con la que este síndrome se presentó en cada edad gestacional fue sustancialmente más elevada en nuestro estudio. Estas cifras fueron 73%, 48%, 30% y 15% a las 34, 35, 36 y 36 6/7 semanas, respectivamente. Rubaltelli y colaboradores comunicaron una proporción de enfermedad respiratoria de 20,6% a las 33-34 semanas y 7,3% a las 35-36 semanas (8). Escobar y colaboradores, en un análisis más reciente, notificaron una frecuencia de 22,1% a las 33-34 semanas y 8,3% a las 35-36 semanas (11). La diferencia entre estas cifras puede deberse a varios factores. En nuestro estudio, se incluyó cualquier tipo de problema respiratorio que motivara al ingreso por más de 4 horas, de forma que el espectro de la enfermedad respiratoria abarcó casos leves. Aparte de ello, 179 (68%) de los prematuros tardíos enfermos nacieron por cesárea, no precedida de trabajo de parto en la mitad de los casos. El nacimiento por cesárea ha sido asociado con reabsorción retardada de líquido alveolar, expansión pulmonar inapropiada y vasoconstricción pulmonar (39,40,43,44). Otra variable posible es la administración antenatal de corticosteroides. Se ha informado que la administración de 2 dosis de betametasona 24 horas antes de la cesárea electiva puede disminuir el riesgo de dificultad respiratoria en prematuros tardíos (45). Este dato no pudo ser registrado en nuestros pacientes, pues aunque el 63% de ellos recibió esteroides prenatales, no hubo registro de la fecha gestacional de su

uso. Por último, podrían haber ocurrido situaciones no detectadas al momento de nacer en algunos prematuros tardíos que favorecieron la aparición de complicaciones pulmonares, y que no fueron analizadas por nosotros. La inflación pulmonar subóptima y la hipotermia pueden pasar desapercibidas en la sala de partos, pues estos niños frecuentemente muestran un peso normal y lucen algo maduros, lo que puede predisponer a una falta de atención a su vulnerabilidad.

El 68% de los prematuros tardíos que fueron hospitalizados recibió antibióticos, usualmente en combinación. Los cálculos de dosis e intervalos de drogas en ellos fueron hechos con base en el peso al nacer y no en la edad gestacional, guías que han sido diseñadas según datos extraídos de niños a término. Hay pocos estudios sobre la maduración del metabolismo de drogas, de semana a semana durante las últimas 6 semanas de la gestación. Es probable que la inmadurez renal y hepática del prematuro tardío conlleve un riesgo inadvertido de toxicidad farmacológica (46).

Otra complicación frecuente fue la ictericia, motivo principal de admisión a la unidad de cuidados intermedios. Los niños prematuros tardíos son relativamente inmaduros en su capacidad de metabolizar la bilirrubina no conjugada, situación que deriva de varias limitaciones como son la deficiencia de glucuronil-transferasa, la incorporación hepática disminuida y la circulación enterohepática aumentada (47). Esto hace que en ellos la hiperbilirrubinemia sea más prevalente, más acentuada y más prolongada. Existe un riesgo 8 veces más alto de desarrollar una bilirrubina sérica mayor de 20 mg/dl a las 36 semanas que a las 41 semanas de edad gestacional (48). En los registros de casos de kernicterus, los prematuros tardíos conforman la mayoría de los casos asentados, lo cual debe ser una advertencia en cuanto al claro riesgo de daño cerebral en el neonato prematuro tardío expuesto a cifras extremas de bilirrubina, en especial cuando es egresado de manera precoz y sin ningún tipo de supervisión inmediata posterior al alta (49).

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES:

La proporción de prematuros tardíos en nuestra población neonatal fue elevada. Los riesgos de complicaciones tempranas, hospitalización en cuidados intensivos, enfermedades respiratorias, asistencia ventilatoria y muerte no sólo fueron significativamente más altos en los prematuros tardíos que en los neonatos a término, sino que además, estos pronósticos adversos ocurrieron con mayor frecuencia que lo reportado en publicaciones previas. La magnitud de la diferencia en la mortalidad de prematuros tardíos y niños a término de nuestra investigación debe motivar a una rectificación de la percepción errónea de pediatras y obstetras sobre la naturaleza benigna y transitoria de las complicaciones de los prematuros tardíos. Los obstetras deben evitar el nacimiento de prematuros tardíos cuando éste no esté médicamente indicado. Los prematuros tardíos no deben ser considerados como neonatos casi maduros; antes bien, ameritan una vigilancia

estricta desde el momento del nacimiento en búsqueda de complicaciones potencialmente letales.

## REFERENCIAS:

- Raju TN. Epidemiology of late preterm (near-term) births. *Clin Perinatol* 2006; 33 (4):751-763.
- Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno, KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics* 2006; 118 (3) 1207-1214.
- Engle B. A recommendation for the definition of "late-preterm" (near-term) and the birth weight-gestational age classification system. *Semin Perinatol* 2006; 30(1):2-7.
- Engle WA, Tomashek KM, Wallman C, MSN and the Committee on Fetus and Newborn. "Late-preterm" infants: a population at risk. *Pediatrics* 2007; 120(6)1390-1401.
- Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics* 2004; 114(2):372-376.
- Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Weiss J, Kotelchuck M, Barfield W, Evans et al. Early discharge among late preterm and term newborns and risk of neonatal mortality. *Semin Perinatol* 2006; 30(2):61-68.
- 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(5):450-456.
- Rubaltelli F, Dani C, Reali M, Bertini G, Wiechmann L, Tangucci M, et al. Acute neonatal respiratory distress in Italy: a one-year prospective study. *Italian Group of Neonatal Pneumology. Acta Paediatr* 1998; 87(12):1261-1268.
- Madar J, Richmond S, Hey E. Surfactant-deficiency respiratory distress after elective delivery at "term". *Acta Paediatr* 1999; 88(11):1244-1248.
- Dudell, GG, Jain, L. Hypoxic respiratory failure in the late preterm infant. *Clin Perinatol* 2006; 33(4)803-830.
- Escobar GJ, Clark RH, Greene JD. Short-term outcomes of infants born at 35 and 36 weeks gestation: we need to ask more questions. *Semin Perinatol* 2006; 30(1):28-33.
- Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B. The cost of prematurity: quantification by gestational age and birth weight. *Obstet Gynecol* 2003; 102(3):488-492.
- Garg M, Devaskar SU. Glucose metabolism in the late preterm infant. *Clin Perinatol* 2006; 33(4)853-870.
- Laptook A, Jackson GL. Cold stress and hypothermia in the late preterm ("near term") infant: impact on nursery admission. *Semin Perinatol* 2006; 30(1):24-27.
- Watchko JF. Hyperbilirubinemia and bilirubin toxicity in the late preterm infant. *Clin Perinatol* 2006; 33(4)839-852.
- Neu J. Gastrointestinal maturation and feeding. *Semin Perinatol* 2006; 30(1):24-27.
- Escobar GJ, Greene JD, Hulan P, Kincannon E, Bischoff K, Gardner MN, et al. Rehospitalisation after birth hospitalization: patterns among infants of all gestations. *Arch Dis Child* 2005; 90(2):125-131.
- Khashu M, Narayanan M, Bhargava S, Osioviich H. Perinatal outcomes associated with preterm birth at 33 to 36 weeks' gestation: a population-based cohort study. *Pediatrics* 2009; 123(1)109-113.
- Adams-Chapman I. Neurodevelopmental outcome of the late preterm infant. *Clin Perinatol* 2006; 33(4)947-964.
- Davidoff MJ, Dias T, Damus K, Russell R, Bettgowda VR, Dolan S, et al. Changes in the gestational age distribution among U.S. singleton births: impact on rates of late preterm birth, 1992 to 2002. *Semin Perinatol* 2006; 30(1):8-15.
- Ananth CV, Joseph KS, Oyelese Y, Demissie K, Vintzileo AM. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. *Obstet Gynecol* 2005; 105 (5 Pt1):1084-1091.
- Lee YM, Cleary-Goldman J, D'Alton ME. Multiple gestations and late preterm (near-term) deliveries. *Semin Perinatol* 2006; 30(2):103-112.
- Rosenberg TJ, Garber S, Lipkind H, Chiasson MA. Maternal obesity and diabetes as risk factors for adverse pregnancy outcomes: differences among 4 racial/ethnic groups. *Am J Public Health* 2005; 95(9):1545-1551.
- Fuchs K, Wapner R. Elective cesarean section and induction and their impact on late preterm births. *Clin Perinatol* 2006; 33(4)793-801.
- Rice Simpson K, Thorman KE. Obstetric "conveniences", elective induction of labor, cesarean birth on demand, and other potentially unnecessary interventions. *J Perinatol Neonatal Nurs* 2005; 19(2):134-144.
- Jain L. Morbidity and mortality in late-preterm infants: more than just transient tachypnea! *J Pediatr* 2007; 151(5):445-446.
- McCormick MC, Escobar GJ, Zheng Z, Richardson DK. Place of birth and variations in management of late preterm (near-term) infants. *Semin Perinatol* 2006; 30(1):44-47.
- Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1967; 71(2):159-163.
- Bastek JA, Sammel MD, Paré E, Srinivas SK, Posencheg MA, Elovitz MA. Adverse neonatal outcomes: examining the risks between preterm, late preterm, and term infants. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(4)367-368.
- Vachharajani AJ. Short-term outcomes of late preterms: an institutional experience. *Clin Pediatr* 2009; 48(4):383-388.
- Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchick M, Barfield W, Nannini A, Weiss J, et al. Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk. *Pediatrics* 2008; 121(2):e223-e232.
- Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauvac R, Liston R. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. *Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. JAMA* 2000; 284(7):843-849.
- Lubow JM, How HY, Habli M, Maxwell R, Sibai BM. Indications for delivery and short-term neonatal outcomes in late preterm as compared with term births. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(5):e30-33.
- McIntire DD, Leveno KJ. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. *Obstet Gynecol* 2008; 111(1):35-41.
- Jain L. Respiratory morbidity in late-preterm infants: prevention is better than cure! *Am J Perinatol* 2008; 25(2):75-78.
- As-Sanie S, Mercer B, Moore J. The association between respiratory distress and nonpulmonary morbidity at 34-36 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(4):1053-1057.
- Jain L, Eaton DC. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol* 2006; 30(1):34-43.
- Yamazaki H, Torigoe K, Numata O. Neonatal clinical outcome after elective cesarean section before the onset of labor at the 37th and 38th week of gestation. *Pediatr Int* 2003; 4:379-382.
- Kirkeby-Hansen A, Wisborg K, Ulbjerg N. Elective caesarean section and respiratory morbidity in the term and near-term neonate. *Acta Obstet Gynecol* 2007; 86:389-394.
- Jain L, Dudell GG. Respiratory transition in infants delivered

- by cesarean section. *Semin Perinatol* 2006; 30(15):296-304.
41. Snyder JM. Regularization of alveolarization. In: Polin RA, Fox WW, Abman SH, editors. *Fetal and Neonatal Physiology*. 3rd edition. New York: Elsevier; 2004:795-801.
  42. Clark RH. The epidemiology of respiratory failure in neonates born at an estimated gestational age of 34 weeks or more. *J Perinatol* 2005; 25(4):251-257.
  43. Engle WA, Kominiarek MA. Late preterm infants, early term infants and timing of cesarean deliveries. *Clin Perinatol* 2008; 35(2):325-341.
  44. Fuchs K, Wagner R. Elective cesarean section and their impact on late preterm births. *Clin Perinatol* 2006; 33(4):793-801.
  45. Stutchfield P, Whitaker R, Russell I. Antenatal Steroids for Term Elective Caesarean Section (ASTECS) research team: antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomized trial. *BMJ* 2005; 331(7518):662.
  46. Ward RM. Drug disposition in the late preterm ("near-term") newborn. *Semin Perinatol* 2006; 30(1):48-51.
  47. Sarici SU, Serdar MA, Korkmaz A, Erdem G, Oran O, Tekinalp G, et al. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics* 2004; 113(4):775-780.
  48. Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Combining clinical risk factors to serum bilirubin levels to predict hyperbilirubinemia in newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159(2):113-119.
  49. Buthani VK, Johnson L. Kernicterus in late preterm infants cared for as term healthy babies. *Semin Perinatol* 2006; 30(2):89-97