

Osstelba

OSASUN
TEKNOLOGIEN
EBALUAZIOA

EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS
SANITARIAS



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

INFORME DE EVALUACIÓN

D-13-11

RESULTADOS DE LA ASISTENCIA NEONATAL DE LOS MUY PREMATUROS EN LA RED SANITARIA DEL PAÍS VASCO

Proyecto de Investigación Comisionada

Julio 2013

INFORME DE EVALUACIÓN

D-13-11

**RESULTADOS DE LA ASISTENCIA NEONATAL
DE LOS MUY PREMATUROS EN
LA RED SANITARIA DEL PAÍS VASCO**

Proyecto de Investigación Comisionada

Julio 2013

Santesteban Otazu, Elena
Latorre García, Pedro M.^a
Azpeitia García, Agueda
Loureiro González, Begoña
Madrid Aguilar, Ilsa Marisela
Valls Soler, Adolfo

EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA

DEPARTAMENTO DE SALUD

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2013

Un registro bibliográfico de esta obra puede consultarse en el catálogo de la Biblioteca General del Gobierno Vasco: <<http://www.bibliotekak.euskadi.net/WebOpac>>

Financiación: Beca de Investigación Comisionada 2008. Departamento de Salud. Gobierno Vasco. N° Expediente 2008/06.

Este documento debe ser citado como:

Santesteban E, Loureiro B, Latorre PM, Madrid M, Azpeitia A, Valls A. *Resultados de la asistencia neonatal de los muy prematuros en la red sanitaria del País Vasco*. Investigación Comisionada. Departamento de Salud. Gobierno Vasco. Vitoria-Gasteiz 2013. Informe Osteba D-13-11.

Este documento está disponible en:

http://www9.euskadi.net/sanidad/osteba/datos/d_13_11_periemb_prem.pdf

Autora para correspondencia:

epidemiologist.euroneonet@euskalnet.net. (Santesteban Otazu, Elena)

El contenido de este documento refleja exclusivamente la opinión de las personas investigadoras, y no son necesariamente compartidas en su totalidad por quienes han realizado la revisión externa o por el Departamento de Salud del Gobierno Vasco.

Edición:	1.ª octubre 2013
Tirada:	80 ejemplares
©	Administración de la Comunidad Autónoma del País Vasco Departamento de Salud
Internet:	www.osakidetza.euskadi.net/osteba
Edita:	Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco Donostia-San Sebastián, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz
Fotocomposición:	Ipar, S. Coop. Zurbaran, 2-4 – 48007 Bilbao
Impresión y encuadernación:	Ipar, S. Coop. Zurbaran, 2-4 – 48007 Bilbao
ISBN:	978-84-457-3310-3
D.L:	VI 773-2013

Equipo de Investigación

Investigadora principal

Adolfo Valls Soler. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo (Bizkaia). España.

Miembros del equipo de investigación

Txanton Martínez-Astorquiza Ortiz de Zarate. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo (Bizkaia). España.

Luis Fernández-Llebrez del Rey. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo (Bizkaia). España.

Pedro M^a Latorre García. Médico de Área. Sanidad de Castilla y León (SACYL).

Alberto Pérez Legorburu. Hospital Universitario Basurto. Bilbao (Bizkaia). España.

Miren Alicia Apilanez Urquiola. Hospital Universitario Donostia (Gipuzkoa). España.

Itziar Sota Busselo. Hospital Universitario Donostia (Gipuzkoa). España.

M^a Mercedes Martínez Ayúcar. Hospital Universitario Araba. Sede Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava). España.

Elena Vera De Pedro. Hospital Universitario Araba. Sede Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava). España.

Ainhoa Aguirre Conde. Hospital Universitario Basurto. Bilbao (Bizkaia). España.

Agueda Azpeitia García. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo (Bizkaia). España.

Revisores externos

Carmen Rosa Pallas. Unidad de Neonatología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

Jesús Pérez Rodríguez. Unidad de Neonatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con este informe.

Coordinación y gestión administrativa del Proyecto en Osteba

M^a Asun Gutiérrez Iglesias, Ana Belén Arcellares Diez. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Osteba. Departamento de Salud del Gobierno Vasco. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava).

ÍNDICE

LISTADO DE ABREVIATURAS.....	9
RESÚMENES ESTRUCTURADOS	11
1. INTRODUCCIÓN.....	25
1.1. Antecedentes y estado actual.....	27
2. OBJETIVOS.....	31
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	35
3.1. Revisión sobre causas de la prematuridad.....	37
3.2. Revisión sobre eficiencia de los programas de prevención de la prematuridad.....	37
3.3. Explotación de la base de datos del GEN-VN.....	39
3.4. Explotación base de datos de seguimiento de los recién nacidos de muy bajo peso del Hospital Universitario Cruces.....	40
4. RESULTADOS	43
4.1. Factores causales de parto prematuro.....	45
4.2. Prevención de la prematuridad	49
4.3. Situación actual en la Comunidad Autónoma del País Vasco	63
4.4. Seguimiento de los recién nacidos de muy bajo peso.....	72
5. DISCUSIÓN	81
5.1. Factores causales de parto prematuro.....	83
5.2. Prevención de la prematuridad	84
5.3. Situación en la Comunidad Autónoma del País Vasco.....	85
5.4. Seguimiento del neurodesarrollo en los recién nacidos de muy bajo peso.....	87
6. CONCLUSIONES.....	91
7. RECOMENDACIONES.....	95
BIBLIOGRAFÍA.....	99

LISTADO DE ABREVIATURAS

AGCLPI:	Ácidos Grasos de Cadena Larga Poliinsaturados
CAPV:	Comunidad Autónoma del País Vasco
CCAA:	Comunidad Autónoma
CE:	Comunidad Europea
DBP:	Displasia Broncopulmonar
DG SANCO:	Dirección General de Salud de la Comunidad Europea
EC:	Ensayo Clínico
ECN:	Enterocolitis Necrotizante
EG:	Edad Gestacional
EuroNeoNet:	European Neonatal Network
GEN-VN:	Grupo de Estudios Neonatales Vasco-Navarro
GMFCS:	Gross Motor Function
HIV:	Hemorragia Intracraneal
IC:	Intervalo de Confianza
IDM:	Índice de Desarrollo Mental
IDP:	Índice de Desarrollo Psicomotor
IL-6:	Interleukina-6
LPV:	Leucomalacia Periventricular
P3:	Percentil tres
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PAG:	Peso Adecuado Gestacional
PBG:	Peso Bajo Gestacional
PC:	Perímetro Cefálico
PCI:	Parálisis Cerebral Infantil
PDA:	Persistencia del ductus arterioso
PEAT:	Potenciales Evocados Auditivos
RNMBP:	Recién Nacidos de Muy Bajo Peso
ROP:	Retinopatía de la prematuridad
SDR:	Síndrome Distres Respiratorio
SEN:	Sociedad Española de Neonatología
SMR:	Razón de Mortalidad Estandarizado
TNF α :	Factor de Necrosis Tumoral alfa
UCIN:	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal

RESÚMENES ESTRUCTURADOS

RESUMEN ESTRUCTURADO

Título: RESULTADOS DE LA ASISTENCIA NEONATAL DE LOS MUY PREMATUROS EN LA RED SANITARIA DEL PAÍS VASCO

Autores: Santesteban E, Loureiro B, Latorre PM, Madrid M, Azpeitia A y Valls, A.

Palabras clave: Recién nacidos de muy bajo peso, morbilidad perinatal, mortalidad neonatal, Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, neurodesarrollo, seguimiento, prematuridad, parto prematuro.

Fecha: julio 2013

Páginas: 108

Referencias: 141

Lenguaje: castellano, resúmenes en castellano, euskera e inglés

ISBN: 978-84-457-3310-3

INTRODUCCIÓN

El parto prematuro es el mayor desafío clínico actual de la Medicina Perinatal. En los últimos años, se ha producido un aumento de las tasas de prematuridad, lo que refleja no solo el aumento de su incidencia, sino también los cambios en la práctica asistencial, con avances de los cuidados obstétricos y neonatales, que permite la supervivencia de neonatos cada vez más inmaduros. El aumento de estas tasas de prematuridad afecta también a nuestra comunidad autónoma (CCAA) así, la tasa de recién nacidos menores de 32 semanas varió entre el año 2000 y 2009 del 1,1 al 1,4 %, y la tasa de recién nacidos de muy bajo peso (<1.500g; RNMBP) del 0,9 % al 1,1 %.

Los RNMBP contribuyen en gran medida a la mortalidad neonatal e infantil y consumen más del 65 % de los recursos dedicados a los cuidados neonatales.

Los avances en la perinatología han supuesto en las últimas décadas un aumento de la supervivencia en este grupo de recién nacidos; el progreso de los cuidados intensivos desarrollados en las unidades neonatales ha contribuido en gran medida a la disminución de la mortalidad neonatal, y con ello al descenso de las tasas de mortalidad infantil.

El niño prematuro precisa un gran soporte asistencial, no sólo en el periodo neonatal inmediato, sino también a lo largo de su vida, ya que la inmadurez condiciona en algunos casos secuelas que requieren atención sanitaria continuada, con implicación de múltiples profesionales.

OBJETIVOS

- Estudiar los factores determinantes y protectores relacionados con la prematuridad, así como la variabilidad de la práctica clínica en las unidades peri-y neonatales de la CCAA, en relación con los resultados de la asistencia en los RNMBP.
- Realizar una aproximación de los factores determinantes de buen resultado a corto y medio plazo de la asistencia a los recién nacidos muy inmaduros.

- Analizar los factores causales de los partos prematuros.
- Establecer la incidencia de los RNMBP y menores de 32 semanas de gestación en nuestro medio.
- Describir la variabilidad de presentación del parto prematuro y su relación con la carga de morbilidad generada en los distintos centros hospitalarios que atienden partos en la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV).
- Estudiar la variabilidad de los resultados asistenciales en los RNMBP asistidos en los hospitales de Osakidetza, en función de los factores de riesgo perinatales e intervenciones neonatales.
- Comparar la calidad de la asistencia perinatal prestada a los RNMBP en la red asistencial con la del conjunto de unidades españolas y de otros países europeos.
- Valorar los resultados del seguimiento del desarrollo neurosensorial a los dos años de los RNMBP.

METODOLOGÍA

Se ha llevado a cabo:

- Revisión de la literatura destinada a conocer, por un lado, las causas de la prematuridad, y por otro, evaluar la efectividad de los distintos programas de manejo de la prevención del parto prematuro.
- Se ha realizado un estudio descriptivo observacional de una cohorte de 1.917 RNMBP asistidos entre el año 2001 y 2008 en cinco hospitales del País Vasco y Navarra. Se recogieron un total de 37 variables, que se refieren a factores perinatales de riesgo y protectores, características demográficas, días de ingreso, intervenciones, morbilidades y mortalidad.
- Se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo de una cohorte de 719 recién nacidos con peso inferior a 1.500 g ingresados en la Unidad Neonatal del Hospital Universitario Cruces entre enero de 1994 y diciembre de 2005, que fueron controlados en consultas externas hasta los dos o cuatro años de vida.

Análisis económico: SI NO Opinión de Expertos: SI NO

RESULTADOS

El nacimiento prematuro se produce por una diversidad de razones; el resumen de la evidencia científica sobre las causas de la prematuridad incluida en este documento, indica que entre las causas más comunes se encuentran: embarazos múltiples, infecciones, anomalías de la placenta, sangrado vaginal, el consumo de sustancias y las enfermedades crónicas. Sin embargo, la asociación causal del parto prematuro con algunas de estas características puede ser el resultado de factores de confusión, por lo que en la mayoría de los casos no es posible establecer un mecanismo preciso.

La revisión realizada sobre los distintos programas para prevenir el parto prematuro, pone de manifiesto el significativo vacío en el conocimiento sobre intervenciones dirigidas a retrasar el parto y disminuir la incidencia de la prematuridad. Los estudios sobre programas para dejar de fumar, el uso de agentes progestacionales y el cerclaje cervical sugirieron algún beneficio en la prevención del parto prematuro con una evidencia de calidad moderada-alta, el resto de las intervenciones no aportaron una evidencia sólida.

El análisis de situación realizado sobre las características perinatales de los RNMBP mostró que un 99 % de las mujeres embarazadas recibieron cuidados prenatales y un 89 % administración de esteroides prenatales, en ambos casos hubo un aumento significativo durante el periodo estudiado. El 43 % de los embarazos fueron múltiples y en un 62 % el parto fue por cesárea. La displasia broncopulmonar

(DPB) disminuyó de manera estadísticamente significativa de un 15,5 a un 11 %. La incidencia de hemorragia intraventricular (HIV) de grado 3 o 4 fue de 7,8 % y de leucomalacia periventricular (LPV) de un 3,1 %. Se diagnosticó infección vertical en un 4 % de niños y sepsis o meningitis tardía en 25 %, enterocolitis necrotizante (ECN) en 3,9 % y persistencia del conducto arterioso en el 15,5 % de los niños. El tratamiento con indometacina o ibuprofeno disminuyó significativamente durante el estudio. La tasa bruta de mortalidad neonatal total, tardía y precoz se ha mantenido constante en este periodo de tiempo. La mortalidad neonatal inmediata mostró una tendencia descendente y una diferencia significativa por sexo, siendo esta mayor en los varones. El análisis comparativo de nuestros datos, mostró diferencias significativas entre las distintas Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).

Del análisis de los datos de seguimiento se desprende que a los dos años el porcentaje de abandono fue del 7 %, se diagnosticó Parálisis Cerebral Infantil (PCI) en el 5,3 %, el 6,5 % presentaron trastornos del lenguaje de distinta gravedad y se detectaron cinco pacientes (0,8 %) con déficit auditivo. A los cuatro años de edad, se observó déficit de agudeza visual en el 4 % de los pacientes a los que se les realizó revisión oftalmológica (48 %), ametropía en el 44 % y estrabismo en el 12 %. La puntuación media obtenida en la escala Bayley en el 88 % de los niños de nuestra población evaluados los clasifica como normales, frente al 8 % con IDM o IDP entre 70 y 84 o 0,8 % de los niños con un valor menor de 70.

CONCLUSIONES

- Un mejor entendimiento sobre las causas y mecanismos que desencadenan el parto prematuro, mejorará el desarrollo de estrategias preventivas eficaces.
- Se necesita más investigaciones sobre marcadores potenciales para la detección de la población de embarazos con alto riesgo de parto prematuro.
- Existe un vacío significativo de estudios que muestren intervenciones eficaces dirigidas a retrasar el parto y disminuir la incidencia de la prematuridad.
- En los últimos diez años, los estudios de intervenciones preventivas e intervenciones terapéuticas en mujeres sintomáticas que sugieren algún beneficio muestran una calidad moderada-alta; son los relacionados con los programas para dejar de fumar, el uso de agentes progestacionales y el cerclaje o pesario cervical.
- Nuestros datos de base poblacional, nos aportan una información muy valiosa sobre la morbilidad y mortalidad de los RNMBP ingresados en centros hospitalarios, sobre todo para examinar las diferencias en la práctica clínica diaria entre las distintas unidades neonatales.
- Los cuidados prenatales alcanzan prácticamente a la totalidad de las embarazadas.
- Las tasas de morbi-mortalidad de los RNMBP asistidos en centros del País Vasco y Navarra han mejorado durante el periodo estudiado, y la DBP ha descendido de manera significativa.
- Aunque se ha conseguido el objetivo planteado por el GEN-VN hace unos años de recoger datos con definiciones comunes de los RNMBP, que nos dan una visión de la situación real de ese grupo de población, el siguiente paso es plantear intervenciones que repercutan en una disminución de la morbilidad y la mortalidad en el neonato, como es el caso de la prevención de la sepsis nosocomial e implementar medidas de mejora de la calidad asistencial, en esta u otras áreas.
- Es necesario potenciar, ampliar y mejorar el seguimiento de los recién nacidos de riesgo para identificar las condiciones restrictivas y discapacitantes, que van desde problemas de salud a los problemas específicos de aprendizaje y trastornos de comportamiento.

LABURPEN EGITURATUA

Izenburua: JAIOBERRI OSO GOIZTIARREN ASISTENTZIARI BURUZKO EMAITZAK, EAE-KO OSASUN-SAREAN

Egileak: Santesteban E, Loureiro B, Latorre PM, Madrid M, Azpeitia A y Valls, A.

Hitz gakoak: Oso pisu eskaseko jaioberriak, jaiotza inguruko gaixotze-tasa, jaioberrien heriotza-tasa, Jaioberrien Zainketa Intentsiboetako Unitatea, neurogarapena, segimendua, prematuritatea, erditze goiztiarra.

Data: 2013ko utzaila

Orri kopurua: 108

Erreferentziak: 141

Hizkuntza: gaztelaniaz, laburpena gaztelaniaz, euskaraz, eta ingelesa

ISBN: 978-84-457-3310-3

SARRERA

Erditze goiztiarra da, gaur egun, Jaiotza inguruko Medikuntzaren erronkarik handiena. Azken urteotan, prematuritate-tasak gora egin du, eta horrek, erditze goiztiarrek gora egin dutela adierazteaz gain, asistentzia-praktiketan aldaketak gertatu direla ere esan nahi du. Izan ere, aurrerapenak izan dira zaintza obstetrikotetan eta jaioberrien zaintzan, eta horri esker, jaioberri gero eta heldugabeagoek lortzen dute bizirik jarraitzea. Euskal Autonomia Erkidegoan ere egin du gora prematuritate-tasak. 2000. urtean, % 1,1 izan zen 32 astetik beherako jaioberrien tasa; 2009. urtean, berriz, % 1,4. Eta oso pisu eskaseko jaioberrien tasa % 0,9 izan zen 2000n (1.500 g-tik beherakoak hartzen dira oso pisu eskaseko jaioberrizat), eta % 1,1, berriz, handik 9 urtera.

Oso pisu eskaseko jaioberriek eragina dute jaioberrien eta haurren heriotza-tasan, eta jaioberrien zaintzarako ezarritako baliabideen % 65 baino gehiago hartzen dute.

Perinatologian egin diren aurrerapenak direla-eta, azken hamarkadetan, jaioberrien talde horretan askoz ere gehiago dira bizirik irauten dutenak; jaioberrien unitateetako zaintza intentsiboetan izandako aurrerapenak izugarri lagundu dute jaioberrien heriotza-tasa murrizten, eta horrekin, baita haurren heriotza-tasa murrizten ere.

Jaioberri goiztiarrei asistentzia emateko, oso egitura handia behar da, ez bakarrik jaio eta berehalako aldi horretarako, baizik eta bizitzan zehar ere bai. Izan ere, batzuetan, osasun-arreta iraunkorra eta hainbat profesional mota behar izaten da, heldutasun faltak eragindako ondorioak artatzeko.

HELBURUAK

- Prematuritatearekin zerikusia duten faktore erabakigarriak eta babesleak aztertzea, bai eta EAEko perinatalen eta jaioberrien unitateetako praktika klinikoaren aldakortasuna ere, oso pisu eskaseko jaioberrien asistentziaren emaitzekin lotuta.
- Azaletik aztertzea zein diren jaioberri oso heldugabeen asistentzian epe labur eta ertainera emaitza onak ematen dituzten faktore erabakigarriak.

- Erditze goiztiarren kausak zein diren aztertzea.
- Azaltzea zenbat diren gure ingurunean oso pisu eskaseko jaioberriak eta 32 astetik beherako haurdunaldietako jaioberriak.
- Erditze goiztiarren aldakortasuna deskribatzea, eta ikustea zer-nolako lotura duen EAEn erditzeak ardatzen dituzten erietxeetako gaixotze-tasarekin.
- Osakidetzako erietxeetan artatutako oso pisu eskaseko jaioberrien asistentzia-emaizten aldakortasuna aztertzea, arrisku-faktore perinatalak eta jaioberriengan izandako esku-hartzeak kontuan hartuta.
- Konparatzea nolako den EAeko asistentzia-sarean oso pisu eskaseko jaioberriei jaiotze inguruan emandako asistentziaren kalitatea eta Espainiako gainerako unitateetan nahiz Europako beste herrialde batzuetan emandakoaren kalitatea.
- Oso pisu eskaseko jaioberriek 2 urterekin lortutako garapen neurosentsorialaren segimenduaren emaitzak baloratzea.

METODOLOGIA

Honako hauek egin dira:

- Literatura berrikusi da, batetik, prematuritatearen kausak zein diren jakiteko, eta bestetik, erditze goiztiarra prebenitzeko dauden programen eraginkortasun-maila ebaluatzeko.
- 1917ko oso pisu eskaseko jaioberrien kohorte baten azterketa deskribatzaile bat egin da, behatuz zer asistentzia jaso zuten 2001 eta 2008 urteen artean EAeko eta Nafarroako bost erietxetan. Guztira 37 aldagai jaso ziren, jaiotze inguruko arrisku-faktoreei eta faktore babesleei buruzkoak, demografia-ezaugarriei buruzkoak, erietxean emandako denborari buruzkoak, esku-hartzei buruzkoak, gaixotze-tasei eta heriotza-tasei buruzkoak.
- 1.500 g-tik beherako pisuaz jaiotako 719 jaioberriren kohorte baten atzera begirako azterketa deskribatzailea egin da; hain zuzen ere, Gurutzetako Unibertsitate Ospitalean 1994ko urtarrilaren eta 2005eko abenduaren artean Jaioberrien Unitatean ospitaleratuta egon ziren jaioberri horiek, eta kanpo-kontsultetan kontrolatu zituzten, 2 edo 4 urte bete arte.

Azterketa ekonomikoa: BAI

EZ

Adituen iritzia:

BAI

EZ

EMAITZAK

Jaiotza goiztiarrak hainbat arrazoiengatik gertatzen dira. Prematuritatearen kausei buruzko ebidentzia zientifikoaz dokumentu honetan erantsitako laburpenak adierazten duenez, honako hauek dira ohiko kausetako batzuk: haurdunaldi anizkoitzak, infekzioak, plazentako anomaliak, baginako odoljarriak, hainbat substantzia hartzea eta gaixotasun kronikoak. Hala ere, erditze goiztiarren kausatzat ezaugarri horietako batzuk hartzea nahaste-faktoreen ondorioa ere izan daitekeenez, gehienetan ezin daiteke mekanismo jakinik zehaztu.

Erditze goiztiarra prebenitzeko dauden hainbat programa aztertuta, agerian geratu da oso gutxi daki-gula erditzea atzeratzeko eta prematuritatea murrizteko esku-hartzei buruz. Beste hainbat azterketa egin dira erretzeari uzteko programei buruz, agente progestazionalak erabiltzei buruz eta umetokilepoko zerklajea egiteari buruz, eta azterketa horiek aditzera eman dute ekintza horiek nolabaiteko onura ekar dezaketela erditze goiztiarra prebenitzeko, horien ebidentzia-kalitatea ertain-altua baita. Gainerako esku-hartzeen azterketek, ordea, ez dute ebidentzia sendorik erakutsi.

Oso pisu eskaseko jaioberrien ezaugarri perinatalei buruz egindako egora-analisiak erakutsi digu haurdunen % 99k jaiotza aurreko zaintzak jaso zituela eta % 89k jaiotza aurreko esteroideak hartu zituela; ehune-

ko horiek gora egin zuten nabarmen, aztertutako aldian. Haurdunaldien % 43 anizkoitza izan zen, eta haurdunen % 62ri zesarea egin zitzaion erditzean. Bronkio-biriketako displasiak (DPB) behera egin zuten: % 15,5etik % 11ra murriztu zen, eta hori balio handiko murrizpena da estatistiketan. Kasuen % 7,8n gertatu zen 3. edo 4. mailako bentrikulu barruko odoljariora (HIV), eta bentrikulu inguruko leukomalazia (LPV), berriz, kasuen % 3,1en. Haurren % 4ri infekzio bertikala diagnostikatu zitzaion, eta sepsi edo meningitis berantiarra % 25i; enterokolitis nekrotizatzailea (ECN) haurren % 3,9ri, eta hodi arterialaren iraupena % 15,5i. Indometazina edo ibuprofeno bidezko tratamendua murriztu egin zen, nabarmen, aztertutako aldian. Denbora-tarte horretan, mantendu egin zen jaioberrien heriotza-tasa gordina, hala orokorra nola jaioberri berantiarrena eta goiztiarrena. Jaioberrien berehalako heriotza-tasak beherako joera hartu zuen, eta ikusi zen alde nabarmena zegoela sexuen artean, altuagoa baitzen mutikoen artean. Gure datuen analisi konparatiboak erakutsi zuen alde handia dagoela Jaioberrien Zainketa Intentsiboetako Unitateen artean.

Segimenduko datuen azterketatik ondorioztatu dugu 2 urte betetzean % 7k utzi ziola segimendua egiteari, % 5,3ri Haurren Garun Paralisia (PCI) diagnostikatu ziotela, % 6,5ek mintzairaren nahasteak zituela (batzuek beste batzuek baino larriagoa), eta 5 pazienteek (% 0,8k) entzumen-eskasia zutela. Halaber, lau urterekin azterketa oftalmologikoa egin zitzaion pazienteen % 48ri, eta ikusi zen % 4k ikusmen-zorroztasunaren eskasia zuela, ametropia % 44k eta estrabismoa % 12k. Gure biztanlerian aztertutako haurren % 88k Bayley eskalan lortutako batez besteko puntuazioaren arabera, normalak dira haur horiek; % 8k garun-garapenaren indizea (IDM) eta garapen psikomotorraren indizea (IDP) 70 eta 84 artean dute, eta % 0,8k, 70etik behera.

ONDORIOAK

- Erditze goiztiarra eragiten duten kausak eta mekanismoak hobeto ezagututa, prebentziorako estrategia eraginkorragoak egin ahal izango dira.
- Azterketa gehiago egin behar dira, erditze goiztiarra izateko arrisku handia duten emakume haurdunak atzemateko markatzaile potentzialei buruz.
- Erditzea atzeratzeko eta prematuritatea murrizteko esku-hartze efikazak erakusten dituzten azterketak oso urriak dira.
- Azken hamar urteotan egindako azterketen arabera, emakume sintomatikoengan prebentziorako egindako esku-hartzeetan eta esku-hartze terapeutikoetan nolabaiteko onura eragin dutenak kalitate ertain-altukoak dira; erretzeari uzteko programak, agente progestazionalak erabiltzea eta umetoki-lepoko zerklajea egitea edo euskarria jartzea dira esku-hartze horiek.
- Biztanleria-oinarriko gure datuek oso informazio baliagarria ematen digute erietxeetan ospitaleratu-ta dauden oso pisu eskaseko jaioberrien gaixotze-tasari eta heriotza-tasari buruz, batez ere aztertzeko zer alde dauden jaioberrien unitateen artean, eguneroko praktika klinikoan.
- Ia emakume haurdun guztiek dituzte jaiotza aurreko zainketak.
- Euskadin eta Nafarroan artatutako oso pisu eskaseko jaioberrien gaixotze-tasak eta heriotza-tasak hobera egin dute aztertutako aldian, eta bronkio-biriketako displasia (DBP) murriztu egin da nabarmen.
- Euskadiko eta Nafarroako Neonatologia Azterketetarako Taldeak (GEN-VNA) helburu bat ezarri zuen orain urte batzuk: oso pisu eskaseko jaioberriei buruzko datuak jasotzea eta definizio komunak ematea, biztanleria-talde horren egiazko egoeraren berri emateko. Bada, helburu hori bete bada ere, beste urrats bat eman behar da orain: jaioberrien gaixotze-tasa eta heriotza-tasa murrizteko esku-hartzeak planteatzea, hala nola sepsi nosokomialaren prebentzioa egitea eta asistentziaren kalitatea hobetzeko neurriak hartzea alor horretan edo beste batzuetan.
- Ezinbestekoa da arriskua duten jaioberrien segimendua sustatzea, zabaltzea eta hobetzea, murriztaile eta desgaitasun-eragile diren baldintzak identifikatzeko, hala nola osasun-arazoak, ikaskuntza-arazo espezifikoak eta portaera-asalduak.

STRUCTURED SUMMARY

Title: RESULTS OF THE PERINATAL CARE OF VERY PREMATURE CHILDREN IN THE HEALTH SERVICE OF THE BASQUE COUNTRY

Authors: Santesteban E, Loureiro B, Latorre PM, Madrid M, Azpeitia A y Valls, A.

Keywords: Very low birthweight babies, perinatal morbidity, neonatal morbidity, Neonatal Intensive Care Unit, neurodevelopment, monitoring, prematurity, premature birth.

Date: July 2013

Pages: 108

References: 141

Language: Spanish, abstracts in Spanish, Basque and English

ISBN: 978-84-457-3310-3

INTRODUCTION

Today, premature birth represents the greatest clinical challenge in Perinatal Medicine. In recent years, there has been an increase in prematurity rates. This not only reflects an increase in their incidence, but also the changes that have taken place in care practice. The advances in obstetric and neonatal care have allowed the survival of newborn babies that are born more and more prematurely. There has also been an increase in prematurity rates in our autonomous community (AC). The rate of newborn of under 32 weeks increased from 1.1 to 1.4 % between 2000 and 2009 and the rate of Very Low Birthweight Babies (<1,500g; VLBWB) rose from 0.9 % to 1.1 %.

VLBWBs contribute greatly to neonatal and infant mortality and consume more than 65 % of the resources allocated to neonatal care.

Advances in perinatology have led in recent decades to an increase in the survival rate of this group of newborn. The progress in intensive care developed in neonatal units has contributed largely to the drop in neonatal mortality and with this to a decrease in the rates of infant mortality.

Premature children require a large amount of care, not only during the immediate neonatal period, but also throughout their lives, in view of the fact that in some cases babies born immaturely require continuous health care with the involvement of many professionals.

OBJETIVES

- Study the determining and protective factors relating to prematurity, as well as the variability in the clinical practice performed in perinatal and neonatal units in the Autonomous Community, with regard to the results of care of VLBW babies.
- Examine the factors that determine good results in the short and medium term from the care of very immature newborn children.

- Analyse the factors that lead to premature births.
- Establish the incidence of VLBWBs and children born after less than 32 weeks of pregnancy in our environment.
- Describe the varying modes of clinical presentation of the premature birth and its relationship with the burden of disease in the different hospital centres that attend to births in the Autonomous Community of the Basque Country (ACBC).
- Study the variability of care results in VLBW babies treated in hospitals of the Basque Health Service, Osakidetza, in accordance with perinatal risk factors and neonatal interventions.
- Compare the quality of perinatal care given to VLBWBs in the Basque health service with that provided in Spanish units as a whole and those of other European countries.
- Assess the results of monitoring the neurosensory development of VLBW babies at 2 years of age.

METHODOLOGY

The following tasks have been performed:

- Review of the literature in order to determine, on the one hand, the causes of prematurity and, on the other, to assess the effectiveness of the different premature births prevention programmes.
- A descriptive, observational study was carried out of a cohort of 1917 VLBWBs who received care between 2001 and 2008 in five hospitals in the Basque Country and Navarre. A total of 37 variables were collected. These refer to perinatal risk and protective factors, demographic characteristics, days in hospital, interventions, morbidity and mortality rates.
- A retrospective, descriptive study was carried out of a cohort of 719 newborn babies with a birthweight of less than 1,500 g. These babies were admitted to the Neonatal Unit of the University Hospital of Cruces between January 1994 and December 2005 and were controlled in outpatient clinics until 2 or 4 years of life.

Economic analysis: YES

NO

Expert opinion:

YES

NO

RESULTS

Premature birth occurs for a variety of different reasons. The summary of the scientific evidence concerning the causes of prematurity included in this document indicates that some of the most common causes are as follows: multiple pregnancies, infections, anomalies of the placenta, vaginal bleeding, the consumption of substances and chronic illnesses. However, the causal association of premature birth with some of these characteristics may be the result of confounding factors and consequently in most cases it is not possible to establish a precise mechanism.

A review carried out of a number of premature birth prevention programmes indicates a significant gap in the knowledge of interventions intended to delay birth and lower the incidence of prematurity. Studies carried out of programmes designed to encourage patients to stop smoking, the use of progestational agents and the cervical cerclage suggested a number of benefits in the prevention of premature births with a moderate-high quality of evidence. The remaining interventions did not provide any solid evidence.

The analysis of the situation with regard to the perinatal characteristics of VLBWBs showed that 99 % of pregnant women received prenatal care and 89 % were given prenatal steroids. In both cases, there was a significant increase during the period studied. Forty-three percent of pregnancies were multiple

and 62 % of cases involved Caesarean births. Bronchopulmonary dysplasia (DPB) showed a statistically significant decrease from 15.5 % to 11 %. The incidence of level 3 or 4 intraventricular haemorrhages was 7.8 % and the incidence of periventricular leukomalacia was 3.1 %. Vertical infection was diagnosed in 4 % of children and sepsis or late meningitis in 25 %, Necrotizing Enterocolitis in 3.9 % and persistence of ductus arteriosus in 15.5 % of children. Treatment with indometacin or ibuprofen fell significantly during the study. The gross rate of total late and early neonatal mortality remained constant during this period. Immediate neonatal mortality showed a downward trend and a significant difference according to sex, this being greater in boys. The comparative analysis of our data showed significant differences between different Neonatal Intensive Care Units.

An analysis of the monitoring data shows that after two years, the dropout rate was 7 %. Infant Cerebral Palsy was diagnosed in 5.3 % of cases, 6.5 % exhibited language disorders of varying levels of severity and hearing deficit was detected in five patients (0.8 %). At four years of age, visual acuity deficit was observed in 4 % of patients who had been given ophthalmological checkups (40 %), ametropia was detected in 44 % and strabismus in 12 %. According to the Bayley scale, the average score obtained by 88 % of the children in the population we assessed places them in the normal category, compared to 8 % with a mental development index or psychomotor development index of between 70 and 84 or 0.8 % of children with a value of less than 70.

CONCLUSIONS

- A better understanding of the causes and mechanisms that lead to premature birth will improve the development of efficient preventive strategies.
- More research is required into the potential markers for the detection of the population of pregnancies with a higher risk of premature birth.
- There is a significant lack of studies that show efficient interventions designed to delay birth and to reduce the incidence of prematurity.
- In the last 10 years, studies of preventive and therapeutic interventions in symptomatic women that suggest some benefit are of a moderate-high quality. These studies relate to programmes to encourage patients to stop smoking, the use of progestational agents and the cervical cerclage or pessary.
- Our population base data provides us with very valuable information on the morbidity and mortality of VLBWBs admitted to hospital centres, especially to examine differences in daily clinical practice between the different neonatal units.
- Prenatal care reaches virtually all pregnant women.
- The morbidity-mortality rates of very low birthweight babies cared for in the centres of the Basque Country and Navarre improved during the study period and DBP dropped significantly.
- Although the targets proposed by the Basque-Navarre Neonatal Studies Group some years ago to collect data on VLBWBs with common definitions (these give us an idea of the real situation of this population group) have been met, the following step is to propose interventions that bring about a drop in morbidity and mortality in the newborn such as the prevention of nosocomial sepsis and to implement measures to improve the quality of care in our region or in others.
- It is necessary to encourage, extend and improve the monitoring of newborn children at risk in order to identify the restrictive and incapacitating conditions that range from health problems to the specific problems of learning and behavioural disorders.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL

La Declaración del Milenio de las Naciones Unidas, ha comprometido a los líderes mundiales a adquirir obligaciones de largo alcance y a realizar contribuciones que catalicen la consecución de los objetivos, de reducir la mortalidad infantil y mejorar la salud materna. Una de las principales causas de morbi-mortalidad neonatal e infantil es la prematuridad. Cada año nacen en el mundo alrededor de 15 millones de niños prematuros, es decir, aquellos que nacen antes de la semana 37 de gestación.

A pesar de los esfuerzos realizados en el control del embarazo y el parto, la frecuencia de partos prematuros ha aumentado en los últimos años, especialmente los nacimientos de extremadamente prematuros (nacidos antes de la semana 28; Moutquin JM et al. 2003). Así, las tasas de prematuridad se han duplicado en tres décadas en toda Europa (del 4-5 al 8-10 %) (Blencowe et al. 2012). Aunque en la mitad de los casos se desconoce la causa exacta de la prematuridad, se han identificado numerosos factores que aumentan el riesgo de parto prematuro como son: el aumento de edad de las madres, estrés materno, antecedentes de parto prematuro, infecciones, la utilización de las técnicas de reproducción asistida y los embarazos múltiples (Goldenberg et al. 2008).

Además de haber aumentado el número de nacimientos prematuros, la supervivencia de estos niños se ha incrementado espectacularmente, incluso en los grupos de peso y edad gestacional (EG) más bajos (Hack M et al. 1989). Por lo tanto, cada vez son más las consultas de atención primaria en pediatría de niños con antecedentes de prematuridad y muy bajo peso al nacer.

Las mejoras obtenidas en el manejo de los recién nacidos de alto riesgo y fundamentalmente de los prematuros, ha permitido una notable reducción en la mortalidad neonatal y posiblemente también en la incidencia de secuelas neurológicas. Sin embargo, el coste sanitario de su asistencia se ha incrementado (Geitona M et al. 2007).

Por otra parte, el mayor riesgo peri, neo y postnatal global se centra en aquellos niños que han precisado ingreso en la UCIN, concentrándose el mayor riesgo en los RNMBP, que a pesar de constituir sólo un 1-2 % de todos los nacidos, por sus elevadas tasas de mortalidad (15-20 %) y morbilidad específicas (10-20 %), contribuyen en gran manera a elevar las tasas de mortalidad neonatal (50-60 %) e infantil (40-50 %) (Rada et al. 2009).

Los niños prematuros tienen mayor riesgo de complicaciones perinatales debido a su inmadurez anatómica y funcional. Frecuentemente necesitan intervenciones añadidas a las rutinarias de todo parto. Una parte importante de los RNMBP necesitan maniobras de resucitación y con frecuencia pasan un tiempo en la UCIN ya que requieren monitorización y cuidados muy especializados.

En el momento del alta hospitalaria, determinados diagnósticos son de gran trascendencia para el futuro de los RNMBP, por el riesgo que implican de secuelas transitorias o definitivas. En primer lugar, la DBP, puesta en relación con patología respiratoria en los primeros años de vida, y probablemente en etapas posteriores de la vida. En segundo lugar, la Retinopatía de la prematuridad (ROP) y el riesgo de problemas posteriores de visión, desde ceguera total a defectos de refracción. En tercer lugar, la HIV y la LPV.

Por otro lado, un grave problema que afecta la calidad en el cuidado y seguridad de esta población es el alto riesgo de sufrir infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. El prematuro es más susceptible a las infecciones debido a la inmadurez de su sistema inmune, pobre protección de la piel, la necesidad de procedimientos y la exposición a múltiples cuidados. Adicionalmente, la sepsis nosocomial incrementa el riesgo de padecer otras comorbilidades como persistencia del ductus arterioso (PDA), HIV, LPV, enfermedad crónica del pulmón, ECN y ROP. Estas condiciones incrementan la necesidad de intervenciones invasivas que aumentan a su vez el riesgo de presentar sepsis nosocomial. Todo ello hace que la sepsis nosocomial, sea la complicación más frecuente y seria que afecta los resultados, aumenta la mortalidad y duplica la estancia hospitalaria en estos niños.

Los niños prematuros presentan con mayor frecuencia alteraciones del desarrollo neurosensorial que los nacidos a término (SCPE network; www-rheop.ujf-grenoble.fr/scpe2/site_scpe/index.php), así, entre los RNMBP supervivientes, la tasa de discapacidades a largo plazo es del 10-20 %, por lo que se aconseja incluir a todos los niños con peso natal inferior a 1.500 g en programas específicos de seguimiento (Arnaud C et al. 2007, Stoelhorst GM et al. 2003, Platt MI et al. 2007, Ancel PY et al. 2006, Johnson A 1997).

Según los datos de EuroStat de 1998, de los cuatro millones de recién nacidos que anualmente nacen en Europa, alrededor de 10.000 desarrollarán PCI y la mitad de ellos tienen antecedentes de prematuridad (SCPE network; www-rheop.ujf-grenoble.fr/scpe2/site_scpe/index.php). Además, entre las personas con déficit visual grave, el 17 % fueron niños que pesaron al nacer menos de 1.500 g. Con respecto al cociente intelectual, la gran mayoría de los RNMBP tienen un cociente dentro de la normalidad, sin embargo, se observa una leve desviación a la baja al comparar la distribución de los cocientes de desarrollo e intelectual de estos niños con los nacidos a término.

Recientemente, se ha comprobado que sí bien han disminuido las secuelas graves, los niños que han nacido prematuramente presentan una mortalidad mayor en las distintas edades pediátricas, alcanzan menor nivel educativo, menores tasas de fertilidad y tienen hijos prematuros con mayor frecuencia (Johnson A et al. 2003, Hack N et al. 2007). Estos datos reflejan que la prematuridad tiene gran repercusión sobre el concepto global de salud y calidad de vida (Saigal S et al. 2006).

En nuestro medio, hay pocos estudios de base poblacional que analicen la morbi-mortalidad a largo plazo de los RNMBP, existiendo un gran interés en conocer la «patología de la supervivencia». Es así como se han desarrollado varias iniciativas, dirigidas a la recogida de datos de esta población. En este sentido destaca la contribución de las redes neonatales de Estados Unidos, Canadá, Australia, Nueva Zelanda, la Comunidad Europea (CE) y Japón, que han proporcionado información valiosa para las UCINs, reforzando la evaluación comparativa entre regiones y países, y ha permitido a diferentes grupos y redes diseñar estrategias de intervención y políticas de salud pública, para mejorar la calidad de la atención de estos pacientes.

En el periodo 2009-2011 la Dirección General de Salud de la CE (DG SANCO), financió el proyecto «Sistema europeo de información para el seguimiento a corto y largo plazo de la morbilidad para mejorar la calidad de la atención y la seguridad de los pacientes RNMBP» (EuroNeoStat I; CE 2005/16), que registró los resultados y los indicadores de la morbilidad y la mortalidad de 200 UCIN en 23 países europeos. Y actualmente el proyecto EuroNeoStat II (SANCO 2008/1311) trabaja en el desarrollo de una serie de indicadores y medidas para prevenir los eventos adversos y los riesgos potenciales que afectan a los RNMBP.

En España, la Sociedad Española de Neonatología (SEN; www.se-neonatal.es), aglutina desde el año 2002 la información de los RNMBP de un gran número de UCIN para examinar la morbilidad, mortalidad y el neurodesarrollo; información utilizada para «benchmarking» y programas de mejora clínica.

Otra iniciativa ha sido la creación de Grupos de Estudios Neonatales regionales con cobertura poblacional, como el Grupo de Estudios Neonatales Vasco-Navarro (GEN-VN) en el que participan todas las unidades neonatales del País Vasco y Navarra. El objetivo de este grupo es conocer y contrastar la calidad de la asistencia neonatal en los RNMBP, promover la investigación epidemiológica perinatal y ayudar a las unidades neonatales a identificar problemas para mejorar su práctica asistencial y los resultados de la misma (Rada et al. 2009).

Por otro lado, a pesar de la multitud de estudios sobre los RNMBP, todavía se desconoce la tasa real de discapacidad neurosensorial y su repercusión en la calidad de vida, debido a la ausencia de unificación de criterios y la dificultad que entraña el seguimiento a largo plazo de estos niños. Sin embargo, en 1994 la National Perinatal Epidemiology Unit y la Oxford Regional Health Authority de Gran Bretaña,

indicaron la importancia de los estudios de seguimiento a largo plazo en RNMBP, sugiriendo para ello un protocolo mínimo de datos que debieran ser recopilados. A su vez, establecieron unas definiciones estandarizadas de discapacidad severa a los dos años de edad corregida, con la idea de unificar los criterios para permitir conocer la tasa real de daño neurosensorial y comparar los resultados de las distintas unidades. En las unidades registradas en este estudio se registran dichos estándares en las historias de seguimiento, utilizando las definiciones de discapacidad neurosensorial recomendadas.

Es claro que la prematuridad debería ser una prioridad sanitaria por su prevalencia y graves consecuencias individuales, familiares y sociales. Estos niños precisan estancias prolongadas en las unidades de cuidados intensivos y con frecuencia requieren re-hospitalizaciones y múltiples intervenciones preventivas, terapéuticas y rehabilitadoras, que drenan los limitados recursos sanitarios disponibles (Geitona M et al. 2007).

Ninguna pareja está preparada para tener un hijo que nazca prematuramente, y si se produce, sin duda afecta a las relaciones entre los padres y la de estos con el hijo; no sólo durante el ingreso hospitalario sino durante gran parte de su infancia. La incertidumbre sobre su evolución es grande y condiciona en ocasiones actitudes que dificultan la plena aceptación del hijo.

Todo lo indicado, parece señalar la trascendencia de los estudios de base poblacional sobre niños/as nacidos prematuramente en nuestra CCAA, y muy especialmente en los más inmaduros y de menor peso natal.

2. OBJETIVOS

Se pretenden alcanzar los siguientes objetivos:

• *Objetivo principal:*

Estudiar los factores determinantes y protectores relacionados con la prematuridad, así como la variabilidad de la práctica clínica en las unidades peri-y neonatales de la CCAA, en relación con los resultados de la asistencia en los RNMBP.

• *Objetivos secundarios:*

1. Realizar una aproximación de los factores determinantes de buen resultado a corto y medio plazo de la asistencia a los recién nacidos muy inmaduros.
2. Analizar los factores causales de los partos prematuros.
3. Establecer la incidencia de RNMBP y menores de 32 semanas en nuestro medio.
4. Describir la variabilidad de presentación del parto prematuro y su relación con la carga de morbilidad generada en los distintos centros hospitalarios que atienden partos en la CAPV.
5. Estudiar la variabilidad de los resultados asistenciales en los RNMBP asistidos en los hospitales de Osakidetza, en función de los factores de riesgo perinatales e intervenciones neonatales.
6. Comparar la calidad de la asistencia perinatal prestada a los RNMBP en la red asistencial con la del conjunto de unidades españolas y de otros países europeos.
7. Valorar los resultados del seguimiento del desarrollo neurosensorial a los dos años de los RNMBP.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. REVISIÓN SOBRE CAUSAS DE LA PREMATURIDAD

Se realizó una revisión sistemática de la información existente en la literatura científica en los últimos 11 años, con el fin de realizar una síntesis de la información disponible sobre las causas más frecuentes de parto prematuro.

Esta revisión comprendió los siguientes pasos:

- Búsqueda bibliográfica en las bases de datos MEDLINE, EMBASE y UP TO DATE. La definición de las estrategias de búsqueda fue la considerada la más apropiada por el grupo investigador.
- Análisis y selección de los estudios: se analizó el título y los resúmenes de los estudios encontrados, y se seleccionaron los estudios considerados de interés que pudieran aportar alguna evidencia sobre el tema.
- Obtención de documentos originales.
- Lectura crítica de los mismos.
- Síntesis de la información.
- Elaboración de resumen de la evidencia.

3.1.1. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda automatizada con las palabras claves «causes of preterm Birth» en Ovid MEDLINE(R) Daily Update June 15, 2011, Ovid: Embase 1988 to 2011 Week 23, Up To Date.

3.1.2. Criterios de inclusión y exclusión

Estudios en inglés y español publicados en revistas médicas y científicas de calidad contrastada, con rigor científico que recogieran información sobre los factores causales de la prematuridad publicados en los últimos once años.

3.1.3. Identificación y selección de artículos

La selección de los artículos se realizó mediante la lectura crítica de:

- Títulos.
- Resúmenes.
- Texto completo.

Todas las referencias de todas las publicaciones se introdujeron en un gestor de referencias bibliográficas (Reference Manager 12).

3.2. REVISIÓN SOBRE EFICIENCIA DE LOS PROGRAMAS DE PREVENCIÓN DE LA PREMATURIDAD

3.2.1. Objetivo de la revisión

El objetivo de esta revisión sistemática fue localizar y sintetizar la evidencia científica existente que permitan evaluar la efectividad de los distintos programas de manejo de la prevención del parto prematuro.

Pregunta a responder: ¿existen medidas eficaces, eficientes y seguras para prevenir el parto prematuro?

Población	Intervención/Comparación	Resultados
Mujeres embarazadas.	Programas de prevención de parto prematuro.	Reducción del riesgo de parto prematuro.
Tipo de estudio: Revisiones, revisión sistemática y meta-análisis.		

3.2.2. Metodología de la búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica se ha realizado en base a la pregunta clínica, a partir de la literatura científica publicada en los últimos 11 años.

3.2.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda utilizada

a) Fuentes de información

- Embase 1980 to 2011 Week 32.
- Ovid MEDLINE(R) 1948 to August Week 2 2011.
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations August 17, 2011.
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update August 17, 2011.
- EBM Reviews-ACP Journal Club 1991 to July 2011.
- EBM Reviews-Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to August 2011.
- EBM Reviews-Database of Abstracts of Reviews of Effects 3rd Quarter 2011.

b) Estrategia de búsqueda utilizada

Una vez elaborada la pregunta, decidido el tipo de estudios más adecuado para responderla y seleccionadas los recursos de información donde buscar, se ha planteado la siguiente estrategia de búsqueda:

- («Prematurity» OR «Premature labor»).
- («Prevention OR Prevention study»).

3.2.4. Criterios de inclusión y exclusión de los estudios

Se han recuperado revisiones, revisiones sistemáticas y meta-análisis escritos en inglés, o castellano, publicados durante los últimos 11 años (2001-2011) en revistas científicas de calidad y de rigor científico contrastado, y documentos (guías de práctica clínica, estándares, informes,...) publicados por sociedades profesionales, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, así como otras agencias gubernamentales y entidades científicas, que proporcionen evidencia sobre el tema en cuestión.

3.2.5. Análisis, selección y clasificación de los estudios

Tras una selección preliminar de artículos, se optimizó la estrategia de búsqueda revisando los títulos de las publicaciones susceptibles de interés; tras una revisión de los abstracts, finalmente dos evaluadores realizaron una evaluación crítica exhaustiva de los artículos completos.

3.2.6. Elaboración de tablas de evidencia

Tras localizar y clasificar los estudios y documentos, se generó una tabla de evidencia que recoge los estudios más relevantes basándose en la evaluación realizada en las fases anteriores. Esta tabla recoge de manera resumida las informaciones más relevantes de cada estudio.

3.3. EXPLOTACIÓN DE LA BASE DE DATOS DEL GEN-VN

3.3.1. Pacientes y métodos

a) *Diseño del estudio*

Estudio descriptivo observacional de una cohorte histórica de RNMBP asistidos durante un periodo de ocho años comprendido entre 2001 y 2008, en los cinco hospitales de la CAPV y la Comunidad Foral de Navarra con Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal (Hospitales Universitarios de Cruces y Basurto en Bizkaia, Hospital Universitario de Donostia en Gipuzkoa, Hospital Universitario de Txagorritxu en Araba/Álava y el Hospital Materno Infantil, Complejo Hospitalario de Navarra).

b) *Población estudiada*

La recogida de datos se basó en la identificación de todos los nacidos con menos de 1.500 g ingresados desde enero del 2001 hasta diciembre del 2008, antes de cumplir 28 días de vida, y su seguimiento hasta el alta hospitalaria o fallecimiento. Se recogieron un total de 37 variables incluidas en la base de datos de EuroNeoNet (European Neonatal Network <http://www.euroneonet.eu>), que se refieren a factores perinatales de riesgo y protectores, características demográficas, días de ingreso, intervenciones, morbilidades y mortalidad. En la base de datos mecanizada, se incluyeron los datos de 1.922 niños con esas características, excluyéndose cinco casos por no conocerse su estado al alta o peso al nacimiento y por ingreso posterior al día 28 de vida.

c) *Mecanización de datos*

Una vez recogidos los datos en cada hospital, fueron validados, completados y mecanizados en una base de datos en Access 97, especialmente diseñada para tal fin. Posteriormente, los datos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS 18.0 para Windows.

d) *Análisis estadístico*

Para el análisis descriptivo, se usaron los estadísticos más apropiados a la naturaleza y escala de medición de cada variable, frecuencias relativas para variables cualitativas con el intervalo de confianza (IC) del 95 % y mediana y los cuartiles (H1; H3) para variables cuantitativas continuas.

Para la comparación de variables cuantitativas independientes se utilizó el análisis de la varianza cuando se confirmó homogeneidad de varianzas y normalidad, de lo contrario se realizaron pruebas no paramétricas (Kruskall-Wallis). Para las variables cualitativas se realizó la prueba de chi-cuadrado. Se consideró una probabilidad de error menor del 5 % como indicativa de significación estadística.

e) *Estandarización por edad gestacional*

Para la comparación de diferentes variables resultado entre los cinco hospitales participantes se ha realizado una estandarización por EG siguiendo el método indirecto con el que se calculó la Razón de Mortalidad Estandarizado (SMR) con su IC al 95 %. Como población de referencia se ha utilizado los datos recogidos por EuroNeoNet entre los años 2006 y 2008, ambos incluidos.

3.3.2. Definiciones de mortalidad

Las tasas de mortalidad fueron definidas de acuerdo con las recomendaciones del proyecto Peristat (Zeitlin J et al. 2003):

- Mortalidad neonatal inmediata: mortalidad en neonatos de menos de 24 h de vida cada 1.000 nacidos vivos.
- Mortalidad neonatal precoz: mortalidad en neonatos de 1 a 6 días de vida cada 1.000 nacidos vivos.
- Mortalidad neonatal tardía: mortalidad en neonatos de 7 a 27 días de vida cada 1.000 nacidos vivos.
- Mortalidad neonatal total: proporción de defunciones de neonatos menores de 28 días de vida cada 1.000 nacidos vivos.

3.4. EXPLOTACIÓN BASE DE DATOS DE SEGUIMIENTO DE RECIÉN NACIDOS DE MUY BAJO PESO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO CRUCES

a) *Diseño del estudio*

Se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo de una cohorte de 719 recién nacidos con peso inferior a 1.500 g que habían ingresado en la Unidad Neonatal del Hospital Universitario Cruces entre Enero de 1994 y Diciembre de 2005; que sobrevivieron al periodo neonatal, habiendo sido controlados posteriormente en consultas externas hasta los dos o cuatro años de vida.

La recogida de los datos se realizó mediante la revisión de las historias clínicas y los datos obtenidos del seguimiento de RNMBP mediante el registro recomendado por EAPM (European Association of Perinatal Medicine Working Party on Perinatal Audit & Evaluation) en 1996.

b) *Programa de seguimiento*

El programa de seguimiento consta de revisiones sucesivas en consultas externas de neonatología, desde el mes de vida posnatal hasta los cuatro años de edad, con una periodicidad trimestral el primer año, semestral el segundo y anual a los tres y cuatro años de vida. Sin embargo, es preciso remarcar que la sistematización en la recogida de los datos obtenidos a los cuatro años solo se realiza desde el año 2001.

En las visitas de seguimiento se realizaba una valoración antropométrica [peso, talla y perímetro cefálico (PC)] y un examen físico completo. La evaluación del crecimiento somatométrico se realizó utilizando las tablas de crecimiento de la Fundación Orbegozo (Sobradillo B et al. 2004). Se consideraron patológicos los valores somatométricos que se encontraban por debajo del percentil 3 (P3).

La valoración neurológica se realizó mediante la exploración neurológica, el test de Denver (Brightwell DR et al. 1973) y la evaluación en torno al año de vida por un neuropediatra. Se realizó evaluación ecográfica cerebral seriada a todos los ingresados con una periodicidad variable en función de los hallazgos clínicos, así como, estudios radiológicos añadidos en caso de ser preciso durante el seguimiento. Como definición de PCI se tomó la acordada en la reunión de consenso internacional de 1990, «Término que engloba un grupo de alteraciones del desarrollo del movimiento y postura, no progresivas, pero frecuentemente variables, secundarias a lesiones o anomalías del cerebro que se producen en el cerebro inmaduro o en desarrollo».

También se evaluaron la función visual mediante la revisión oftalmológica y auditiva, mediante la exploración clínica y la realización de potenciales evocados auditivos (PEAT).

Se exploró el fondo de ojo por primera vez a las 4-6 semanas de vida, con controles posteriores según la presencia o ausencia de ROP y su gravedad; a los tres años de edad se realizó un control para detec-

tar la presencia de defectos de la agudeza visual y de refracción. Se consideró ceguera como la sola respuesta a la luz o la ceguera total.

Con respecto a la función auditiva, se practicaron PEAT considerando 35 dB como umbral de audición normal. Se consideró sordera profunda la audición deteriorada no corregida incluso con ayuda auditiva.

Desde el año 2002, se realiza una evaluación por parte del psicólogo a todos los pacientes a los dos años de edad corregida mediante la escala Bayley II de Desarrollo Infantil (Bayley N. 1993). Este instrumento evalúa el Índice de Desarrollo Mental (IDM) que engloba el desarrollo cognitivo y la capacidad de comunicación; el Índice de Desarrollo Psicomotor (IDP), que mide los movimientos finos y groseros, así como el grado de coordinación corporal; y, finalmente, la Escala Conductual, que analiza la naturaleza de las orientaciones sociales y objetivos del niño hacia el entorno, que hasta el momento no se practica en la unidad neonatal del Hospital Universitario Cruces. Para este trabajo hemos considerado el IDP y el IDM. Los resultados obtenidos para el IDP y el IDM se clasificaron como normal aquellos que presentaron una puntuación entre 100-85, como secuela leve si la puntuación obtenida era entre 84-70, como secuela moderada si la puntuación obtenida era entre 55 y 69 ($< 2DE$) y secuela grave si la puntuación era menor de 55 ($< 3DE$).

c) *Análisis estadístico*

Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS 19.0. Se realizó un análisis estadístico descriptivo utilizando para la comparación de variables cualitativas la prueba chi-cuadrado (χ^2) o test de Fisher cuando era preciso; así como, el test de T de Student o U-Mann Whitney, en el caso de las variables continuas. Por último, se realizó una regresión logística multivariante, tanto con las variables perinatales, como con las variables de morbilidad intrahospitalaria. En el contraste de hipótesis y comparación de medias se utilizó un nivel de significación estadística de $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1. FACTORES CAUSALES DE PARTO PREMATURO

Para identificar los factores causales de parto prematuro se planteó una búsqueda bibliográfica que dio como resultado la obtención de un total de 1.933 referencias de las cuales se seleccionaron un total de 80 estudios considerados prioritarios por su aportación científica sobre el tema.

Se hizo una clasificación de los estudios como se detalla a continuación:

- Factores maternos:
 - Factores demográficos:
 - Raza y etnia.
 - Edad de la madre.
 - Estado marital.
 - Factores socioeconómicos y estilos de vida:
 - Factores socioeconómicos.
 - Estado nutricional.
 - Uso de sustancias.
 - Estrés y factores psicosociales.
 - Características del embarazo:
 - Infección.
 - Infección periodontal.
 - Sangrado vaginal.
 - Volumen líquido amniótico.
 - Patologías maternas.
 - Historia Obstétrica:
 - Gestaciones previas.
 - Reproducción asistida.
- Factores paternos.
- Factores genéticos.
- Polución.
- Factores fetales:
 - Gestación múltiple.
 - Sexo.
 - Anomalías congénitas.

4.1.1. Factores maternos

a) Factores demográficos

- *Raza y etnia*: en Estados Unidos y Reino Unido, las tasas de parto prematuro en mujeres Afro-Americanas y Afro-Caribeñas se encuentran entre el 16-18 % comparado con el 5-9 % de las mujeres blancas. Las mujeres negras son de tres a cuatro veces más propensas a tener niños clasificados como

muy prematuros que las mujeres de otros grupos raciales o étnicos (Goldenberg RL et al. 1996; Fiscella K, 1996).

- *Edad de la madre*: las tasas de prematuridad son más elevadas en adolescentes y en mujeres mayores de 35 años (Berkowitz GS et al. 1993); sin embargo, no existe evidencia de si la edad de la madre es un factor de riesgo directo o es un marcador de riesgo que ejerce su influencia a través de su asociación con factores de confusión dependientes de la edad de la madre (Newburn-Cook CV et al. 2005).
- *Estado marital*: la mayoría (Blondel B et al. 1988; Golding J et al. 1986; Evans MA et al. 2000), pero no todos los estudios (Wildschut HI et al. 1997) describen que las mujeres solteras presentan tasas más elevadas de parto prematuro que las mujeres casadas. Este incremento del riesgo permanece después de controlar factores relacionados como la edad, raza, etnia y estatus socioeconómico (Blondel B et al. 1988, Golding J et al. 1986; Pickering RM et al. 1991). Además, en el caso de las mujeres que conviven con el padre del niño, las tasas de prematuridad son intermedias entre las de mujeres casadas y mujeres solteras (Blondel B et al. 1988; MacDonald LD et al. 1992; Zeitlin JA et al. 2002), aunque la ausencia de matrimonio o convivencia parece no tener efecto sobre el riesgo de parto prematuro en países donde los nacimientos fuera del matrimonio son habituales (Zeitlin JA et al. 2002). No está claro si existen factores biológicos que correlacionan el estrés que conduce a estas diferencias o si son debidos simplemente a factores de confusión socioeconómicos.

b) Factores socioeconómicos y estilos de vida

- *Factores socioeconómicos*: el estatus socioeconómico generalmente es definido en función de la educación, ocupación e ingresos familiares. Muchos estudios han descrito que hay un aumento del riesgo de parto prematuro en mujeres de bajo estatus socioeconómico (Kaufman JS et al. 2003; Ancel PY et al. 1999; Smith LK et al. 2007). Estudios de pequeño tamaño realizados en el Reino Unido encontraron resultados contradictorios sobre la evidencia de que variaciones socio-económicas influyan en el parto prematuro (Aszkenasy M et al. 2000; Aveyard P et al. 2002); sin embargo, un estudio neozelandés y otro inglés de escala nacional, han demostrado que históricamente existen diferencias socioeconómicas en los partos prematuros, pero que éstas han disminuido con el aumento reciente de la incidencia del parto prematuro dentro de grupos de mujeres con mayores ingresos (Craig ED et al. 2002; Smith LK et al. 2007).
- *Estado nutricional*: un índice de masa corporal pre-embarazo bajo se asocia con un alto riesgo de parto prematuro espontáneo mientras que la obesidad puede ser un factor protector (Hendler I et al. 2005). El porcentaje de parto prematuro es mayor en el caso de mujeres con bajas concentraciones en suero de hierro, folato o zinc que el de mujeres que tienen concentraciones dentro de los rangos de normalidad (Tamura T et al. 1992; Scholl TO et al. 2005). Un consumo bajo de vitaminas y minerales se cree que puede asociarse con una disminución del flujo sanguíneo y un aumento de las infecciones maternas (Neggers Y et al. 2003; Goldenberg RL et al. 2003) En el caso de mujeres obesas, se producen mayor número de casos de anomalías congénitas y éstos niños tienen más probabilidades de ser prematuros (Goldenberg RL et al. 1996). Por otro lado, patologías como diabetes o pre-eclampsia, en las que por motivos maternos existe la indicación de finalizar el embarazo, se da principalmente en mujeres obesas.
- *Uso de sustancias*: el consumo elevado de alcohol se asocia con parto prematuro (Albertsen K et al. 2004), pero ni el consumo leve ni el moderado se consideran, en general, como un factor de riesgo de la prematuridad.

El tabaco aumenta el riesgo de parto prematuro multiplicándolo casi por dos después de ajustarlo por otros factores (Andres RL et al. 2000; Cnattingius S et al. 2004; Burguet A et al. 2004).

Muchos de los efectos adversos perinatales que se han atribuido normalmente a la cocaína pueden ser causados por múltiples factores de confusión; solamente es estadísticamente significativo el riesgo de desprendimiento de placenta y la rotura de membranas (Addis A et al. 2001).

- *Estrés y factores psicosociales*: después de ajustar por factores socio demográficos, médicos y de comportamiento, las embarazadas con altos niveles de estrés psicológico o social presentan un riesgo casi dos veces mayor de parto prematuro que las madres sin estrés (Copper RL et al. 1996; Lobel M et al. 1992). Además, la exposición de manera objetiva a condiciones estresantes se asocia también con parto prematuro (Farley TA et al. 2006). Se piensa que la hormona liberadora de la corticotropina podría jugar un papel en el parto prematuro en los casos de estrés psicológico o social; por otro lado, las mujeres expuestas a condiciones de estrés presentan concentraciones séricas de marcadores antiinflamatorios elevadas (Wadhwa PD et al. 2001; Challis JR et al. 2001).

Varios estudios sugieren que la depresión multiplica por casi dos veces el riesgo de parto prematuro (Orr ST et al. 1995), aunque dicha asociación puede deberse a que la depresión se asocia con un aumento del consumo de tabaco, drogas y alcohol, por lo que la relación entre depresión y parto prematuro podría estar mediada por estos factores (Schoenborn CA et al. 1993).

c) Características del embarazo

- *Infección*: estudios microbiológicos sugieren que las infecciones intrauterinas podrían explicar entre el 25-40 % de los parto prematuros (Goldenberg RL et al. 2000), sin embargo, estos porcentajes serían una estimación mínima debido a la dificultad en la detección de la infección intrauterina por las técnicas de cultivo convencionales (Relman DA et al. 1990). Aunque se han identificado muchos microorganismos en la cavidad amniótica, los más frecuentes *Mycoplasma spp* y especialmente *U urealyticum* (Watts DH et al. 1992; Gibbs RS et al. 1992; Romero R et al. 1989). Muchos estudios han sugerido una asociación entre el parto prematuro y la infección del tracto genitourinario además de la bacteriuria asintomática, incluido el *Streptococo* del grupo B, *Chlamydia tracomatis* y *Trichomonas vaginalis*. Sin embargo, existe controversia sobre esta asociación causal (Valkenburg-van den Berg AW et al. 2009; Goldenberg RL et al. 1997; Cotch MF et al. 1997; Sweet RL et al. 1987; Donders GG et al. 1993).
- *Infección periodontal*: desde 1996, una serie de estudios han investigado la posible relación entre la periodontitis y la prematuridad. Sin embargo, los resultados han sido controvertidos. La mayoría de los estudios de intervención que se han realizado apoyan la hipótesis de que existe una relación causal entre periodontitis y resultados adversos del embarazo; solamente un estudio realizado por Michalowicz con alta calidad metodológica obtuvo resultados negativos, lo que cuestiona las conclusiones de los resultados anteriores (Agueda A et al. 2008; Michalowicz BS et al. 2006) Esta asociación entre periodontitis y parto prematuro no implica causalidad, ya que pueden darse mecanismos subyacentes que causen predisposición a ambas condiciones.
- *Sangrado vaginal*: el sangrado vaginal que se produce debido al desprendimiento de placenta o placenta previa se asocia con un riesgo muy alto de parto prematuro, pero las hemorragias que se producen durante el primero y segundo trimestre de gestación que no se deben al desprendimiento de placenta o placenta previa también se asocian con un parto prematuro posterior (Krupa FG et al. 2006).
- *Volumen líquido amniótico*: volúmenes extremos de líquido amniótico (polihidroamnios u oligohidroamnios) aumenta de 1,8 a 4,4 veces el riesgo de parto prematuro (Zhang L et al. 2009).
- *Patologías maternas*: la diabetes crónica y gestacional aumenta entre un 30 % y 90 % el riesgo de parto prematuro y la hipertensión crónica puede aumentarlo aproximadamente al doble (Graham J et al. 2007; Ray JG et al. 2001; Rosenberg TJ et al. 2005). Otras patologías como asma o afectaciones del ti-

roides también se asocian con un aumento del riesgo de parto prematuro. Un estudio prospectivo que evaluó mujeres eutiroideas con anticuerpos antitiroideos, describía una tasa de prematuridad del doble comparada con las tasas de parto prematuro en mujeres sanas (Glinioer D et al. 1994).

d) *Historia obstétrica*

- *Gestaciones previas*: mujeres con antecedentes de partos prematuros tienen un riesgo 2,5 veces mayor de que vuelvan a tener parto prematuro en embarazos posteriores (Mercer BM et al. 1999). El riesgo de tener otro parto prematuro es inversamente proporcional a la EG del parto prematuro previo. El mecanismo por el que se produce una repetición no siempre está claro, las infecciones intrauterinas persistentes o recurrentes explicarían algunos casos repetitivos de nacimientos prematuros (Goldenberg RL et al. 2006; Ananth CV et al. 2006). Por otro lado, trastornos subyacentes que causan nacimientos prematuros, como la diabetes, hipertensión u obesidad, con frecuencia persisten entre los embarazos.

El tiempo transcurrido entre embarazos también contribuye a la recurrencia de nacimientos prematuros, disminuyendo el riesgo a medida que aumenta el intervalo, de forma que a partir de un intervalo de 18 meses entre embarazos el riesgo de parto prematuro es bajo (Hsieh TT et al. 2005; Krymko H et al. 2004).

Un estudio sueco realizado con más de 600.000 mujeres que habían tenido abortos involuntarios previos, presentaron un mayor riesgo de ruptura prematura de membranas; esta asociación era más fuerte en los casos de que el parto fuera anterior a la semana 32 de gestación (Buchmayer SM et al. 2004). Asimismo, diferentes estudios realizados en Europa y EEUU han asociado la amenaza de aborto en el primer trimestre y el aborto inducido con parto muy prematuro (<33 semanas) (Weiss JL et al. 2004; Moreau C et al. 2005; Ancel PY et al. 2004). La fuerza de la asociación aumentó al disminuir la EG y dicha asociación fue similar entre países con diferentes tasas de aborto inducido.

- *Reproducción asistida*: la fertilización in vitro de embriones únicos presenta un aumento significativo de riesgo de parto prematuro (RR 1,84, 95 % IC 1,54-2,21) en comparación con embarazos de fetos únicos espontáneos después de controlar otros factores como la edad materna, raza, estado marital, lugar de nacimiento etc. (McDonald SD et al. 2009).

4.1.2. Factores paternos

Una revisión sistemática sobre los factores paternos y los resultados al nacer observaron ciertas asociaciones positivas y negativas. Las edades paternas extremas (<20 y >40 años) podrían estar relacionadas con el bajo peso al nacer pero no se encontraron asociaciones consistentes con parto prematuro. Un bajo nivel de educación paterno se asoció con parto prematuro aunque serían necesarios nuevos estudios para confirmar estos datos. La exposición laboral paterna a sustancias químicas pueden contribuir provocando un efecto sobre los resultados del nacimiento de dos maneras: la exposición paterna lleva a la exposición materna y se produce el efecto o bien, la exposición paterna provoca una alteración en la línea celular germinal que, a su vez, produce una mayor infertilidad o una anomalía en la concepción. El plomo, la dioxina o los solventes orgánicos son los tóxicos más estudiados. Una elevada y prolongada exposición al plomo o a solventes orgánicos pueden asociarse con un mayor incremento del riesgo de nacimientos de bajo peso y con partos prematuros; sin embargo, se clasificó la exposición sobre la base de interrogatorios, de bases de datos y de las horas de exposición esperadas, por lo que podrían darse sesgos de clasificación o de selección (Shah PS et al. 2010).

4.1.3. Factores genéticos

Estudios recientes han identificado una serie de marcadores genéticos que podrían ser predictores de parto prematuro. Se ha relacionado que la madre sea portadora de un alelo del factor de necrosis tumoral

alfa (TNF α) con la vaginosis bacteriana (Macones GA et al. 2004). De forma similar, mujeres portadoras de un polimorfismo en el gen que codifica para la Interleukina-6 (IL-6) no presentan mayor riesgo de parto prematuro (Engel SA et al. 2005), sin embargo, mujeres de raza negra portadoras de este alelo de la IL-6 con vaginosis bacteriana tenían un riesgo dos veces mayor de parto prematuro que aquellas portadoras del alelo para IL-6 pero sin infección. Un estudio realizado por Hui-Ju Tsai describe un aumento del riesgo de parto prematuro en mujeres fumadoras y ciertos polimorfismos de los genes CYP1A1 y GSTT1 que codifican para enzimas involucradas en la desintoxicación de hidrocarburos aromáticos (Tsai HJ et al. 2008).

4.1.4. Polución

Durante la última década un gran número de estudios han investigado los posibles efectos adversos de la contaminación del aire en los resultados del parto. Sin embargo, todavía no hay suficientes estudios para poder hacer una inferencia de causalidad entre la contaminación ambiental y el parto prematuro (Bonzini M et al. 2010).

4.1.5. Factores fetales

- *Gestación múltiple*: el embarazo múltiple es un riesgo de parto prematuro y supone aproximadamente el 10 % de los casos de prematuridad (Moutquin JM, 2003). Cerca del 60 % de los gemelos tienen un parto prematuro y el 40 % tendrá parto espontáneo o rotura de membranas antes de la semana 37 de gestación. Se cree que el mecanismo causal de la prematuridad en los casos de embarazo múltiple es la sobre distensión uterina que lleva a que se produzcan contracciones y la rotura de membranas (Romero R et al. 2006).
- *Sexo*: dentro de los nacimientos prematuros hay un porcentaje mayor del sexo masculino. Un estudio que midió la asociación entre el sexo y parto prematuro dio como resultado que había más niños que niñas (OR 1,09-1,24) dentro de los nacimientos prematuros y de los muy prematuros, incluyendo los casos de fertilización in vitro (Zeitlin J et al. 2002). Esta asociación era mayor en el caso de partos prematuros espontáneos (OR 1,17-1,48).
- *Anomalías congénitas*: las anomalías congénitas son una de las principales causas de mortalidad infantil y de parto prematuro. Las anomalías congénitas aumentan el riesgo de parto prematuro y dicho riesgo se incrementa en el caso de embarazos con múltiples malformaciones congénitas sin una causa conocida de aberraciones cromosómicas (Purisch SE et al. 2008; Dolan SM et al. 2007).

4.2. PREVENCIÓN DE LA PREMATURIDAD

4.2.1. Resultados de la búsqueda sobre prevención de la prematuridad

En el presente trabajo se realizó una revisión sistemática de los diez últimos años para sintetizar la evidencia sobre intervenciones dirigidas a la prevención de la prematuridad.

Tras una búsqueda preliminar, que sirvió para optimizar la estrategia de búsqueda se revisaron los títulos de 400 publicaciones susceptibles de interés, seleccionándose 104 revisiones que podrían ser de interés. Tras una revisión de los abstracts, finalmente se seleccionaron 62 artículos de los que se realizó una lectura crítica exhaustiva por dos evaluadores.

Se excluyeron aquellas revisiones sistemáticas o meta-análisis en los que el tratamiento antibiótico era específico para un solo patógeno. Se seleccionaron un total de 29 revisiones que aparecen resumidas en la tabla de evidencia.

La mayoría de las revisiones sistemáticas identificadas (60 %) fueron dirigidas a intervenciones preventivas que planteaban determinar el efecto de programas para dejar de fumar (64 Ensayos Clíni-

cos, EC), espacio temporal entre nacimientos (67 estudios), reposo en cama (1 EC) y actuaciones sobre la dieta como el asesoramiento sobre la ingesta de proteínas (23 EC), los suplementos con antioxidantes y vitaminas (9 EC), aceite marino (6 EC), magnesio (7 EC), zinc (17 EC) o ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados (AGCLPI) (2 EC). Otras intervenciones preventivas estaban dirigidas hacia la evaluación del efecto del tratamiento y prevención de la enfermedad periodontal (12 estudios), la administración de agentes progestágenos (7 EC, 6 meta-análisis y 3 guías clínicas), la efectividad y seguridad del cerclaje profiláctico (10 EC). Cuatro meta-análisis dirigidos a intervenciones preventivas se centraron en los programas sobre prevención y tratamiento de las infecciones en mujeres embarazadas (25 EC).

El resto de las revisiones sistemáticas (40 %) evaluaron el efecto de intervenciones en mujeres sintomáticas de parto prematuro como, la valoración de la efectividad del tratamiento de infecciones (23 EC) y la efectividad de tratamientos tocolíticos. Estos últimos se agruparon en dos bloques, los dirigidos a la inhibición del parto prematuro entre los que se encuentran : hidratación (2 EC), betamiméticos (17 EC), bloqueadores de los canales de calcio (26 EC), antagonistas de los receptores de oxitocina (6 EC), donadores del óxido nítrico (5 EC); y aquellos utilizados como tratamiento de mantenimiento después de amenaza de parto prematuro como: betamiméticos (11 EC), inhibidores de la ciclooxigenasa (13 EC), sulfato de magnesio (4 EC) y los agentes progestágenos (4 EC).

Referencia	Estudio	Población	Intervención	Comparación	Resultados	Conclusiones
Cita abreviada Conde-Agudelo A, 2006 (Jama)	Objetivos Examinar la asociación entre el espacio temporal entre nacimientos y el riesgo relativo de acontecimientos adversos perinatales. Diseño Meta-análisis de estudios observacionales. Periodo de búsqueda 1966 a 2006	Población Se incluyeron 67 artículos.	Intervención	Comparación	Magnitud del efecto Aumento de riesgo de parto prematuro cuando el periodo entre embarazos menor de 6 meses (RR = 1,40 95 % CI: 1,24-1,58).	Conclusiones Periodos entre embarazos inferiores a 18 meses y superiores a 59 meses se asocian de manera significativa con efectos perinatales adversos.
Cita abreviada Lumley J, 2004 (Cochrane)	Objetivos Medir el efecto de programas para dejar de fumar durante el embarazo en la salud del feto, el niño, la madre y la familia. Diseño 64 EC (28.431 mujeres embarazadas). Periodo de búsqueda 2003	Población Ensayos clínicos que median dejar de fumar y resultados perinatales.	Intervención Programas dirigidos a dejar de fumar durante el embarazo.	Comparación Práctica habitual.	Magnitud del efecto Reducción significativa del bajo peso al nacimiento (RR 0,81; IC 0,70-0,94) y del parto prematuro (RR 0,84; IC 0,72-0,98).	Conclusiones Los programas para dejar de fumar durante el embarazo reducen la proporción de muertes que continúan fumando, el bajo peso al nacimiento y el parto prematuro por lo que deberían implementarse en los centros de cuidados maternos.
Cita abreviada Kramer MS, 2003 (Cochrane)	Objetivos Medir el efecto de aconsejar el aumento o reducción de la ingesta de proteína durante el embarazo en la ingesta energética y de proteína, la EG, y otras variables resultado del embarazo. Diseño 23 EC (5.784 mujeres). Periodo de búsqueda 2003	Población EC que aconsejaban dietas de aumento o reducción de energía o de ingesta de proteína durante el embarazo. EC de suplementos balanceados de energía/proteína. EC de suplementos de alto contenido proteico o proteína isocalórica.	Intervención Consejos de nutrición, restricciones de energía, suplementos balanceados energía/proteína, suplementos con alto contenido proteico y suplementos con proteínas isocalóricas.		Magnitud del efecto No había diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de parto prematuro entre los grupos con diferentes estrategias nutricionales (RR 0,83 IC 0,65-1,06).	Conclusiones Ninguna de las intervenciones hace variar el riesgo de parto prematuro, los consejos nutricionales aumentan la energía de la embarazada, los suplementos balanceados energía/proteína mejora el crecimiento fetal y reduce el riesgo de muerte fetal y neonatal y los suplementos con alto contenido proteico pueden ser dañino para el feto.

.../...

.../...

Referencia	Estudio	Población	Intervención	Comparación	Resultados	Conclusiones
Cita abreviada Mahomed K, 2007 (Cochrane)	Objetivos Medir los efectos de suplementos de zinc durante el embarazo en la madre, feto, neonato y el desarrollo del niño. Diseño 17 EC (9.000 mujeres). Periodo de búsqueda 2007	EC de suplementos de zinc en mujeres embarazadas.	Suplementos de zinc.	Placebo o no suplementos de zinc.	Magnitud del efecto Los suplementos de zinc durante el embarazo reducen el riesgo de parto prematuro (RR 0,86 IC 95 % 0,76-0,98).	Conclusiones No hay evidencia que indique que los suplementos de zinc durante el embarazo producen beneficios. Como el parto prematuro podría estar asociado con un estado nutricional pobre, sería prioritario realizar estudios que valoren el estado nutricional de la población más que de los micronutrientes de manera aislada.
Cita abreviada Makrides, 2001 (Cochrane)	Objetivos Medir el efecto del sulfato de magnesio durante el embarazo en la madre, el feto y el desarrollo del niño. Diseño 7 EC (2.689 mujeres). Periodo de búsqueda 2001	EC de suplementos de sulfato de magnesio durante el embarazo a partir de la semana 25 de gestación.	Sulfato de magnesio.		Magnitud del efecto Disminución de la frecuencia del parto prematuro (RR 0,73 IC 95 % 0,57-0,94).	Conclusiones No hay suficientes pruebas de alta calidad para indicar que los suplementos de magnesio dietético durante el embarazo son beneficiosos.
Cita abreviada Makrides, 2006 (Cochrane)	Objetivos Medir el efecto de suplementos de aceite marino y otros precursores de prostaglandinas durante el embarazo en el riesgo de pre-eclampsia, parto prematuro y pequeño para EG. Diseño 6 EC (2.783 mujeres). Periodo de búsqueda 2006	EC que comparaban suplementos de aceite marino oral u otros precursores de prostaglandinas con placebo o no tratamiento.	Suplementos de aceite marino oral u otros precursores de prostaglandinas.	Placebo o no tratamiento.	Magnitud del efecto Ningún efecto sobre el parto prematuro (RR 0,92, IC 95 % 0,79-1,07).	Conclusiones No hay evidencia suficiente para el uso de manera rutinaria de suplementos de aceite marino u otros suplementos de prostaglandinas para reducir el riesgo de pre-eclampsia, parto prematuro, bajo peso o retraso de crecimiento.

Cita abreviada Horvath A, 2007	Objetivos Evaluar el efecto de suplementos de AGCLPI en la dieta de mujeres embarazadas con alto riesgo. Diseño 2EC (295 mujeres). Periodo de búsqueda 2007	Población EC que comparaban suplementos de AGCLPI con placebo o no suplemento en mujeres embarazadas de alto riesgo.	Intervención Suplementos de AGCLPI.	Comparación Placebo o no suplemento.	Magnitud del efecto Asociación entre los suplementos con AGCLPI y una disminución significativa en la tasa de parto prematuro (RR 0,39 IC 95 % 0,18-0,84).	Conclusiones No hay evidencia suficiente para recomendar de manera rutinaria los suplementos de AGLPI en mujeres embarazadas de alto riesgo.
Cita abreviada Sosa C, 2004	Objetivos Evaluar el efecto de la prescripción del reposo en cama hospitalario o domiciliario para la prevención de los nacimientos prematuros en mujeres embarazadas con alto riesgo de nacimientos prematuros. Diseño 1EC (1.266 mujeres). Periodo de búsqueda 2004	Población Ensayos controlados aleatorios que evalúan los resultados clínicos en mujeres con alto riesgo de nacimientos prematuros espontáneos, a las que se les prescribió reposo en cama hospitalario o domiciliario para la prevención de nacimientos prematuros, así como los resultados en sus recién nacidos.	Intervención Prescripción de reposo en cama.	Comparación Ningún tratamiento.	Magnitud del efecto No hay diferencias significativas en el parto prematuro espontáneo entre las mujeres a las que se les prescribió reposo en cama de las mujeres que no recibieron ningún tratamiento (RR 0,92 IC 95 % 0,62-1,37).	Conclusiones No existen pruebas que apoyen o rechacen la utilización del reposo en cama hospitalario o domiciliario para la prevención de los nacimientos prematuros. Debido a los efectos adversos potenciales que el reposo en cama puede producir y al aumento en los costos para los sistemas de atención sanitaria, los médicos no deberían recomendarlo de manera sistemática. Los médicos deberían discutirlo con las mujeres con alto riesgo de nacimientos prematuros.
Cita abreviada Rumbold A, 2005 (Cochrane)	Objetivos Evaluar los efectos de los suplementos de vitamina E, solos o en combinación con otros suplementos por separado, sobre los resultados del embarazo, los eventos adversos, los efectos secundarios y el uso de los servicios sanitarios. Diseño 4 EC (566 mujeres con pre-eclampsia o riesgo de pre-eclampsia). Periodo de búsqueda 2005	Población Todos los ensayos controlados aleatorios o cuasi-aleatorios que evaluaron los suplementos de vitamina E en mujeres embarazadas. Se excluyeron las intervenciones que utilizaron un suplemento multivitamínico que incluía vitamina E.	Intervención Suplementos de vitamina E.	Comparación Placebo.	Magnitud del efecto No se encontraron diferencias entre las mujeres que recibieron suplementos de vitamina E combinados con otros suplementos durante el embarazo, comparadas con las que recibieron placebo, para el riesgo de nacimiento prematuro (RR 1,29; IC 95 %: 0,78 - 2,15).	Conclusiones No hay datos suficientes para afirmar que los suplementos de vitamina E solos o en combinación con otros suplementos sean beneficiosos durante el embarazo.

.../...

.../...

Referencia	Estudio	Población	Intervención	Comparación	Resultados	Conclusiones
Cita abreviada Rumbold A, 2005 (Cochrane)	Objetivos Evaluar los efectos del suplemento de vitamina C, solo o en combinación con otros suplementos distintos, sobre los resultados del embarazo, los eventos adversos y el uso de los recursos sanitarios. Diseño 5 EC (766 mujeres). Periodo de búsqueda 2005	Población Todos los ensayos controlados aleatorios o cuasi-aleatorios que evaluaron el suplemento de vitamina C en mujeres embarazadas.	Intervención Suplementos de vitamina C solo o combinado.	Comparación Placebo.	Magnitud del efecto Las mujeres que recibieron el suplemento de vitamina C solo o combinado con otros suplementos presentaron un mayor riesgo de parto prematuro (RR 1,38; IC del 95 %: 1,04 a 1,82; tres ensayos; 583 mujeres).	Conclusiones Los datos son demasiado escasos para establecer si el suplemento de vitamina C, solo o combinado con otros suplementos, es beneficioso durante el embarazo. Es posible que el nacimiento de prematuros se haya incrementado con el suplemento de vitamina C.
Cita abreviada Drakeley AJ, 2003 (Cochrane)	Objetivos Evaluar la efectividad y la seguridad del cerclaje profiláctico (antes de que el cuello uterino se haya dilatado), del cerclaje de emergencia (donde los cuellos uterinos hayan comenzado a contraerse y a dilatarse) y luego del trabajo de parto interrumpido, y determinar si una técnica particular de inserción de sutura es mejor que otras. Diseño 6 EC (2.175 mujeres). Periodo de búsqueda 2002	Población Se incluyeron todos los ensayos aleatorios que comparan el cerclaje cervical con el manejo expectante o con la no aplicación de cerclaje durante el embarazo y los ensayos que comparan una técnica con otra o con otras intervenciones.	Intervención Cerclaje cervical.	Comparación Manejo expectante o no cerclaje.	Magnitud del efecto No hubo reducción general de los abortos ni de las tasas de partos prematuros, aunque en el ensayo más grande se evidenció una pequeña reducción de los nacimientos anteriores a las 33 semanas de gestación (RR=0,75, IC 95 %, de 0,58 a 0,98).	Conclusiones No debe ofrecerse la utilización de una sutura cervical a una mujer con riesgo medio o bajo de pérdida de embarazo durante el tercer mes, independientemente de la longitud cervical que revele la ecografía. El rol del cerclaje cervical para mujeres con cuello uterino corto en la ecografía no queda claro ya que la cantidad de mujeres con asignación aleatoria es demasiado pequeña para adoptar conclusiones firmes.

<p>Cita abreviada Berghella V, 2011</p>	<p>Objetivos Comparar los resultados del embarazo en mujeres gestantes de un feto con antecedentes de parto prematuro con cerclaje indicado por historia clínica comparado con cerclaje por detección de acortamiento del cuello con ultrasonografía.</p> <p>Diseño 4 EC (467 mujeres).</p> <p>Periodo de búsqueda 1966-enero 2011</p>	<p>Población Se incluyeron EC de mujeres embarazadas que fueron aleatorizadas a cerclaje antes de la semana 24 por detección de la longitud transvaginal por ecografía o por historia clínica.</p>	<p>Intervención Cerclaje indicado por screening de longitud de cuello con ultrasonido.</p>	<p>Comparación Cerclaje indicado por historia clínica.</p>	<p>Magnitud del efecto La incidencia de parto prematuro antes de la semana 37 es similar con screening por ultrasonido comparado con historia clínica (RR 0,97 IC 95 % 0,73-1,29) y antes de la semana 34 la incidencia tampoco muestra diferencias significativas (RR 0,76 IC 95 % 0,48-1,20).</p>	<p>Conclusiones Las mujeres de fetos únicos con antecedentes de parto prematuro pueden monitorizarse de manera segura mediante screening de acortamiento de cuello con ultrasonidos transvaginal.</p>
<p>Cita abreviada Scannapieco FA, 2003</p>	<p>Objetivos Analizar si el tratamiento o la prevención de la enfermedad periodontal influyen sobre los resultados del embarazo.</p> <p>Diseño 12 estudios (6 intervenciones caso-control, 3 estudios transversales y longitudinales y 3 intervenciones).</p> <p>Periodo de búsqueda 2002</p>	<p>Población Estudios que relacionan la enfermedad periodontal con resultados del embarazo.</p>	<p>Intervención Tratamiento enfermedad periodontal.</p>	<p>Comparación Ninguna intervención periodontal.</p>	<p>Magnitud del efecto Reducción de la incidencia de parto prematuro en las mujeres tratadas para enfermedad periodontal.</p>	<p>Conclusiones Aunque parece que hay una asociación entre enfermedad periodontal y parto prematuro, no está claro que la afectación periodontal tenga un papel directo sobre los resultados del embarazo. Los datos preliminares sugieren que las intervenciones sobre la enfermedad periodontal pueden reducir los efectos adversos del embarazo.</p>

.../...

.../...

Referencia	Estudio	Población	Intervención	Comparación	Resultados	Conclusiones
Cita abreviada Alan Thevenet N, 2009	Objetivos Revisar los datos más recientes (desde 2000) del uso de la progesterona para la prevención del parto prematuro. Diseño 7 EC y 6 metaanálisis y 3 guías clínicas. Periodo de búsqueda 2000-2008	Población EC aleatorizados o meta-análisis que evalúen el efecto en el riesgo de parto prematuro del uso antenatal de progesterona.	Intervención Progesterona.	Comparación Placebo.	Magnitud del efecto Mujeres con antecedentes de parto prematuro, la progesterona se asoció con una reducción significativa de parto prematuro antes de la semana 32, 34 o 37 con RR<1 excepto en un estudio de O'Brien et al. Mujeres con acortamiento del cuello cervical identificado por ultrasonido, o tratadas para parto prematuro también hubo reducción del parto prematuro con RR<1. En los casos de parto múltiple el RR fue mayor de uno para parto prematuro.	Conclusiones Los datos revisados sugieren de manera contundente que el uso profiláctico de progesterona reduce la incidencia de parto prematuro y de bajo peso al nacer. Sin embargo, los beneficios de la progesterona varían en función del grupo de riesgo y de la ruta de administración o la dosis, por lo que se necesitan más estudios que aclaren estos puntos.
Cita abreviada Sangkom-Kambarg, 2009 (Cochrane)	Objetivos Evaluar la efectividad y las complicaciones de los programas prenatales de detección y tratamiento de infecciones del aparato genital inferior para reducir el parto prematuro y la morbilidad posterior. Diseño 1 EC (4.155 mujeres). Periodo de búsqueda 2009	Población Ensayos controlados aleatorios en cualquier idioma, publicados y no publicados, que evaluaron cualquier método descrito de detección prenatal de infecciones del aparato genital inferior comparado con ningún método de detección.	Intervención Detección prenatal de infecciones del aparato genital inferior.	Comparación Ningún método de detección.	Magnitud del efecto El parto prematuro fue 3 % en el grupo intervención versus 5 % en el grupo control y el riesgo relativo RR= 0,55 (IC 95 % 0,41-0,75).	Conclusiones Hay pruebas de que los programas de detección y tratamiento de infecciones en las embarazadas antes de las 20 semanas de gestación reducen el bajo peso al nacer en prematuros y el parto prematuro.

Cita abreviada Thinkhamrop J, 2002 (Cochrane)	Objetivos Determinar el efecto de los antibióticos profilácticos durante el segundo y tercer trimestre de embarazo sobre los resultados maternos y perinatales. Diseño 6 EC (2.184). Periodo de búsqueda 2002	Población Estudios clínicos aleatorizados que comparan el tratamiento antibiótico profiláctico con placebo o con ningún tratamiento en mujeres que se encuentran en el segundo o tercer trimestre de embarazo antes del trabajo de parto.	Intervención Tratamiento antibiótico profiláctico.	Comparación Placebo o ningún tratamiento.	Magnitud del efecto Se redujo el riesgo de parto prematuro (OR: 0,48 IC 95 %: 0,28 a 0,81) en mujeres embarazadas con un parto prematuro previo asociado con una vaginosis bacteriana (VB) durante el embarazo actual, pero el riesgo no se redujo en las mujeres embarazadas con partos prematuros previos sin VB durante el embarazo (OR: 1,06 IC 95 %: 0,68 a 1,64).	Conclusiones Debe considerarse a las mujeres de alto riesgo para la profilaxis antibiótica durante el segundo o tercer trimestre de embarazo. No se cuenta con datos suficientes para recomendar el uso rutinario de antibióticos para las mujeres embarazadas en general.
Cita abreviada Simcox, 2007	Objetivos Determinar si el tratamiento con antibióticos reduce el riesgo de parto prematuro en mujeres embarazadas asintomáticas con alto riesgo de parto prematuro. Diseño 7 EC. Periodo de búsqueda 1996-2005	Población EC aleatorizados que comparan antibióticos con placebo dadas a mujeres embarazadas asintomáticas.	Intervención Tratamiento con antibióticos.	Comparación Placebo.	Magnitud del efecto No hubo asociación significativa entre el tratamiento con antibióticos y una reducción del parto prematuro, independientemente del criterio utilizado para medir el riesgo, el antibiótico utilizado o la EG a la que se administrara el tratamiento RR 1,03 (95 % CI 0,86-1,24).	Conclusiones Tratamiento con antibióticos de mujeres con riesgo de parto prematuro no reduce el riesgo de parto prematuro.

.../...

.../...

Referencia	Estudio	Población	Intervención	Comparación	Resultados	Conclusiones
Cita abreviada King J, 2002 (Cochrane)	Objetivos Evaluar los efectos de los antibióticos profilácticos administrados a embarazadas en trabajo de parto prematuro con membranas intactas sobre los resultados maternos y neonatales. Diseño 11 EC (7.428 mujeres). Periodo de búsqueda 2002	Población EC aleatorizados que compararon un tratamiento antibiótico con placebo o ningún tratamiento en mujeres en trabajo de parto prematuro (entre la semana 20 y 36 de gestación) con membranas intactas.	Intervención Tratamiento con antibióticos.	Comparación Placebo o ningún tratamiento antibiótico.	Magnitud del efecto El meta análisis muestra una reducción en la infección materna con el uso de antibióticos profilácticos (RR: 0,74; IC 95 %: 0,64 a 0,87), pero no demuestra un beneficio o daño para cualquiera de los resultados neonatales preespecificados.	Conclusiones Este tratamiento actualmente no puede recomendarse para la práctica de rutina.
Cita abreviada Vázquez, 2002 (Cochrane)	Objetivos Determinar cuál es el agente más efectivo para el tratamiento de las infecciones urinarias sintomáticas durante el embarazo. Diseño 8 EC (905 mujeres). Periodo de búsqueda 2002	Población Todos los ensayos cuya intención fue asignar al azar a los participantes a uno de al menos dos tratamientos alternativos para cualquier infección urinaria sintomática.	Intervención Tratamiento antibiótico.	Comparación Otro antibiótico.	Magnitud del efecto En la mayoría de las comparaciones no hubo diferencias significativas entre los tratamientos estudiados con relación a la incidencia de parto prematuro y otras medidas resultado maternas fetales y neonatales.	Conclusiones Aunque el tratamiento antibiótico es efectivo para curar las infecciones urinarias, no hay datos suficientes para recomendar ningún régimen de tratamiento específico para las infecciones urinarias sintomáticas durante el embarazo.

Cita abreviada	Objetivos	Población	Intervención	Comparación	Magnitud del efecto	Conclusiones
Mc Donald, 2007 (Cochrane)	<p>Evaluar los efectos del tratamiento antibiótico en la vaginosis bacteriana en el embarazo.</p> <p>Diseño 15 EC (5.888 mujeres).</p> <p>Periodo de búsqueda 2007</p>	<p>Ensayos aleatorios que comparen el tratamiento antibiótico con placebo o ningún tratamiento o que comparen dos o más regímenes antibióticos en mujeres embarazadas con vaginosis bacteriana o flora vaginal intermedia.</p>	<p>Tratamiento antibiótico.</p>	<p>Otro antibiótico, placebo o no tratamiento antibiótico.</p>	<p>El tratamiento no redujo el riesgo de parto prematuro (OR 0,91; IC 95 % 0,78-1,06), el tratamiento antes de las 20 sem. de gestación puede reducir el riesgo de parto prematuro con menos de 37 sem. (OR 0,63; IC 95 %: 0,48-0,84). En las mujeres con un parto prematuro anterior, el tratamiento no afectó el riesgo de parto prematuro posterior (OR 0,83; IC 95 %: 0,59-1,17). En mujeres con flora vaginal anormal, el tratamiento puede reducir el riesgo de parto prematuro antes de las 37 sem. (OR 0,51; IC 95 %: 0,32 a 0,81).</p>	<p>El tratamiento antibiótico puede erradicar la vaginosis bacteriana en el embarazo. Esta revisión aporta pocas pruebas de que el cribado y el tratamiento de todas las mujeres embarazadas con vaginosis bacteriana asintomática evitarán el nacimiento de prematuros y sus consecuencias. Sin embargo, existen algunas sugerencias de que el tratamiento antes de las 20 semanas de gestación puede reducir el riesgo de parto prematuro.</p>
Stan C, 2002 (Cochrane)	<p>Evaluar la efectividad de la hidratación intravenosa u oral para evitar el nacimiento prematuro y sus consecuencias en las mujeres con trabajo de parto prematuro.</p> <p>Diseño 2EC (228 mujeres).</p> <p>Periodo de búsqueda 2002</p>	<p>Ensayos clínicos controlados que incluyan mujeres con un embarazo viable de menos de 37 semanas completas de gestación, que presenten un trabajo de parto prematuro, y que comparen hidratación intravenosa u oral con no tratamiento.</p>	<p>Hidratación.</p>	<p>No tratamiento.</p>	<p>El riesgo de parto prematuro, (RR: 1,09; IC 95 % : 0,71-1,68), antes de las 34 semanas (RR: 0,72; IC 95 %: 0,20-2,56) o antes de las 32 semanas (RR: 0,76; IC 95 %: 0,29-1,97), fue similar entre los grupos.</p>	<p>Conclusiones Los datos son demasiado escasos para apoyar el uso de la hidratación como un tratamiento específico para las mujeres que presenten un trabajo de parto prematuro.</p>

.../...

.../...

Referencia	Estudio	Población	Intervención	Comparación	Resultados	Conclusiones
Cita abreviada Anotayanonh, 2004 (Cochrane)	Objetivos Medir los efectos de los betamiméticos dados a mujeres con parto prematuro. Diseño 17 EC (3.356). Periodo de búsqueda 2004	Población Ensayos clínicos con betamiméticos administrados por cualquier ruta o dosis, a mujeres con parto prematuro comparados con otros betamiméticos, placebo o ningún tratamiento.	Intervención Tratamiento con betamiméticos.	Comparación Otro betamimético, placebo o no tratamiento.	Magnitud del efecto Comparando betamiméticos con placebo, los betamiméticos reducen el número de mujeres con parto prematuro dentro de las 48 horas (RR 0,63; IC 94 % 0,53-0,75), pero no hubo disminución en el número de nacimientos después de 7 días.	Conclusiones Betamiméticos ayudan a retrasar el parto para que las mujeres puedan ser trasladadas a centros de tercer nivel o a completar la toma de corticosteroides. Sin embargo, deben tenerse en cuenta múltiples efectos adversos. Los datos son demasiado escasos para recomendar el uso de un betamimético en particular.
Cita abreviada Agustin Conde Agudelo, 2011	Objetivos Evaluar la eficacia y seguridad del nifedipino como agente tocolítico. Diseño 26 EC (2.179). Periodo de búsqueda 2011	Población Todos los ensayos aleatorios que utilizan nifedipino para la tócolisis en mujeres en trabajo de parto.	Intervención Tratamiento con nifedipino.	Comparación Tratamiento con otro agente tocolítico, placebo o no tratamiento.	Magnitud del efecto Nifedipino se asoció con una reducción significativa del riesgo de parto dentro de los 7 días posteriores al inicio de tratamiento, antes de la semana 34 de gestación cuando se comparó con betamiméticos (RR=0,77 (0,66-0,91). No hubo diferencia en la eficacia tocolítica entre nifedipino y el sulfato de magnesio.	Conclusiones Nifedipino parece ser un agente tocolítico más efectivo que los betamiméticos. Nifedipino es mejor tolerado que los betamiméticos y que el sulfato de magnesio. No existe suficiente evidencia para justificar su uso rutinario como agente tocolítico de mantenimiento después de un episodio de parto prematuro.
Cita abreviada Papatsonis, 2005 (Cochrane)	Objetivos Medir los efectos maternos, fetales y neonatales de la tócolisis con antagonistas de receptores de oxitocina en mujeres con parto prematuro comparado con placebo, no intervención y otro agente tocolítico. Diseño 6 EC (1.695). Periodo de búsqueda 2005	Población EC aleatorizados con antagonistas del receptor de oxitocina en el manejo de parto de mujeres entre 20 y 36 semanas de gestación.	Intervención Tratamiento con antagonistas de receptor de oxitocina.	Comparación Placebo, no intervención u otro agente tocolítico.	Magnitud del efecto Comparado con placebo el atosiban no redujo la incidencia de parto prematuro ni daba mejores resultados neonatales.	Conclusiones Esta revisión no demuestra que el atosiban tenga mejor eficacia tocolítica que otros betamiméticos o placebo

Cita abreviada Duckitt, 2002 (Cochrane)	Objetivos Determinar si los donantes de óxido nítrico administrados por amenaza de trabajo de parto prematuro se asocian con retraso en el parto, efectos secundarios adversos o mejoría en el resultado neonatal.	Población Ensayos clínicos controlados aleatorios de donantes de óxido nítrico administrados para tocólisis.	Intervención Donantes de óxido nítrico (nitroglicéridina).	Comparación Placebo, no intervención u otro agente tocolítico.	Magnitud del efecto Los donantes de óxido nítrico no retrasaron el parto ni mejoraron el resultado neonatal comparado con placebo, ningún tratamiento o con tocolíticos alternativos. Sin embargo, hubo una reducción en el número de partos antes de las 37 semanas comparada con los tocolíticos alternativos. Los efectos secundarios (con excepción de cefalea) se redujeron en las mujeres que recibieron donantes de óxido nítrico en lugar de otros tocolíticos.	Conclusiones Las evidencias son insuficientes para apoyar la administración regular de donantes de óxido nítrico en el tratamiento por amenaza de trabajo de parto prematuro.
Diseño 5 EC (466).	Periodo de búsqueda 2002					
Cita abreviada Dodd JM, 2006 (Cochrane)	Objetivos Evaluar los efectos del tratamiento de mantenimiento con betamiméticos orales después de la amenaza de trabajo de parto prematuro para la prevención del parto prematuro.	Población Ensayos controlados aleatorios que comparan un betamimético oral con tratamiento tocolítico alternativo, placebo o ningún tratamiento, para el mantenimiento después de la amenaza de trabajo de parto prematuro.	Intervención Tratamiento con betamiméticos.	Comparación Tratamiento tocolítico alternativo, placebo o ningún tratamiento.	Magnitud del efecto La tasa de partos prematuros no mostró diferencias significativas en cuatro ECA, dos que comparaban ritodrina con placebo / ningún tratamiento y dos que comparaban terbutalina con placebo / ningún tratamiento (RR 1,08; IC 95%: 0,88 a 1,32; 384 mujeres).	Conclusiones Las pruebas disponibles no apoyan el uso de los betamiméticos orales para el tratamiento de mantenimiento después de la amenaza de trabajo de parto prematuro.

.../...

.../...

Referencia	Estudio	Población	Intervención	Comparación	Resultados	Conclusiones
Cita abreviada King J, 2005 (Cochrane)	Objetivos Medir los efectos maternos, fetales y neonatales de la administración de inhibidores de la Ciclo-Oxigenasa (COX) comparada con placebo, ninguna intervención u otro tocolítico. Diseño 13 EC (713 mujeres). Periodo de búsqueda 2005	Todos los ensayos clínicos publicados y no publicados en los que se utilizó el inhibidor de COX como inhibidor de la tocolisis en mujeres que están con trabajo de parto entre la semana 20 y 36 de gestación.	Inhibidor de la COX.	Placebo, ninguna intervención u otro tocolítico.	Magnitud del efecto Cuando se comparó con placebo, el inhibidor de COX (indometacina), redujo el parto antes de la semana 37 (RR 0,21). Comparado con otros tocolíticos, la inhibición de COX redujo el nacimiento antes de la semana 37 (RR 0,53).	Conclusiones Hay poca información como para recomendar el uso de inhibidores de la COX para inhibir el parto prematuro.
Cita abreviada Han S, 2010 (Cochrane)	Objetivos Evaluar los efectos del tratamiento de mantenimiento con magnesio para prevenir el parto prematuro después de una amenaza de trabajo de parto antes del término. Diseño 4 EC (422 mujeres). Periodo de búsqueda 2010	EC que evalúan el sulfato de magnesio como tocolítico, después de amenaza de parto prematuro.	Intervención Sulfato de magnesio.	Comparación Placebo, ningún tratamiento u otro tratamiento tocolítico (ritodrina o terbutalina).	Magnitud del efecto El riesgo relativo (RR) para los nacimientos prematuros (menos de 37 semanas) para el magnesio en comparación con placebo o ningún tratamiento fue de 1,05 (IC 95 %: 0,80 a 1,40) y 0,99 (IC 95 %: 0,57 a 1,72) para el magnesio en comparación con las terapias alternativas.	Conclusiones No hay pruebas suficientes que demuestren alguna diferencia entre la terapia de mantenimiento con sulfato de magnesio en comparación con placebo o ningún tratamiento, o tratamientos alternativos (ritodrina o terbutalina) en la prevención del parto prematuro después de un episodio de amenaza de trabajo de parto prematuro.
Cita abreviada Su LL, 2010 (Cochrane)	Objetivos Determinar si el uso de agentes progestacionales es efectivo como una forma de tratamiento o co-tratamiento para mujeres en labor de parto prematuro con membranas intactas. Diseño 4 EC (307 mujeres). Periodo de búsqueda 1966-2009	EC controlados en los que se compara los agentes progestacionales administrados solos o en combinación con otros tocolíticos para la prevención del parto prematuro.	Intervención Agentes progestacionales.	Comparación Otro tocolítico, placebo o ningún tratamiento.	Magnitud del efecto Algunos datos sugieren que el uso de agentes progestacionales reduce el parto prematuro.	Conclusiones No existe suficiente evidencia que avale el uso de agentes progestacionales como tocolíticos en mujeres con trabajo de parto prematuro.

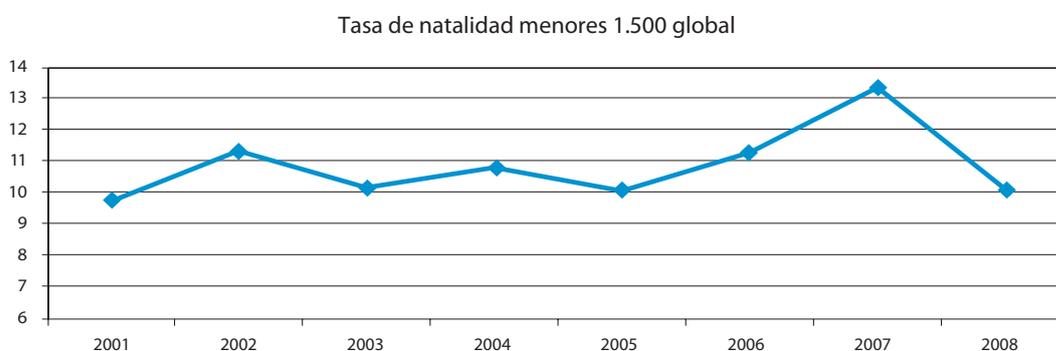
4.3. SITUACIÓN ACTUAL EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DEL PAÍS VASCO

4.3.1. Descripción poblacional

Según los datos aportados por el Instituto de Estadística Navarro (www.cfnavarra.es/estadistica) y el Eustat (www.eustat.es), el número total de niños y niñas nacidos con menos de 1.500 g en la CAPV y Navarra entre los años 2001 y 2008 fue de 1.659 y de 380, respectivamente. El número de RNMBP ingresados durante ese periodo de tiempo en las unidades neonatales incluidas en este estudio fue de 1.917, lo que supone una cobertura del 94 %.

La tasa de natalidad de RNMBP por mil nacidos durante este periodo de tiempo no varió mucho y en general se mantuvo entre cifras del 10 y el 11 por 1.000, salvo en el año 2007 en el que hubo un ascenso significativo de dicha tasa alcanzando el 13,4 ‰ (Figura 1).

Figura 1. Evolución de la tasa de natalidad de RNMBP: número de RNMBP vivos entre total de nacidos por 1.000



4.3.2. Características perinatales

En la tabla 1 se detallan las características demográficas de la población estudiada. Destacamos que un 94 % de las madres recibieron cuidados prenatales y un 80,75 % fueron tratadas con esteroides prenatales por amenaza de parto prematuro. Ambas intervenciones aumentaron de manera significativa durante el periodo estudiado, alcanzando en el año 2008 un 96 % y un 84 %, respectivamente.

Tabla 1. Características perinatales. Datos expresados como mediana y primer y tercer cuartil para las variables continuas o porcentaje de casos con el 95 % IC para las variables categóricas

	Mediana	H1; H3
Edad Gestacional	30,0	28; 32
Peso	1.210	960; 1.390
	%	IC 95 %
Niñas	49,2	47-51,5
Cuidados prenatales	94,0	92,9-95,1
Esteroides prenatales	80,8	79,0-82,5
Parto intrahospitalario	95,7	94,8-96,6
Cesárea	61,9	59,8-64,1
Parto Múltiple	42,5	40,3-44,7
Apgar 1 min \leq 3	18,1	16,3-19,78
Apgar 5 min $<$ 7	16,4	14,7-18,0
Malformaciones congénitas	5,8	4,7-6,9

Se produjo parto múltiple en un 42,5 % de los casos, 82,2 % fueron gemelos, 15,5 % trillizos y 1,9 % cuatrillizos. El parto fue por cesárea en el 62 % de los casos.

4.3.3. Comorbilidades e intervenciones

En la tabla 2 se especifican las comorbilidades e intervenciones, destacando los siguientes datos:

- *Alteraciones respiratorias:* un 25 % de los niños precisaron intubación endotraqueal en la sala de partos y un 59 % recibieron oxígeno. El porcentaje de niños diagnosticados de Síndrome del Distrés Respiratorio (SDR) fue del 40 %, un 88,5 % de los cuales recibieron surfactante. La DBP disminuyó de manera estadísticamente significativa durante el periodo estudiado de un 15,5 % a un 11 % (2001-2008).
- *Alteraciones neurológicas:* se realizó ecografía cerebral a un 96,8 % de los niños con una supervivencia superior a tres días. La incidencia de HIV de cualquier grado fue de 21 % y de grado 3 o 4 de 7,8 %. Un 3,1 % de los niños presentó LPV quística o hiperecogénica.
- *Sepsis:* se diagnosticó infección vertical en un 4 % de niños y sepsis o meningitis tardía en un 22,9 %.
- *Otras alteraciones neonatales:* la incidencia de ECN fue del 3,9 %, el 25,2 % de los mismos se intervino quirúrgicamente. Se diagnosticó PDA en un 15,5 % de los niños, un 8 % fueron tratados con indometacina, un 67,6 % con ibuprofeno de forma terapéutica y un 16,8 % precisó ligadura quirúrgica del ductus. El tratamiento con indometacina o ibuprofeno profiláctico o terapéutico disminuyó de manera significativa entre los años estudiados, en el año 2001 se realizaba tratamiento profiláctico en un 14,8 % de los casos y en el año 2008 solo un 4 %.

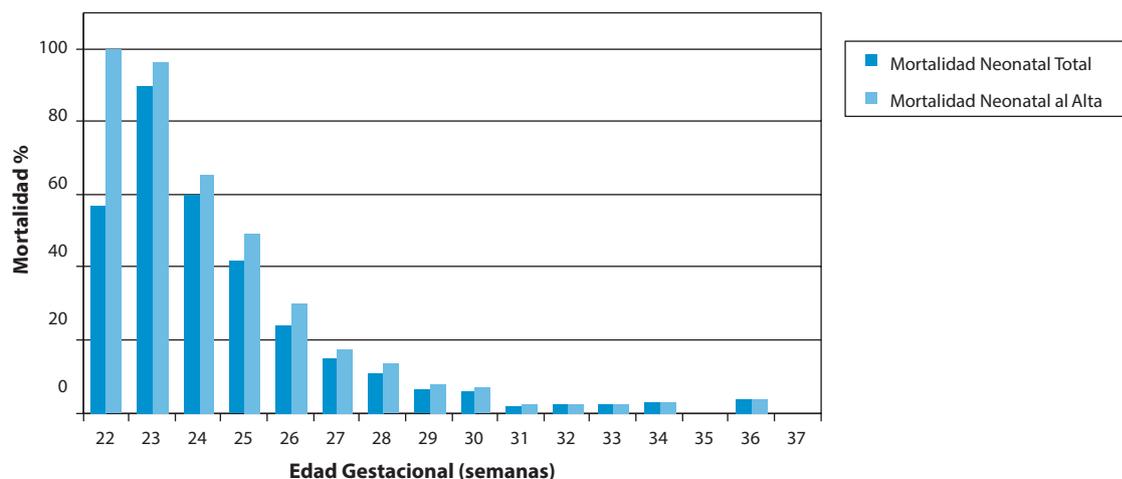
Tabla 2. Comorbilidades e intervenciones. Datos expresados como porcentaje de casos con el IC95 %

	%	IC 95 %		%	IC 95 %
Oxígeno sala partos (%)	59,2	57,0-61,4	SDR (%)	40,4	38,2-42,7
Intubación traqueal al nacer (%)	24,8	22,8-26,7	DBP (%)	13,8	12,0-15,7
Sepsis y/o meningitis temprana (%)	4,0	3,1-4,9	Sepsis y/o meningitis tardía (%)	22,9	21,0-24,8
ECN (%)	3,9	3,0-4,78	Cirugía en casos de ECN (%)	25,2	18,5-31,8
Perforación intestinal aislada (%)	3,0	2,2-3,8			
ROP (%)	11,3	9,6-11,1	ROP (IV o V) (%)	0,7	0,1-1,5
Ecografía cerebral (%)	96,8	96,1-97,6	LPV (%)	3,1	2,31-3,9
HIV (%)	21,0	19,2-22,9	HIV (3 o 4) (%)	7,78	6,6-9,0
PDA	15,6	13,6-17,4	Indomet/Ibup profiláctico (%)	6,44	5,3-7,6
Cirugía conducto arterioso (%) en casos de persistencia ductus	16,8	11,6-22,1	Indomet/Ibup terapéutico (%) en casos de persistencia ductus	67,6	61,2-74,1

4.3.4. Mortalidad neonatal

De los 1.917 neonatos asistidos en las unidades neonatales del estudio, murieron un total de 232 (12,1 %) en los primeros 28 días de vida; 82 (4,3 %) en las primeras 24 horas, 83 (4,3 %) en la primera semana. La mortalidad neonatal total y al alta se concentra en los recién nacidos muy inmaduros (<28 semanas) (Figura 2) y en los de extremado bajo peso (<1.000 g) (Tabla 3).

Figura 2. Porcentaje de Mortalidad Neonatal total y al alta por edad gestacional al nacimiento



El fallo respiratorio, las infecciones perinatales y nosocomiales y las alteraciones neurológicas fueron las principales causas de mortalidad neonatal, causando en su conjunto el 78,4 % de las muertes en el periodo 2001-2006. Se observó diferencia significativa por sexo en la mortalidad neonatal inmediata, de las 67 muertes ocurridas en el primer día 45 fueron niños lo que supone un 67,2 % ($p=0,006$).

Tabla 3. Porcentaje de mortalidad neonatal total y al alta por estratos de edad gestacional y peso al nacimiento

	N	Mortalidad neonatal total (%)	Mortalidad al alta (%)
Edad Gestacional (semanas)			
≤ 23	36	83,3	97,2
24 – 25	161	49,7	56,5
26 – 27	259	18,9	23,2
28 – 29	484	8,7	10,5
30 – 31	496	4,0	4,6
>32	481	2,3	2,3
Grupo pesos (g)			
≤500	16	87,5	87,5
501 – 750	184	50,0	57,6
751 – 1000	352	17,6	22,2
1001 – 1250	532	6,2	7,7
1251 - 1500	833	3,7	3,8

A lo largo del periodo de estudio, la tasa bruta de mortalidad neonatal total, tardía y precoz se ha mantenido más o menos constante, sin embargo, la mortalidad neonatal inmediata parece mostrar una tendencia descendente (Figuras 3, 4, 5, 6).

Figura 3. Tasa de mortalidad neonatal inmediata: número de niños menores de 1.500 g muertos en las primeras 24 horas entre total de nacidos vivos por 1.000

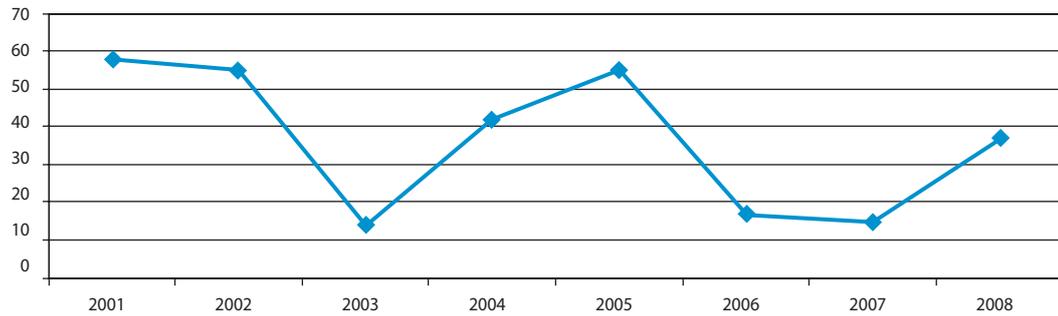


Figura 4. Tasa de mortalidad neonatal precoz: número de niños menores de 1.500 g muertos de 1 a 6 días de vida entre total de nacidos vivos por 1.000

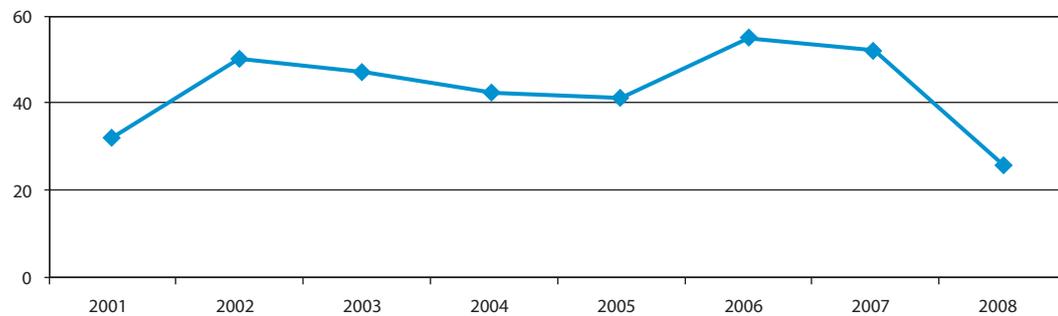


Figura 5. Tasa de mortalidad neonatal tardía: número de niños menores de 1.500 g muertos de 7 a 27 días de vida entre total de nacidos vivos por 1.000

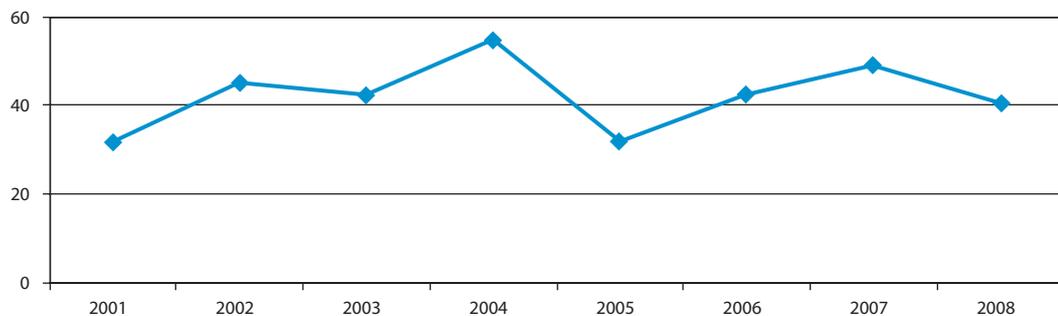
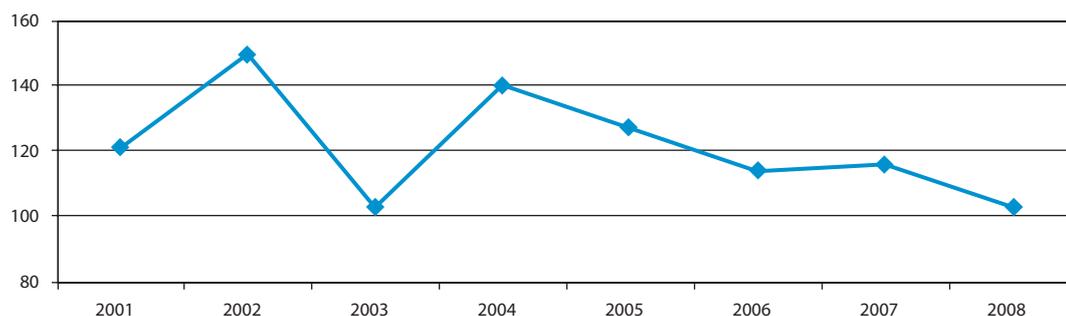


Figura 6. Tasa de mortalidad neonatal total: número de niños menores de 1.500 g muertos menores de 28 días de vida entre total de nacidos vivos por 1.000



4.3.5. Análisis por hospitales

De los 1.917 niños recogidos en la base de datos, el 37,2 % fueron atendidos en un centro, el 44,1 % por dos centros y el resto por los otros dos centros. El porcentaje de niños que atendió cada centro anualmente se mantuvo constante a lo largo del periodo de estudio, sin que en ninguno de ellos hubiera diferencia significativa.

En la tabla 4 se detallan las variables perinatales de los niños del estudio atendidos en cada uno de los centros participantes. Las medianas de peso y EG presentan diferencias significativas, lo mismo ocurre con otras variables como el Apgar, el parto múltiple o el uso de esteroides prenatales, lo que indica que las características de los niños atendidos en cada centro son diferentes. No hubo diferencias significativas en la práctica de cesárea ni en el porcentaje de malformaciones congénitas.

La tabla 5 recoge las morbilidades e intervenciones por centro participante, salvo en el caso de la HIV grado 3 o 4, el resto de las variables resultado presentaron diferencias significativas.

El porcentaje de mortalidad neonatal total es muy parecido entre los diferentes centros, sin embargo, existen diferencias significativas en la mortalidad neonatal precoz e inmediata (Tabla 6). La estandarización de la mortalidad al alta por EG, no mostró una diferencia significativa con la población de referencia (datos de EuroNeoNet años 2006-2008) (Figura 7).

4.3.6. Estandarización de variables resultado por edad gestacional

Se escogieron una serie de variables resultado que se estandarizaron por EG utilizando como población de referencia datos de EuroNeoNet años 2006-2008.

Los ratios de ECN de las unidades 4 y 5 son significativamente más altos que la población de referencia. El ratio de DBP es significativamente menor en la unidad 3 y mayor en la unidad 2. Las unidades 1, 2, 3 y 4 presentan ratios significativamente menores en LPV y las unidades 2, 3, 4 y 5 en ROP grado mayor o igual a la unidad 3. En el caso de la sepsis tardía, la unidad 1 tiene un ratio significativamente menor y las unidades 4 y 5 significativamente mayor.

Tabla 4. Características perinatales por hospitales: datos expresados como mediana, primer y tercer cuartil para las variables continuas o porcentaje de casos con el 95 % IC para las variables categóricas

	1	2	3	4	5
	Mediana (H1; H3)	Mediana (H1; H3)	Mediana (H1; H3)	Mediana (H1; H3)	Mediana (H1; H3)
Edad Gestacional	31,0 (27,8; 31,3)	29,0 (26,5; 31,0)	28,0 (27,0-29,0)	31,5 (29,8; 34,3)	29,0 (26,5; 31,0)
Peso	1.088 (791; 1.482)	1.180 (855; 1.375)	985 (805; 1.1168,8)	1.380 (1.292; 1.440)	1.217,5 (886,3; 1.376,3)
	% (IC 95 %)	% (IC 95 %)	% (IC 95 %)	% (IC 95 %)	% (IC 95 %)
Niñas	52,2 (45,3-59,0)	49,6 (45,9-53,3)	51,1 (46,5-55,7)	45,9 (37,8-54,1)	46,2 (41,2-51,1)
Cuidados prenatales	90,0 (85,8-94,1)	98,4(97,5-99,4)	89,0 (86,1-91,9)	98,6 (96,7-100,5)	92,2 (89,5-94,9)
Esteroides prenatales	72,2 (66,1-78,4)	87,2 (84,8-89,7)	80,8 (77,1-84,5)	67,1 (59,4-74,8)	78,9 (74,8-82,9)
Parto intrahospitalario	98,1 (96,2-100)	93,6(91,2-95,4)	96,7 (95,1-98,4)	92,6 (88,3-96,8)	98,2 (96,9-99,5)
Cesárea	54,1 (47,3-60,9)	63,3 (59,8-66,9)	61,0 (56,5-65,5)	66,0 (58,2-73,7)	63,1 (58,3-67,9)
Parto Múltiple	31,6 (25,2-37,9)	47,8 (44,1-51,3)	41,7 (37,1-46,2)	29,7 (22,3-37,2)	44,4 (39,4-49,3)
Apgar 1 min ≤ 3	20,7 (15,1-26,2)	18,3 (15,4-21,2)	12,1(9,1-15,1)	16,2 (10,2-22,2)	24,0 (19,7-28,2)
Apgar 5 min < 7	13,5 (8,8-18,1)	14,8 (12,1-17,4)	10,6 (7,8-13,5)	12,2 (6,9 - 17,6)	29,2 (24,7-33,8)
Malformaciones congénitas	5,3 (2,2-8,3)	6,5 (4,0-7,7)	6,6 (4,0-9,2)	4,7 (1,3-8,2)	5,8 (3,4-8,1)

p=0,000

p=0,043

p=0,478

p=0,000

p=0,000

p=0,000

p=0,110

p=0,000

p=0,000

p=0,000

p=0,936

Tabla 5. Comorbilidades e intervenciones por hospitales: datos expresados como mediana y primer y tercer cuartil para las variables continuas o porcentaje de casos con el 95 % IC para las variables categóricas

	1	2	3	4	5	
	% (IC 95 %)	% (IC 95 %)	% (IC 95 %)	% (IC 95 %)	% (IC 95 %)	
Oxígeno sala partos	59,3 (52,6-66,0)	72,2 (68,9-75,6)	46,7 (42,1-51,3)	55,1 (47,0-63,2)	51,9 (46,9-56,9)	p=0,000
Intubación traqueal al nacer	34,4 (28,0-40,9)	34,7 (31,2-38,2)	10,3 (7,5-13,1)	17,6 (11,4-23,8)	21,3 (17,2-25,4)	p=0,000
Sepsis y/o meningitis temprana	4,3 (1,5-7,1)	3,8 (2,4-5,2)	1,0 (0-1,8)	1,4 (0-3,3)	8,8 (5,9-11,6)	p=0,000
Sepsis y/o meningitis tardía	13,59 (8,87-18,3)	18,9 (16,0-21,9)	17,5 (14,0-21,0)	28,7 (21,0-36,4)	39,4 (34,5-44,4)	p=0,000
SDR	51,9 (44,0-59,9)	38,9 (35,2-42,5)	37,9 (33,4-42,4)	28,9 (21,3-36,7)	45,7 (40,6-50,7)	p=0,000
Neumotórax	9,6 (5,6-13,7)	2,9 (1,6-4,1)	4,7 (2,7-6,6)	1,4 (0-3,3)	2,6 (1,0-4,3)	p=0,000
DBP	12,6 (7,1-18,1)	26,1 (21,9-30,3)	0,9 (0-2,0)	5,1 (1,7-9,2)	14,8 (10,8-18,8)	p=0,000
ECN	3,9 (0,8-6,9)	5,8 (4,1-7,6)	20,4 (16,7-24,1)	10,1 (5,0-15,3)	3,7 (1,8-5,6)	p=0,000
Cirugía en casos de ECN	50,0 (0-100,7)	68,3 (53,4-83,2)	7,6 (2,1-13,1)	14,3 (0-35,3)	14,3 (0-35,3)	p=0,000
Perforación intestinal aislada	1,9 (0-3,8)	5,0 (3,4-6,7)	2,7 (1,2-4,1)	1,0 (0-2,1)	1 (0-2,1)	p=0,001
ROP	21,5 (15,3-27,7)	15,6 (12,2-19,6)	6,8 (3,8-9,9)		6,7 (3,8-9,7)	p=0,000
ROP (IV o V)	4,5 (0-11,0)	0,87 (0-2,7)				p=0,027
Ecografía craneal	99,0 (97,7-100)	97,4 (96,3-98,6)	97,3 (95,8-98,8)	92,4 (88,0-96,8)	95,7 (93,7-97,8)	p=0,004
HIV (%)	18,9 (13,5-24,3)	27,2 (23,9-30,6)	18,9 (15,2-22,6)	13,5 (7,6-19,4)	15,7 (11,9-19,5)	p=0,000
HIV (3 o 4) (%)	7,8 (4,1-11,5)	9,4 (7,2-11,6)	7,9 (5,6-10,5)	3,0 (0-5,9)	6,3 (3,7-8,8)	p=0,096
LPV	2,9 (0,6-5,2)	3,6 (2,2-5,0)	0,9 (0-1,8)	0,7 (0-2,3)	5,7 (3,3-8,1)	p=0,001
Indomet/ibup terapéutico *	25,8 (9,49-42,12)	72,2 (63,1-81,2)	0,2 (0-0,7)	2,8 (0-5,5)	0,8 (0-1,7)	p=0,000
Indomet/ibup profiláctico	18,1 (10,6-25,6)	12,6 (10,1-15,1)	0,2 (0-0,7)	2,8 (0-5,5)	0,8 (0-1,7)	p=0,000
Cirugía conducto arterioso *	26 (5-48)	28 (19-37)	1,7 (0-5,2)			p=0,000

* en casos de pca.

Tabla 6. Mortalidad expresada en porcentaje (95 % IC) en cada centro.

	1	2	3	4	5	X ²
	% (IC 95 %)	% (IC 95 %)	% (IC 95 %)	% (IC 95 %)	% (IC 95 %)	
Mortalidad Neonatal Inmediata	2,87 (0,6-5,15)	1,4 (0,5-2,3)	5,7 (3,6-7,8)	6,8 (2,7-10,9)	3,9 (1,9-5,8)	p=0,000
Mortalidad Neonatal Precoz	6,2 (2,9-9,5)	4,8 (3,2-6,3)	5,7 (6,6-7,8)	1,4 (0-3,2)	2,1 (0,6-3,5)	p=0,016
Mortalidad Neonatal Tardía	3,8 (1,2-6,5)	5,5 (3,8-7,1)	4,2 (2,3-6,0)	0,7 (0-2,0)	3,9 (1,9-5,8)	p=0,115
Mortalidad Neonatal Total	12,9 (8,3-17,5)	11,6 (9,3-14,0)	15,6 (12,2-18,9)	8,8 (4,2-13,4)	9,7 (6,8-12,7)	p=0,061

Figura 7. Mortalidad al alta en cada unidad estandarizada por EG

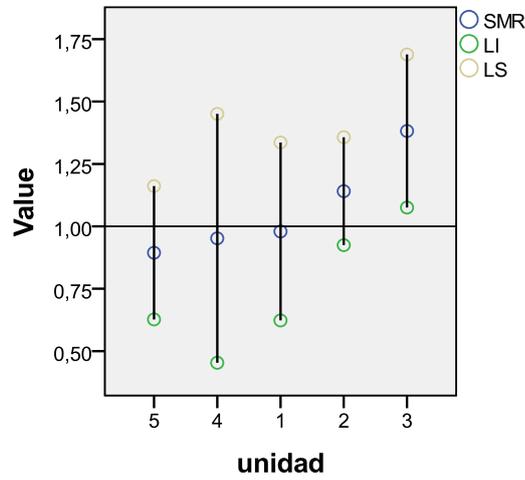
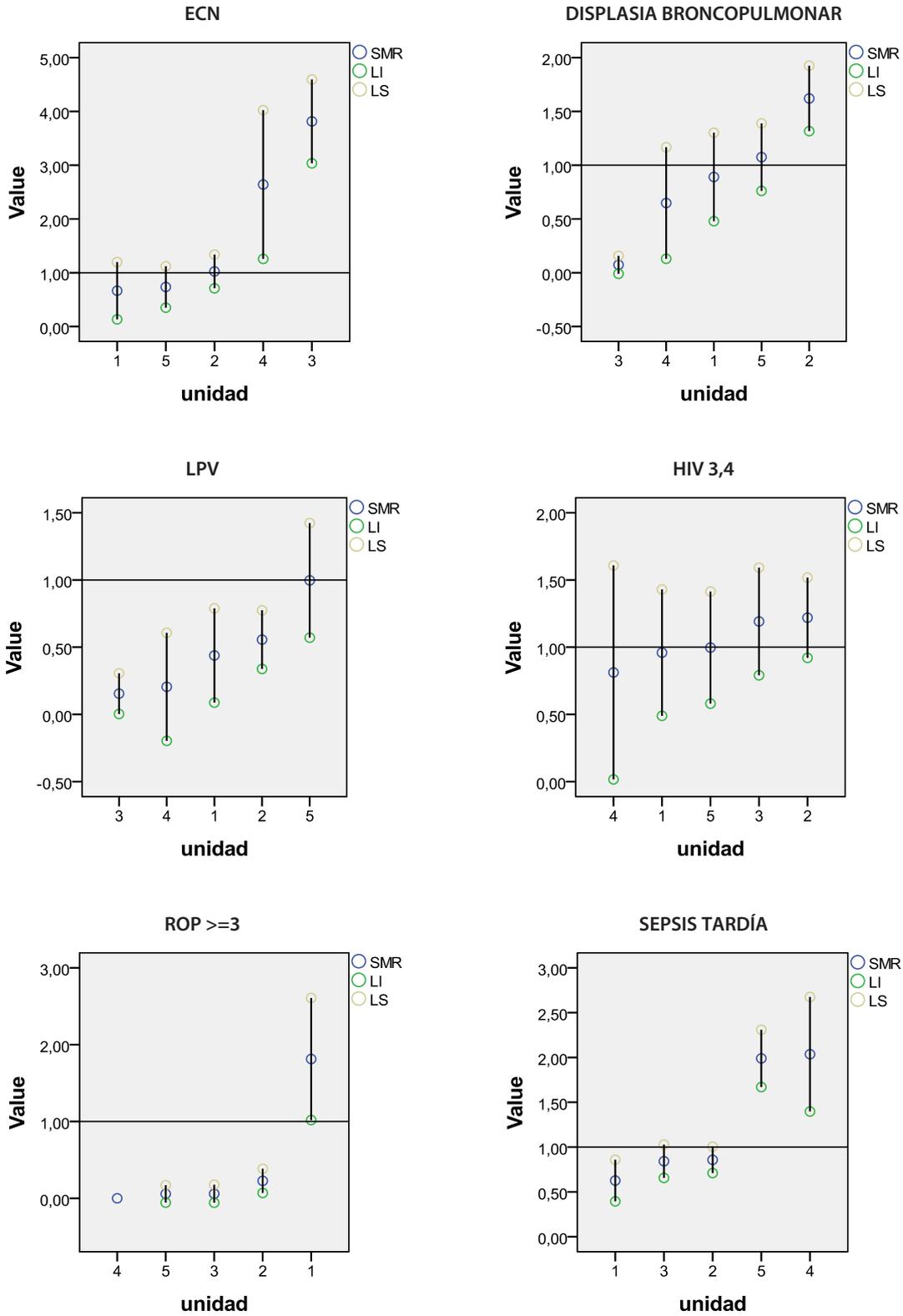


Figura 8. Morbilidades estandarizadas por edad gestacional: ECN, DBP, LPV, HIV 3,4, ROP ≥ 3 , Sepsis tardía



4.4. SEGUIMIENTO DE LOS RECIÉN NACIDOS DE MUY BAJO PESO

Durante el periodo de estudio considerado ingresaron en la Unidad Neonatal del Hospital Universitario de Cruces un total de 796 recién nacidos vivos con un peso natal inferior a 1.500 g y de ellos, 59 pacientes fueron remitidos de otros centros para su seguimiento. Fallecieron un total de 126 (14,9 %) pacientes durante el ingreso hospitalario. En las subsiguientes figuras 9 y 10 se muestra la estratificación de los niños fallecidos en base al peso al nacimiento y las semanas de gestación. Tras el alta hospitalaria fallecieron 11 pacientes. De los 719 niños supervivientes, 66 de ellos pasaron a seguimiento por su hospital de referencia; bien al alta hospitalaria o cuando su situación fue estable.

El porcentaje de abandono del seguimiento a los dos años de edad corregida fue de 61 pacientes (17 %). Por tanto, nuestro estudio se realizó sobre un total de 593 niños a los dos años de edad, lo que supone que 82 % de ellos completaron el seguimiento.

La recogida sistematizada de los datos del seguimiento a los cuatro años se realiza desde el año 2001. El número de RNMBP que sobrevivieron al periodo neonatal en el periodo de 2001-2005 es 355 pacientes, de los cuales 61 abandonaron el seguimiento, por lo que a los cuatro años se evaluaron un total de 250, lo que supone el 70 % del total de RNMBP en ese periodo estudiado.

Figura 9 y 10. Distribución del Porcentaje de Mortalidad Neonatal total por peso y edad gestacional al nacimiento

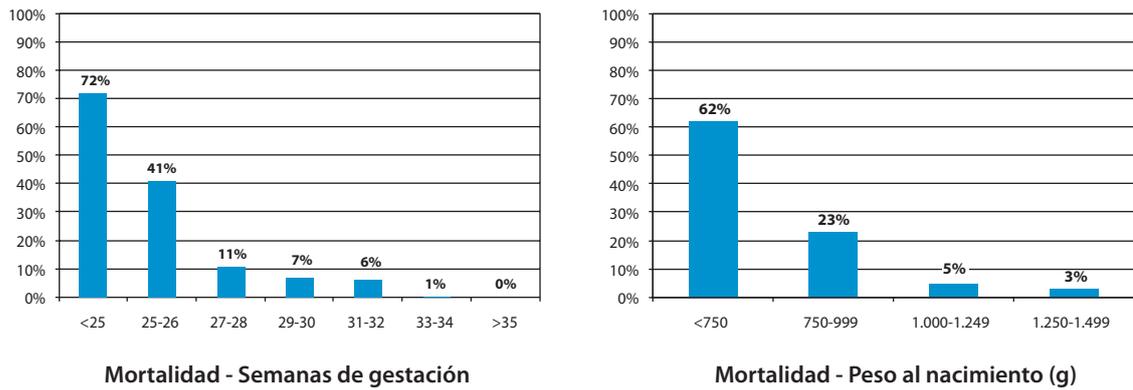
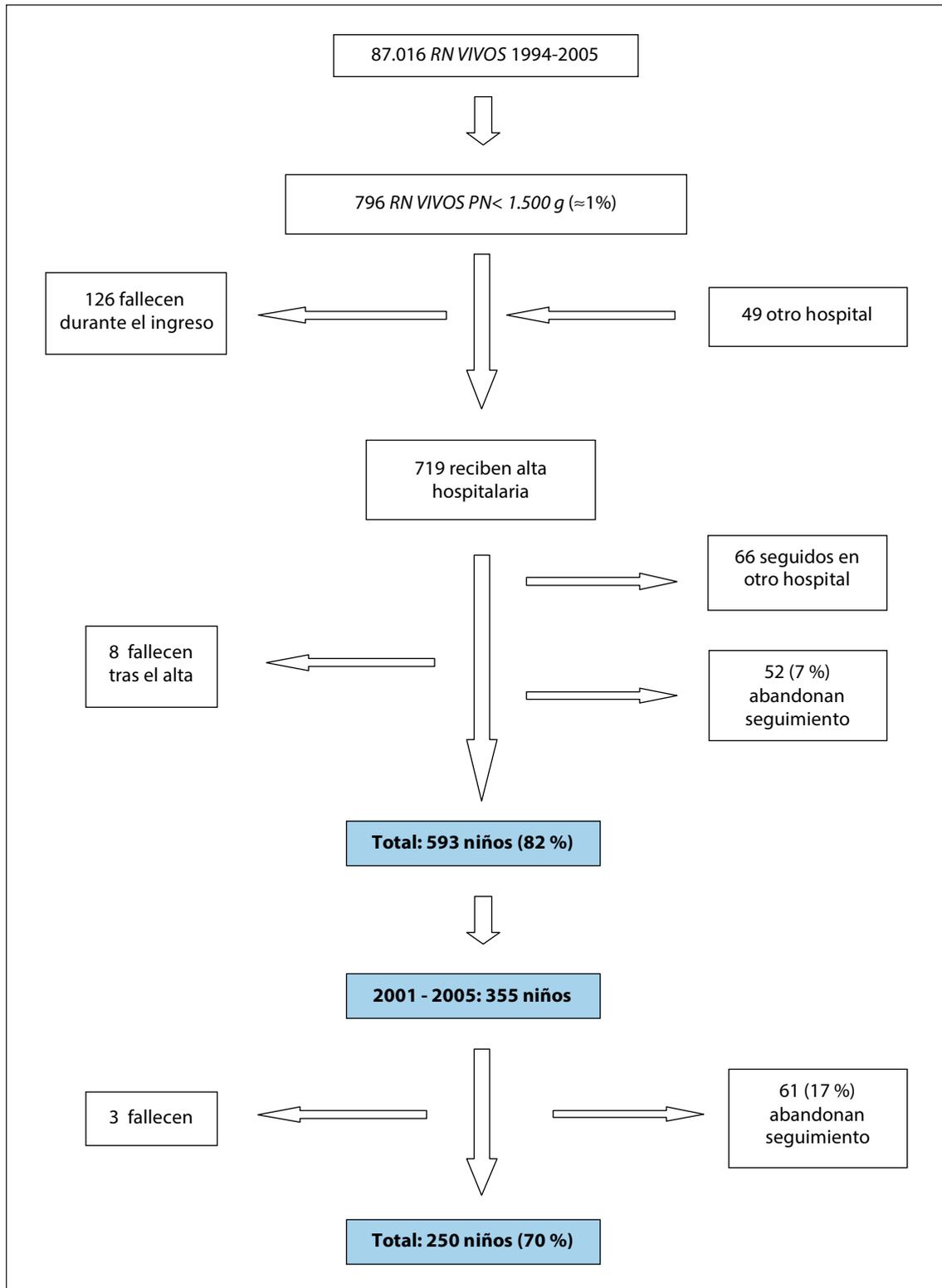


Figura 11. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el seguimiento



4.4.1. Datos demográficos

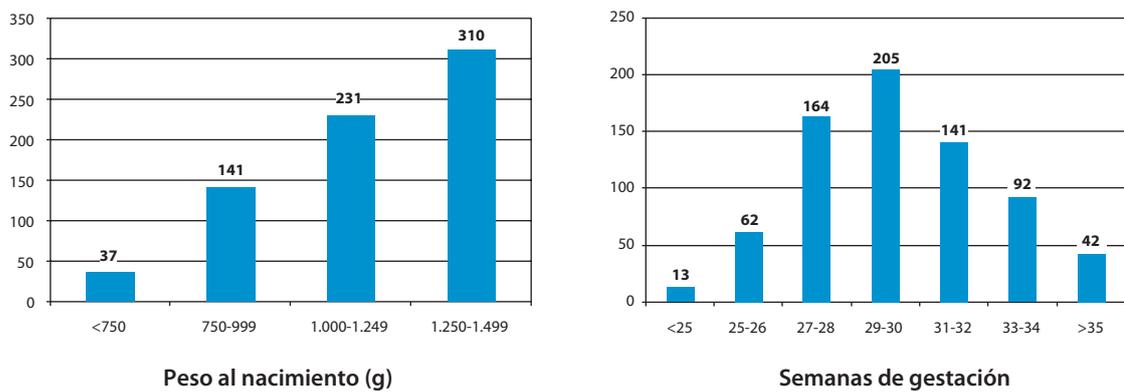
Los principales datos perinatales de la población estudiada (719 pacientes) se recogen en la tabla 7:

Tabla 7. Datos perinatales de los 719 pacientes vivos dados de alta

Datos perinatales	Mediana ± de
Peso Natal	1.190 ± 232,40 g
Edad gestacional	30 ± 2,78 sem
	%
Mujeres/Varones	50,9/49,1
Corticoide prenatal	80
Parto múltiple	43
PAG/PBG	69/31
Cesárea	68
Gestosis	15
Sepsis precoz	3

La distribución de los pacientes según el peso y las semanas de gestación se muestran en los siguientes figuras:

Figura 12 y 13. Distribución de los 719 pacientes vivos dados de alta en función del peso y las semanas de gestación al nacimiento



A su vez también reseñamos en la siguiente tabla los principales datos de morbilidad intrahospitalaria de los 719 pacientes.

Tabla 8. Morbilidad intrahospitalaria de los 719 pacientes vivos dados de alta

Morbilidad intrahospitalaria	N.º pacientes (%)
SDR	231 (32)
Surfactante profiláctico	23 %
Surfactante terapéutico	32 %
DBP	142 (19,7)
HIV	121 (17)
HIV 1,2	94 (13)
HIV 3,4	27 (3,8)
LPV	20 (2,8)
PDA	123 (17)
Indometacina	16 %
ECN	28 (3,9)
Perforación intestinal focal	15 (2)
Sepsis tardía	112 (15,6)
ROP I, II / III,IV	89 / 15
Fotocoagulación	16 (2,2)

En el estudio ecográfico cerebral seriado durante el ingreso en la Unidad Neonatal, 121 (17 %) de los ingresados presentaron HIV, de las cuales en 27 (3,8 %) eran HIV de grado 3 y 4 (Figura 14). A su vez, fueron diagnosticados de LPV quística o hiperecogénica 20 pacientes (2,8 %) (Figura 15).

Figura 14. Porcentaje de HIV en función de las semanas de gestación en los 719 pacientes

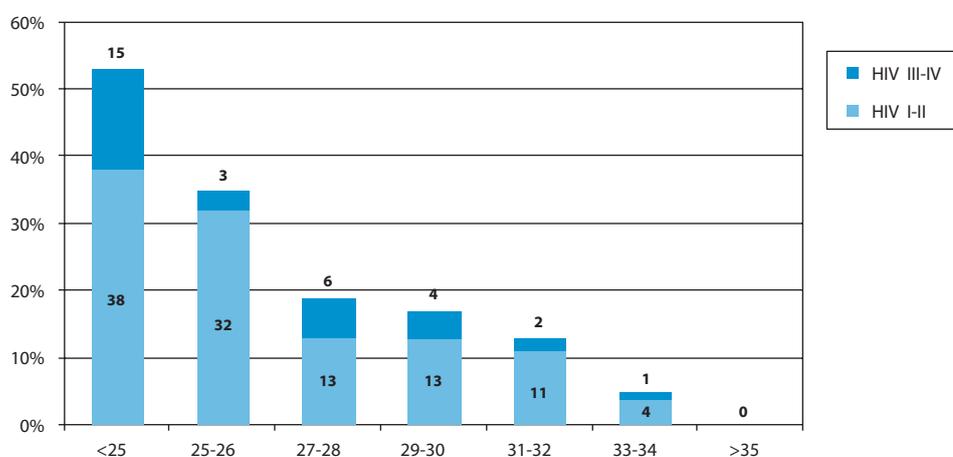
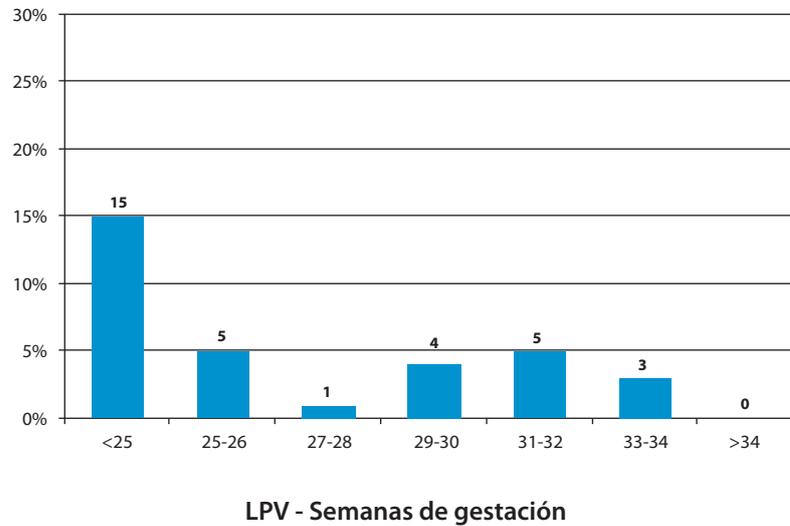


Figura 15. Porcentaje de LPV en función de las semanas de gestación al nacimiento en los 719 pacientes vivos al alta



En la regresión logística multivariante realizada tanto con las variables perinatales como de morbilidad hospitalaria, únicamente encontramos asociación con el desarrollo de PCI el antecedente de HIV (grados 3 y 4) y LPV de manera estadísticamente significativa.

4.4.2. Resultados del seguimiento a los dos y cuatro años

a) Datos somatométricos

A los dos años de edad corregida, el 19 % de los niños en seguimiento presentaron un peso inferior a P3, 12 % una talla inferior a P3 y 8 % un PC menor de P3. Para los cuatro años de edad, de los pacientes en seguimiento, se observó que el porcentaje de niños con peso, talla y PC inferior a P3 era 13 %, 8 % y 6,8 %, respectivamente (Tabla 9).

Tabla 9. Datos antropométricos por debajo del P3 de los pacientes controlados a los 2 y/o 4 años de edad corregida

	2 años de edad (593)	4 años de edad (250)
Peso < P3	113 (19 %)	33 (13 %)
Talla < P3	69 (12 %)	20 (8 %)
PC < P3	46 (8 %)	17 (6,8 %)

b) Morbilidad sensorial

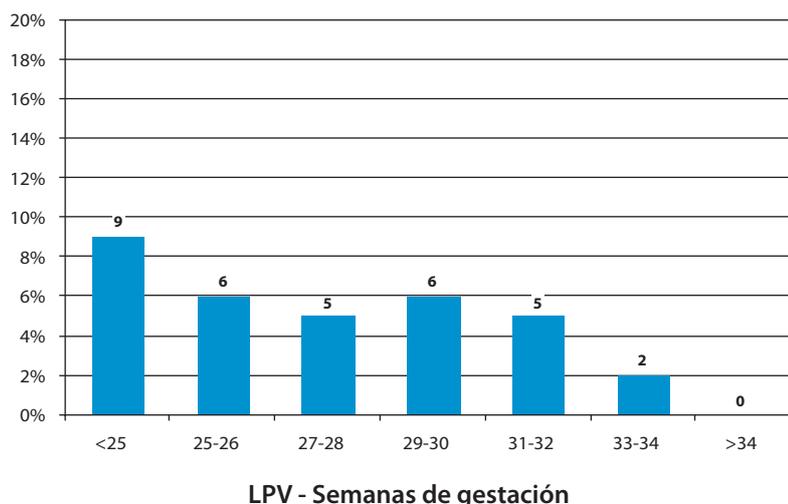
- *Alteraciones auditivas.* A lo largo del seguimiento se detectaron cinco pacientes (0,8 %) con déficit auditivo, dos de ellos bilaterales que recibieron implantes cocleares y audífonos respectivamente y tres de ellos unilateral.

- *Alteraciones visuales.* En el estudio oftalmológico realizado a todos los pacientes durante el ingreso, se diagnosticó ROP mayor o igual a grado III en 15 pacientes (2 %), precisando todos ellos tratamiento con fotocoagulación. A los dos años de edad uno de los pacientes presentó ceguera bilateral total, que correspondía al periodo previo a la sistematización de las revisiones oftalmológicas e instauración de tratamiento con crioterapia.

Los pacientes con ROP presentan un mayor riesgo de desarrollar defectos de refracción, estrabismo, ambliopía, glaucoma y desprendimiento tardío de retina, por lo que en el Hospital Universitario Cruces independientemente de haber presentado ROP o no, todo RNMBP es valorado por el Servicio de Oftalmología a la edad de tres años. A los cuatro años de edad, de los pacientes que cumplieron la revisión oftalmológica (345 niños, 48 %), se observó déficit en la agudeza visual, ametropía y estrabismo en 13 (4 %), 151 (44 %) y 42 (12 %) pacientes, respectivamente. Entre los pacientes con déficit de la agudeza visual, ocho fueron secundarias a ROP (5 bilaterales, 3 unilaterales), tres asociadas a PCI (1 bilateral, 2 unilaterales) y dos bajas visiones con hipoplasia del nervio óptico y Albinismo asociados.

- *Alteraciones motoras. Parálisis cerebral.* Se diagnosticaron de PCI a 31 niños, lo que supone el 5,2 % del total de niños que cumplieron el seguimiento a los dos años de edad (Figura 16).

Figura 16. **Porcentaje de pacientes con PCI en función de las semanas de gestación al nacimiento en los 593 pacientes controlados hasta los 2 años de edad corregida**



Con la siguiente tabla se ha pretendido resumir someramente las características de dichos pacientes. A su vez, como es referido en la literatura, se ha podido comprobar el predominio del patrón espástico, bien sea diplejía o hemiplejía, frente a otros menos frecuentes como el distónico o atáxico; así como una evolución progresiva en el periodo de años estudiado de patrones severos de tetraparesia espástica con Gross Motor Function (GMFCS) de V a III a patrones más moderados de hemiplejías o diplejías con GMFCS de I, aunque persiste su clasificación como secuela moderada en gran parte debido a su importante asociada comorbilidad.

Tabla 10. Resumen de los pacientes afectados de PCI

PCI: 31	GM	EG (SEM)	PESO (g)	ECO	Otros
Secuelas graves: 15					
4 Tetraparesias espásticas	V	28	1.125	HIV III. Hidrocefalia	Válvula VP. Exitus
	IV	28	940	LPV quística	Toxina -Tenotomía
	IV	26	790	LPV quística	Convulsiones
	II	32	1.100	Encefalop. H-I	Conv. Hiperactiv.
Atáxica	III	27	995	LPV quística	Ciego. Conv. TOC
3 Hemiplejías espásticas	III	29	1.060	HIV IV. Hidrocefalia	Tenotomía. Válvula VP
	I	28	750	HIV II	Hemianopsia . R. lenguaje
	I	25	670	HIV IV	R. Mental. Hiperact. Estrab. Convulsiones. R. lenguaje Hiperactividad
6 Diplejías espásticas	III	29-31	1.110	LPV	Tenotomía. Válvula VP
	II	23	1.480	LPV	TOC. Ansiedad
	I	26	540	Normal	Ambliopía severa Hiperactividad
			795		
Hemiplejía distónica	I	31	1.440	HIV IV LPV quística	Estrabismo Trast. Aprendizaje Tras. Espectro autista
Secuelas moderadas: 16					
8 Diplejías espásticas	II	27	770	Normal	Toxina-Tenotomía
	I	29-31	1.210	Encefalop. H-I	Convulsiones. RPM. Hiperactividad
			1.270		
			1.450		
		1.300			
Atáxica	I	29	970	Hidrocefalia	Ambliopía. Nistagmus. Valv
7 Hemiplejías espásticas	I	28-34	740	HIV IV. Hidrocefalia	Tenotomía. Válvula VP
			1.310	HIV II	Hemianopsia . R. lenguaje
			1.450	HIV IV	R. Mental. Hiperact. Estrab.
			1.490	LPV	Convulsiones. R. lenguaje
			1.500		Hiperactividad Déficit AV bilateral

c) Otros índices de neurodesarrollo

• *Lenguaje.* A los dos años de edad, 20 pacientes presentaban trastornos en la comunicación (incapacidad de producir cinco o más sonidos reconocibles o la no vocalización), y entre ellos cuatro presentaban a su vez incapacidad de comprensión de palabras o signos. Así mismo, a los cuatro años de edad, se detectaron 20 pacientes con trastornos del lenguaje, sólo cuatro de ellos habían sido ya diagnosticados a los dos años, y los 16 restantes se trataban de trastornos leves, asociados o no, a otros trastornos del aprendizaje con coeficientes de desarrollo límites. Es decir, encontramos una totalidad de 36 pacientes con trastornos del lenguaje (6,5 %), de distinta gravedad, así como edad de detección.

El test de Bayley II se aplica en nuestro hospital desde el año 2001, a la edad de dos años de edad corregida. Se aplicó a un total de 165 niños (66 % de los pacientes, siendo excluidos aquellos con problemas motores severos o por decisión de los padres), obteniendo una puntuación media en el IDM de $99,9 \pm 14$ puntos y en el IDP $96 \pm 12,1$ puntos.

A continuación se indican más detalladamente los valores obtenidos de IDM e IDP, categorizados en base a la clasificación de secuela leve, grave y moderada (Tabla 11). Cabe destacar que el número de pacientes con IDM o IDP menor de 70 fue de cinco, frente a 14 pacientes con IDM o IDP entre 70-84 (8 %, considerado como secuela leve).

Tabla 11. Categorización de los valores de IDM e IDP del test de Bayley a los 2 años de edad corregida

Puntuación (Secuelas)	IDM	IDP
< 55 (S. grave)	1	3
55-69 (S. moderada)	3	2
70-84 (S. leve)	14 (8 %)	14 (8 %)
> 85	147	145
Total	165	164

5. DISCUSIÓN

En el mundo industrializado la prematuridad y sus consecuencias, es una de las principales causas de mortalidad, como lo es también ya en los países en desarrollo. Además, en los países de nuestro entorno, la morbilidad neonatal e infantil se ve afectada por dos hechos fundamentales, el aumento en los últimos años de niños que nacen prematuramente, y el significativo incremento de la supervivencia de niños extremadamente inmaduros.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el nacimiento prematuro es la principal causa de muerte en las primeras cuatro semanas de vida (mortalidad perinatal y neonatal) y la segunda causa en niños menores de cinco años (mortalidad infantil), después de la neumonía.

A pesar del progreso socio-económico y sanitario, la incidencia de la prematuridad (entre un 5 y 12 % de los partos) no solo no ha disminuido, sino que ha sufrido un lento pero mantenido incremento, debido sobre todo al notable incremento de los embarazos múltiples, fundamentalmente producidos por el gran incremento de las técnicas de reproducción asistida y también al aumento de la edad materna. Si tenemos en cuenta que en este grupo de niños se concentra las tres cuartas partes de la mortalidad perinatal y más de la mitad de las morbilidades infantiles a largo plazo (Papiernik E et al. 1999), se puede afirmar que la prematuridad es un importante problema para la salud pública.

5.1. FACTORES CAUSALES DE PARTO PREMATURO

El parto prematuro se produce por diversidad de razones, si bien en muchos casos la causa real permanece desconocida. La mayoría de los estudios epidemiológicos clasifican el parto prematuro, de acuerdo a la causa más próxima diferenciando tres categorías:

- 1) interrupción medicamente indicada de parto, o iatrogénica,
- 2) parto prematuro espontaneo con membranas intactas, y
- 3) parto prematuro con ruptura precoz y espontánea de membranas (Romero R et al. 2007).

Esta última situación se considera un síndrome (síndrome inflamatorio fetal) iniciado por múltiples mecanismos como la infección o inflamación amniótica (amnionitis clínica y sobre todo subclínica), la isquemia o hemorragia utero-placentaria, la sobre distensión del útero, el estrés u otros procesos inmunológicos (Romero R et al. 2006). Actualmente se cree que este síndrome junto a la gemelaridad, es la causa más frecuente de parto prematuro.

Existen muchas características maternas, fetales, paternas y ambientales que se asocian con parto prematuro. En el resumen de la evidencia científica que hemos realizado en relación con este tema, parece que está razonablemente documentado que la raza negra, la soltería, el bajo estatus socio-económico, antecedentes de parto prematuro, los abortos involuntarios, la fertilización *in vitro*, las anomalías de la placenta, el sangrado vaginal, el consumo de sustancias como el alcohol o tabaco y las gestaciones múltiples se asocian con el parto prematuro (Berkowitz et al.1993, Goldenberg RL et al. 2008).

Sin embargo, se debería señalar que la asociación causal del parto prematuro con algunas de estas características puede no ser en realidad una acción causa-efecto, sino estar mediatizada por diversos factores de confusión o situaciones de riesgo no identificadas o subyacentes; que no han sido ajustados en los diversos estudios revisados.

En resumen, en la mayoría de los casos no es posible establecer un mecanismo preciso, sino que un conjunto de factores convergen e interactúan para desencadenar el parto prematuro (Goldenberg RL et al. 2005). Sin embargo, el embarazo múltiple y la corioamnionitis subclínica destacan como principales causas a tener en cuenta en la prevención del parto prematuro.

5.2. PREVENCIÓN DE LA PREMATURIDAD

Es evidente la preocupación de la comunidad científica en intentar lograr una disminución de la prematuridad a través de distintas intervenciones. A finales de los años 70 destaca una intervención realizada en Francia por Papiernick, para la prevención de la prematuridad. La intervención realizada a nivel nacional, consistió en el establecimiento de un programa de detección de embarazadas en situación de riesgo de parto prematuro mediante un sistema de medida sobre estilos de vida y signos clínicos (test de Papiernick), para aplicar en estos casos un estricto control del embarazo. Dicho cribado poblacional clínico consiguió reducir en un 67 % los nacimientos de niños menores de 1.500 g. y menores de 32 semanas. Sin embargo, tras finalizar el programa, las tasas volvieron a aumentar; siendo la tasa actual de prematuridad similar al resto de países europeos (Blencowe H et al. 2012).

En los últimos diez años, los estudios relacionados con la prevención del parto prematuro se dirigen a la prevención y el cuidado de la mujer embarazada, pero también a implementar diferentes intervenciones en los períodos preconcepción y en la prevención de la amenaza de parto prematuro.

Algunas intervenciones preventivas no farmacológicas, de tipo educativo o conductual han mostrado su relativa eficacia. Cabe destacar los programas de prevención del tabaquismo que reducen de manera significativa el parto prematuro, el bajo peso del niño al nacer y la proporción de mujeres que continúan fumando (Lumley J et al. 2004).

En el ámbito nutricional, se ha sugerido una asociación entre el índice de masa corporal y el riesgo de parto prematuro, si bien este puede variar según la raza o grupo étnico que se analice; lo que señala el complejo papel que juega la nutrición como factor de riesgo de parto prematuro. Los estudios realizados hasta la fecha sobre la dieta, como el aumento de la ingesta de proteínas, los suplementos con antioxidantes, de ácido omega-3 contenido en el aceite marino, de magnesio, zinc o AGCLPI, no han demostrado un claro efecto beneficioso en la prevención del parto prematuro (Kramer MS et al. 2003, Mahomed K et al. 2007, Makrides et al. 2001, 2006, Horvarth A et al. 2007, Rumbold A et al. 2005).

En cuanto a la infección, señalar que sí bien hay una asociación entre la enfermedad periodontal y parto prematuro, no está claro que la afectación periodontal tenga un papel directo sobre los resultados del embarazo, ni tampoco que el tratamiento antibiótico de la periodontitis reduzcan el parto prematuro espontáneo antes de la semana 37 de gestación (Scannapieco FA et al. 2003).

Hay que destacar que la rotura espontánea prematura de las membranas amnióticas está fuertemente asociada con el parto prematuro. Sin embargo, la administración de antibióticos a mujeres asintomáticas con alto riesgo de parto prematuro no reduce el riesgo de éste y no existe evidencia suficiente para recomendar su uso de manera rutinaria (Simcox et al. 2007, King J et al. 2002, Thinkhamroj et al. 2002).

Por otra parte, un EC que evaluó la efectividad de los programas prenatales de detección y tratamiento de las infecciones del aparato genital inferior en 4.155 mujeres embarazadas, concluyó que reducen el parto prematuro cuando dichos programas se establecen antes de la semana 20 gestacional (Sangkomkambarg et al. 2009).

La evaluación de la efectividad y seguridad del cerclaje del cuello uterino, no ha mostrado tampoco una reducción general de las tasas de parto prematuro; su uso no debe pues recomendarse para las mujeres con bajo y medio riesgo de parto pretérmino, independientemente de la longitud del cervix en el ultrasonido. Su papel para las mujeres con cervix cortos queda inconcluso, precisándose más estudios para aclarar definitivamente el tema. Sin embargo, puede existir un papel para el cerclaje profiláctico en aquellas mujeres consideradas de alto riesgo, ya sea por pérdidas anteriores o por borramiento progresivo del cervix (Drakeley AJ et al. 2003, Berghella V et al. 2011).

Muy recientemente, un ensayo clínico controlado para el uso de un pesario cervical, ha demostrado resultados prometedores en la prevención del parto prematuro, en mujeres con cuello uterino corto (Goya M et al. 2012), si bien de nuevo precisa su confirmación con otros estudios que incluyan mayor número de casos.

La administración de progesterona con el fin de prolongar el embarazo en mujeres con menos de 37 semanas de gestación, ha demostrado que puede atenuar el acortamiento de la longitud cervical y reducir la frecuencia de las contracciones uterinas. No obstante, el análisis fue limitado por el escaso número de estudios disponibles. Los beneficios de la progesterona varían en función del grupo de riesgo y de la ruta de administración o la dosis, por lo que se necesitarían más estudios que aclaren estos puntos (Su LL et al. 2010).

Ya en la amenaza de parto prematuro, la administración de agentes tocolíticos han mostrado ser eficaces en el retraso temporal del parto, permitiendo la administración de corticosteroides prenatales y el traslado de la madre a un centro hospitalario especializado, donde pueda recibir un cuidado especializado apropiado. Sin embargo, los estudios revisados no avalan la utilización de los agentes tocolíticos como tratamiento de mantenimiento después de la amenaza de parto prematuro, a pesar de que algunos de ellos como por ejemplo el nifedipino parece ser más efectivos cuando se compara con otros (Conde-Agudelo et al. 2011).

5.3. SITUACIÓN EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DEL PAÍS VASCO

La existencia de registros que recogen datos locales y regionales de base poblacional, permite obtener información de gran interés sobre los factores de riesgo y protectores de una enfermedad o proceso concreto. Un registro poblacional proporciona una información más valiosa que uno de base hospitalaria; permitiendo describir las características de los pacientes y profundizar en el conocimiento de sus enfermedades con el fin de mejorar su calidad de vida. Sin embargo, dichos registros son escasos, y de hecho no existen en nuestra C.A., ni en el Estado.

Por otra parte, pocos son los estudios publicados a nuestro nivel o a nivel internacional que incluyan datos sobre morbilidades perinatales y neonatales de base poblacional, y los que hay, solo incluyen datos de recién nacidos muy inmaduros (menores de 26 semanas) (Larroque B et al. 2004, Kutz P et al. 2009, Costeloe K et al. 2000).

Queremos señalar, que en el año 2001 se creó el GEN-VN con el objetivo de estudiar y analizar la actividad asistencial perinatal y neonatal en el País Vasco y Navarra. El GEN-VN lo compone prácticamente la totalidad de los centros sanitarios donde se producen los nacimientos en ambas CC.AA., recogiendo datos perinatales y neonatales de todos los niños nacidos vivos, a partir de las 24 semanas de gestación, y que son asistidos en las unidades neonatales pertenecientes al Grupo. Dado que todos los niños nacidos de menos de 1.500 g son ingresados en alguna de las cinco UCINs de los hospitales de segundo y tercer nivel que pertenecen al GEN-VN, dicho registro es de hecho de base poblacional.

Además, la creación del GEN-VN ha permitido estandarizar la terminología e indicadores usados, así como dar soporte para la recogida por vía informatizada en todas las unidades neonatales que atienden RNMBP del País Vasco y Navarra. Todo ello ha proporcionado una visión global de las características perinatales, factores de riesgo y la morbi-mortalidad de este grupo poblacional en ambas CC.AA.

Cabe destacar que la baja tasa de mortalidad perinatal y neonatal del País Vasco y Navarra, seguramente está relacionada con que estas dos CC.AA. cuentan con un sistema de acceso para la atención médica perinatal que parece muy adecuado. De hecho, se ha producido un aumento significativo de los cuidados prenatales y el tratamiento con esteroides prenatales, llegando a alcanzar un 99 % y 89 % respectivamente, en el año 2006.

Más concretamente, nuestro análisis de los datos del GEN-VN, se centró en el análisis de la mortalidad y las morbilidades de todos los nacidos vivos con menos de 1.500 g de peso natal que ingresaron antes de cumplir 28 días de vida, en el País Vasco y Navarra entre los años 2001 y 2008.

Así, aproximadamente el 1 % de los niños que nacen en el País Vasco y Navarra presentan muy bajo peso al nacer, porcentaje muy similar al descrito para otros países de Europa (Garne E et al. 2010). Sin embargo, el porcentaje de partos múltiples es superior al publicado, entre otros estudios, por Moro et al. en el 2009. Además, las tasas de gemelaridad no variaron mucho durante el periodo estudiado. Nuestras elevadas tasas de gemelaridad en RNMBP son debidas a que uno de los hospitales incluidos en el estudio, es centro de referencia para reproducción asistida de financiación pública y ha sido pionero en estas técnicas. Así, en este centro, en el año 2011, el 41 % de los RNMBP asistidos procedían de embarazos múltiples.

Por otra parte, el número de cesáreas anuales practicadas no varió mucho en el periodo estudiado, siendo inferior con respecto a otros estudios realizados en España, Japón o Irlanda (Kusuda S et al. 2006, Sanchez E et al. 2009, Moro M et al. 2007, Murphy BP et al. 2010); pero superior al observado en Canadá (Lee SK et al. 2000). La práctica de cesáreas ha sido muy debatida durante los últimos años y no existe evidencia de que esta intervención mejore los resultados perinatales de los RNMBP (Zeitlin J et al. 2010).

En cuanto a las causas de mortalidad de los RNMBP, nuestros datos mostraron que el fallo respiratorio, las infecciones perinatales y nosocomiales y las alteraciones neurológicas causaron el 78,4 % de las muertes. La mortalidad neonatal tardía y precoz se mantuvo más o menos constante; sin embargo, la mortalidad neonatal inmediata y la mortalidad neonatal total mostraron una tendencia descendente en este periodo de tiempo.

Si bien la mortalidad neonatal de los RNMBP ha disminuido durante el pasado siglo, ese descenso parece que se ha estancado a lo largo del periodo estudiado en los hospitales del GEN-VN al igual que ha ocurrido en Europa y EEUU (Moro et al. 2007, Meadow W et al. 2004).

En relación a la evolución de los RNMBP asistidos en los hospitales del GEN-VN, merece la pena destacar que una de las principales complicaciones neonatales que origina problemas a largo plazo fue la DBP, que se diagnosticó en un 14 % de casos y que además, descendió significativamente a lo largo del periodo estudiado. Su incidencia fue inferior al 26-28 %, descrito por otros grupos en Japón o Canadá (Kusuda S et al. 2006, Lee SK et al. 2000); quizá debido a diferencias en la asistencia perinatal y/o neonatal prestada o a factores genéticos.

El uso de indometacina-ibuprofeno como profilaxis para el cierre del conducto arterioso ha disminuido de manera significativa en los hospitales del GEN-VN, dado que las últimas revisiones científicas desaconsejan su utilización; ya que aunque reduce la incidencia del ductus arterioso permeable, expone al niño a efectos secundarios importantes. Además, los últimos ensayos clínicos que compararon la indometacina contra placebo han descrito que el ductus puede cerrarse de manera espontánea en el grupo control a los tres días de vida (Fowlie PW et al. 2010, Benitz WE et al. 2010). Ello parece demostrar, junto con la baja tasa de cesáreas en este colectivo y en la población general, que los profesionales del área perinatal, sean obstetras o neonatólogos, no sólo tienen acceso y conocen la evidencia científica, sino que la aplican en su práctica clínica habitual.

La infección nosocomial en esta población, como en otras, produce una alta letalidad y prolonga la estancia hospitalaria. El porcentaje de sepsis en los centros pertenecientes al GEN-VN es similar al publicado por otros grupos españoles o por la red neonatal canadiense pero superior al que presentan las unidades de Japón (8 %).

Hay que destacar, que en la actualidad España carece de un sistema de vigilancia de la infección nosocomial específicamente diseñado para la población neonatal, que recoja información para calcular in-

dicadores que permitan evaluar los riesgos del uso de catéteres intravasculares, respiradores y antibióticos durante los días de estancia de cada recién nacido.

Es un hecho reconocido que la infección nosocomial es potencialmente prevenible, por lo que creemos que el control de su transmisión es una prioridad que debemos abordar. En este sentido, en el año 2010 se firmó un convenio de colaboración entre el Ministerio de Sanidad y las Sociedades Españolas de Neonatología (SEN) y Enfermería Neonatal (SEEN), con el fin de plantear una estrategia para la implementación de un sistema de vigilancia de la infección nosocomial en RNMBP en las UCINs españolas. El sistema elegido por este grupo es el «NeoKiss» (<http://www.nrz-hygiene.de/en/surveillance/hospital-infection-surveillance-system/neo-kiss/>), diseñado por el grupo de preventivistas e higienistas del hospital Charité en Berlín, y que es de obligatorio cumplimiento en todas las UCINs de Alemania. Este sistema hace ya dos años que está en marcha en el Hospital Universitario Cruces, y se espera implementarlo en un futuro cercano en todas las UCINs del País Vasco y Navarra.

La variabilidad en la práctica clínica habitual es un fenómeno íntimamente ligado a la medicina, y de difícil control, pero que puede dificultar la comparación de los resultados asistenciales entre diferentes centros. Sin embargo, esta variabilidad puede ser empleada para la detección de posibles áreas en las que la mejora sea posible, mediante la aplicación de programas específicos de mejora de la calidad del proceso asistencial. Así, el análisis comparativo de nuestros datos, mostró también diferencias significativas entre las distintas UCINs, cuando comparamos las tasas crudas en las variables resultado, excepto en HIV grados 3,4. Además, el análisis de dichas variables estandarizadas por edad gestacional (ECN, leucomalacia, ROP 3,4, DBP, HIV grados 3, 4, sepsis nosocomial y mortalidad neonatal total) volvió a demostrar esta tendencia. Quizá estas diferencias en algunas variables resultado como la DBP, podrían ser debidas a desigualdades en los criterios diagnósticos, más que a una variabilidad de la práctica asistencial.

Las diferencias en la práctica clínica, documentadas en la literatura científica, apoya la necesidad de realizar estudios de base poblacional, que permitan realizar comparaciones entre diferentes unidades neonatales y posibiliten el diseño de propuestas de mejora de la calidad en la atención del recién nacido prematuro.

5.4. SEGUIMIENTO DEL NEURODESARROLLO EN LOS RECIÉN NACIDOS DE MUY BAJO PESO

Los avances en la medicina perinatal y los cuidados intensivos neonatales durante los años 80 y 90, llevaron consigo un aumento importante en la supervivencia de los RNMBP. Sin embargo, la posibilidad de que el aumento de la supervivencia se acompañe de un incremento de las discapacidades es un motivo de gran preocupación (Robertson CM et al. 2009). No obstante, existen estudios que confirman esta asociación y otros que la descartan. De todos modos, es claro que la tasa de supervivencia aislada no es un criterio suficiente para valorar la calidad de asistencia perinatal y neonatal, siendo imprescindible hacer constar la presencia o no de déficits neuro-sensoriales, cognitivos y del comportamiento en edades posteriores de la vida, desde no antes de los 12 o 18 meses de edad postnatal, al inicio de la edad escolar, alrededor de los siete años. Así, la tasa de supervivencia sin discapacidad debe considerarse como mejor indicador de calidad de la asistencia en estas áreas.

Muchos trabajos sugieren que el número de discapacidades generalmente aumenta al disminuir la edad gestacional y peso natal (Anderson P et al. 2003, Emsley HC et al. 1998, Vohr B et al. 2000, Wilson-Costello D et al. 2005). La función neuromotora, junto con la exploración de los órganos sensoriales de la visión y la audición, constituyen los pilares fundamentales para evaluar las secuelas por el bajo peso. Sin embargo, en los últimos años, los problemas cognitivos-conductuales están tomando mayor relevancia (Wang CJ et al. 2006).

Durante el primer año de vida las secuelas más importantes observadas en los RNMBP son de tipo motor, con frecuente presentación clínica de hipertensión. Sin embargo, afortunadamente en la mayor parte de los casos (80 %), se corresponde con una hipertensión transitoria, cuadro clínico considerado como variante de la normalidad, que progresa cefalocaudalmente, sin asimetrías y sin retrasar la adquisición de la sedestación ni la marcha. Desaparece antes de los 18 meses de edad corregida, sin repercutir en la evolución del niño (Bracewell M et al. 2002). En el otro 20 % que persiste la hipertensión, se diagnostican diversos grados o tipos funcionales de PCI.

En nuestro estudio, el seguimiento de los supervivientes a los dos años de edad, mostró que el 5,3 % de los pacientes presentaban datos de PCI; una tasa similar a la de los estudios revisados. Debemos destacar, que en estudios recientemente, se ha observado que en la edad escolar, en niños sin criterios clínicos de PCI, presentan alteraciones neurológicas muy sutiles, en áreas como la coordinación motora, la deambulación o la fonación, que podían pasar desapercibidas en la exploración física o los test realizados en edades anteriores de la vida (Neubauer AP et al. 2008).

Por otro lado, otra de las discapacidades frecuentemente observada en los RNMBP a los dos años de edad corregida, es la presencia de problemas cognitivos. Pero, debemos considerar que la evaluación de la función cognitiva depende en gran medida del desarrollo motor, del lenguaje y de la capacidad de relación social, por lo que la evaluación obtenida en la infancia no se correlaciona en ocasiones con la que presentará el sujeto de adulto (Vohr B et al. 2004, WeisglasKuperus N et al. 1993, Larroque B et al. 2004).

Las diferencias cognitivas son mayores en áreas visuales y perceptivas; de modo que a nivel educativo, presentan mayores dificultades en la lectura y matemáticas. Aunque el desarrollo cognitivo se correlaciona con la edad gestacional y con el peso natal, existen factores como el número de ingresos hospitalarios, edad o nivel educativo de la madre que influyen en las habilidades cognitivas adquiridas, con independencia de ellas. Sin embargo, en el estudio EPIPAGE, realizado en unidades neonatales francesas, a los cinco años de edad, se observaban diferencias en el desarrollo cognitivo con respecto a los controles (RN a término con peso normal) a pesar de ajustar por todos estos factores (Delobel-Ayoub M et al. 2009).

En nuestro estudio, se utilizó la escala de Bayley II para valoración cognitiva, pero no pudo aplicarse a toda la población de RNMBP, ya que sólo se realiza desde el año 2001. La puntuación obtenida en la escala Bayley II de nuestra población, clasifica al 75 % de los pacientes como dentro del rango normal, con resultados de IDM e IDP >85. Cabe destacar que el número de pacientes con IDM o IDP menor de 70 fue de cinco, frente a 14 pacientes con IDM o IDP entre 70-84 (8 %, considerado como secuela leve). A su vez, mediante la entrevista clínica efectuada a los dos o cuatro años de edad, se detectó una totalidad de 36 pacientes con trastornos del lenguaje (6,5 %), de distinta gravedad, así como edad de detección.

Con el objetivo de mejorar el desarrollo motor y cognitivo de los RNMBP, se han desarrollado programas de atención temprana; de ahí la importancia de los programas de seguimiento en la detección temprana de aquellos pacientes proclives a iniciarla. La mayoría de estudios consideran que la atención temprana tiene una influencia positiva en el desarrollo cognitivo a corto y medio plazo (Orton J et al. 2009, Vanderveen JA et al. 2009, Spittle AJ et al. 2007, Symington A et al. 2006, Brisch KH et al. 2003). En el Hospital Universitario Cruces, se derivan a estos pacientes a los programas de atención temprana de la Diputación Foral de Bizkaia; sin embargo, en nuestro estudio el impacto de este factor no se ha estudiado, por no disponer de datos.

Aunque mucho menos frecuente que los problemas cognitivos y la discapacidad motora, las alteraciones sensoriales a nivel auditivo y visual son más frecuentes en los RNMBP que en la población general. En nuestra muestra, a los dos años de edad uno de los niños presentaba ceguera total y otros 13 pa-

cientes discapacidad visual moderada secundaria a ROP o patología neurológica fundamentalmente. A su vez, a los cuatro años de edad se observaron problemas sobre todo de refracción visual. Por otro lado, cinco pacientes presentaban problemas auditivos moderados.

En resumen, destacar la importancia del seguimiento a corto y largo plazo de nuestra población de riesgo (<1.500 g); no sólo por el hecho de establecer un diagnóstico, que nos permitirá conocer nuestra morbi-mortalidad (vital para informar a las familias) y derivar a los pacientes de riesgo a atención temprana, sino porque nos permite compararnos con poblaciones similares de distintos centros y con ello, evaluar la calidad de nuestra asistencia. Los resultados obtenidos en nuestro estudio respecto al neurodesarrollo son similares a los consultados en la bibliografía internacional revisada.

Finalmente, reseñar el interés creciente por un seguimiento más prolongado que nos permita detectar trastornos motores finos, problemas cognitivos leves o trastornos del comportamiento que han podido pasar desapercibidos previamente.

Con motivo de la planificación en el País Vasco del Programa de Atención Temprana, en el año 2010 se constituyó una comisión multidisciplinar de expertos con representantes del Departamento de Sanidad y Consumo, Departamento de Empleo y Asuntos Sociales y Departamento de Educación, Universidad e Investigación del Gobierno Vasco, así como de las tres diputaciones forales. Dicha comisión elaboró una «Propuesta de un modelo de atención temprana para la Comunidad Autónoma del País Vasco» que todavía no ha llegado a ejecutarse.

6. CONCLUSIONES

1. Un mejor entendimiento sobre las causas y mecanismos que desencadenan el parto prematuro, mejorará el desarrollo de estrategias preventivas eficaces.
2. Se necesitan más investigaciones sobre marcadores potenciales para la detección de la población de embarazos con alto riesgo de parto pretérmino.
3. Existe un vacío significativo de estudios que muestren intervenciones eficaces dirigidas a retrasar el parto y disminuir la incidencia de la prematuridad.
4. En los últimos diez años, los estudios de intervenciones preventivas e intervenciones terapéuticas en mujeres sintomáticas que sugieren algún beneficio muestran una calidad moderada-alta; son los relacionados con los programas para dejar de fumar, el uso de agentes progestacionales y el cerclaje o pesario cervical.
5. Nuestros datos de base poblacional, nos aportan una información muy valiosa sobre la morbilidad y mortalidad de los RNMBPN ingresados en centros hospitalarios, sobre todo para examinar las diferencias en la práctica clínica diaria entre las distintas unidades neonatales.
6. Los cuidados prenatales alcanzan prácticamente a la totalidad de las embarazadas.
7. Las tasas de morbi-mortalidad de los RNMBP asistidos en centros del País Vasco y Navarra han mejorado durante el periodo estudiado, y la DBP ha descendido de manera significativa.
8. Aunque se ha conseguido el objetivo planteado por el GEN-VN hace unos años de recoger datos con definiciones comunes de los RNMBP, que nos dan una visión de la situación real de ese grupo de población, el siguiente paso es plantear intervenciones que repercutan en una disminución de la morbilidad y la mortalidad en el neonato, como es el caso de la prevención de la sepsis nosocomial e implementar medidas de mejora de la calidad asistencial, en ésta u otras áreas.
9. Es necesario potenciar, ampliar y mejorar el seguimiento de los recién nacidos de riesgo para identificar las condiciones restrictivas y discapacitantes, que van desde problemas de salud a los problemas específicos de aprendizaje y trastornos de comportamiento.

7. RECOMENDACIONES

1. Promover un análisis de las causas de prematuridad en la C.A., centrado sobre todo en la gemelari-
dad iatrogénica relacionada con las técnicas de reproducción asistida.
2. Valorar la necesidad de limitar a uno el número de embriones implantados y de eliminar o limitar
la estimulación ovárica, como han hecho otros países como Finlandia e Israel.
3. Valorar la aplicación selectiva de tratamientos eficaces en el parto prematuro iniciado, como el tra-
tamiento con progestágenos.
4. Estandarizar e institucionalizar un Registro de Mortalidad Neonatal de todos los nacidos en la C.A.,
y plantear su integración en la base de datos europea del proyecto PERISTAT, financiado por
DGSANCO.
5. Mantener el análisis de las tasas de morbi-mortalidad de los RNMBP nacidos en la C.A. e integrar
los datos en la red Española SEN1500, de la SEN y el proyecto EuroNeoStat, también financiado
por DGSANCO y coordinado desde la Unidad Neonatal del Hospital Universitario de Cruces.
6. Plantear la implementación de un sistema de vigilancia y monitorización de la infección nosoco-
mial en RNMBP, mediante el sistema EuroNeoKiss.
7. Implementar estrategias educativas para disminuir las tasas de sepsis nosocomial en RNMBP en las
unidades neonatales de la red de Osakidetza/Servicio Vasco de Salud.
8. Potenciar y mejorar el seguimiento de los RNMBP para a la vez, identificar precozmente las condi-
ciones restrictivas y discapacitantes, y actuar en consecuencia.
9. Se recomienda crear, bajo la coordinación de los pediatras-neonatólogos de las unidades neona-
tales de Osakidetza, unidades funcionales de valoración de riesgos de minusvalías hasta los cuatro
años. Cada caso sería valorado por un equipo multidisciplinar formado, al menos, por un neonató-
logo con especial formación en neuro-desarrollo, neuropediatra, psicólogo infantil, rehabilitador,
oftalmólogo y otorrinolaringólogo con especial formación en problemas infantiles.
10. Se recomienda prolongar el periodo de seguimiento de los RNMBP hasta los siete años, para la de-
tección, valoración y tratamiento de las frecuentes alteraciones del aprendizaje y comportamiento
que pueden presentarse.
11. Es imprescindible racionalizar los recursos socio-sanitario-educativos disponibles en la C.A.; de
modo que cada niño/niña reciba las intervenciones preventivas y terapéuticas precisas de modo
personalizado, a la vez que se evitan interferencias y redundancias.
12. Debe promoverse la colaboración de los servicios pediátricos de atención primaria y especializada
de Osakidetza, de los responsables de la valoración de riesgos y de atención temprana de los ser-
vicios sociales de las diputaciones forales y de la red educativa vasca (Berritzegunes), de modo que
se produzca un intercambio de la información y una coordinación en las intervenciones preventi-
vas y terapéuticas precisas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Addis A, Moretti ME, Ahmed SF, Einarson TR, Koren G. Fetal effects of cocaine: an updated meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2001; 15: 341-369.
2. Agueda A, Echeverria A, Manau C. Association between periodontitis in pregnancy and preterm or low birth weight: Review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008; 13: E609-E615.
3. Albertsen K, Andersen AM, Olsen J, Gronbaek M. Alcohol consumption during pregnancy and the risk of preterm delivery. *Am J Epidemiol*. 2004; 159: 155-161.
4. Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, Salihu HM, Vintzileos AM. Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195: 643-650.
5. Ancel PY, Saurel-Cubizolles MJ, Di Renzo GC, Papiernik E, Breart G. Very and moderate preterm births: are the risk factors different? *Br J Obstet Gynaecol*. 1999; 106: 1162-1170.
6. Ancel PY, Lelong N, Papiernik E, Saurel-Cubizolles MJ, Kaminski M. History of induced abortion as a risk factor for preterm birth in European countries: results of the EUROPOP survey. *Hum Reprod*. 2004; 19: 734-740.
7. Ancel PY, Livinec F, Larroque B and EPIPAGE study group. Cerebral Palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: the EPIPAGE cohort study. *Pediatrics* 2006; 117: 828-35.
8. Anderson P, Doyle LW; Victorian Infant Collaborative Study Group. Neurobehavioral outcomes of school-age children born extremely low birth weight of very preterm in the 1990s. *JAMA*. 2003; 289(24): 3264-3272.
9. Andres RL, Day MC. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Semin Neonatol*. 2000; 5: 231-241.
10. Arnaud C, Daubisse-Marliac L, White-Koning M, Pierrat V, Larroque B, Glandjean H et al. Prevalence and associated factors of minor neuromotor dysfunction at age 5 years in prematurely born children: the EPIPAGE study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007 Nov (11); 161: 1053-61.
11. Aszkenasy M, Hutchison S. Births, gestation and birthweights in South Tees 1990-1996. *J Public Health Med*. 2000; 22: 457-461.
12. Aveyard P, Cheng KK, Manaseki S, Gardosi J. The risk of preterm delivery in women from different ethnic groups. *BJOG*. 2002; 109: 894-899.
13. Bayley N. Bayley Scales of Infant Development Manual. 2nd ed. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1993.
14. Benitz WE. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? *J Perinatol*. 2010; 30: 241-52.
15. Berghella V, MacKeen AD. Cervical length screening with ultrasound-indicated cerclage compared with history-indicated cerclage for prevention of preterm birth: A meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology*. 2011; 118(1): 148-155.
16. Berkowitz GS, Papiernik E. Epidemiology of preterm birth. *Epidemiol Rev*. 1993; 15: 414-443.
17. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R et al. National, regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries. A systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012 Jun 9; 379(9832): 2162-72.
18. Blondel B, Zuber MC. Marital status and cohabitation during pregnancy: relationship with social conditions, antenatal care and pregnancy outcome in France. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1988; 2: 125-137.
19. Bonzini M, Carugno M, Grillo P, Mensi C, Bertazzi PA, Pesatori AC. Impact of ambient air pollution on birth outcomes: systematic review of the current evidences. *Med Lav*. 2010; 101: 341-363.

20. Bracewell M, Marlow N. Patterns of motor disability in very preterm children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002; 8: 241-248.
21. Brightwell DR, Brightwell NL. The Denver developmental screening test. *JAMA.* 1973; 224: 250.
22. Brisch KH, Bechinger D, Betzler S, Heine-mann H. Early preventive attachment-oriented psychotherapeutic intervention program with parents of a very low birth-weight premature infant: results of attachment and neurological development. *Attach Hum Dev.* 2003; 5: 120-135.
23. Buchmayer SM, Sparen P, Cnattingius S. Previous pregnancy loss: risks related to severity of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191: 1225-1231.
24. Burguet A, Kaminski M, Abraham-Lerat L, Schaal JP, Cambonie G, Fresson J et al. The complex relationship between smoking in pregnancy and very preterm delivery. Results of the Epipage study. *BJOG.* 2004; 111: 258-265.
25. Challis JR, Smith SK. Fetal endocrine signals and preterm labor. *Biol Neonate.* 2001; 79: 163-167.
26. Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res.* 2004; 6 Suppl 2: S125-S140.
27. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 204: 134-20.
28. Copper RL, Goldenberg RL, Das A, Elder N, Swain M, Norman G et al. The preterm prediction study: maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks' gestation. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 175: 1286-1292.
29. Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics.* 2000; 106: 659-71.
30. Cotch MF, Pastorek JG, Nugent RP, Hillier SL, Gibbs RS, Martin DH et al. Trichomonas vaginalis associated with low birth weight and preterm delivery. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Sex Transm Dis.* 1997; 24: 353-360.
31. Craig ED, Thompson JM, Mitchell EA. Socioeconomic status and preterm birth: New Zealand trends, 1980 to 1999. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002; 86: F142-F146.
32. Delobel-Ayoub M, Arnaud C, White-Koning M, Casper C, Pierrat V, Garel M et al. Behavioral problems and cognitive performance at 5 years of age after very preterm birth: the EPIPAGE study. *Pediatrics.* 2009 Jun; 123(6): 1485-1492.
33. Dolan SM, Gross SJ, Merkatz IR, Faber V, Sullivan LM, Malone FD et al. The contribution of birth defects to preterm birth and low birth weight. *Obstet Gynecol.* 2007; 110: 318-324.
34. Donders GG, Desmyter J, De Wet DH, Van Assche FA. The association of gonorrhoea and syphilis with premature birth and low birthweight. *Genitourin Med.* 1993; 69: 98-101.
35. Drakeley AJ, Roberts D, Alfi revic Z: Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss in women. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2003(1): CD003253.
36. Emsley HC, Wardle SP, Sims DG, Cheswick ML, Souza SW. Increased survival and deteriorating developmental outcome in 23 to 25 week old gestation infants, 1990-4 compared with 1984-9. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 1998; 78: 99-104.
37. Engel SA, Erichsen HC, Savitz DA, Thorp J, Chanock SJ, Olshan AF. Risk of spontaneous preterm birth is associated with

- common proinflammatory cytokine polymorphisms. *Epidemiology*. 2005; 16: 469-477.
38. Evans MA, Rosen LN. Demographic and psychosocial risk factors for preterm delivery in an active duty pregnant population. *Mil Med*. 2000; 165: 49-53.
 39. Farley TA, Mason K, Rice J, Habel JD, Scribner R, Cohen DA. The relationship between the neighbourhood environment and adverse birth outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2006; 20: 188-200.
 40. Fiscella K. Race, perinatal outcome, and amniotic infection. *Obstet Gynecol Surv*. 1996; 51: 60-66.
 41. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010: CD000174.
 42. Garne E, Grytter C. Epidemiology, morbidity and mortality for infants with a gestational age of 24-31 weeks. *Ugeskr Laeger*. 2010; 172: 519-24.
 43. Geitona M, Hatzikou M, Hatzistamatiou Z, Anastasiadou A, Theodoratou TD. The economic burden of treating neonates in intensive care units in Greece. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*. 2007; 5: 9.
 44. Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol*. 1992; 166: 1515-1528.
 45. Glinoe D, Riahi M, Grun JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 79: 197-204.
 46. Goldenberg RL, Cliver SP, Mulvihill FX, Hickey CA, Hoffman HJ, Klerman LV et al. Medical, psychosocial, and behavioral risk factors do not explain the increased risk for low birth weight among black women. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; 175: 1317-1324.
 47. Goldenberg RL, Tamura T. Prepregnancy weight and pregnancy outcome. *JAMA*. 1996; 275: 1127-1128.
 48. Goldenberg RL, Andrews WW, Yuan AC, MacKay HT, St Louis ME. Sexually transmitted diseases and adverse outcomes of pregnancy. *Clin Perinatol*. 1997; 24: 23-41.
 49. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1500-1507.
 50. Goldenberg RL. The plausibility of micronutrient deficiency in relationship to perinatal infection. *J Nutr*. 2003; 133: 1645S-1648S.
 51. Goldenberg RL, Culhane JF. Prepregnancy health status and the risk of preterm delivery. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005; 159: 89-90.
 52. Goldenberg RL, Andrews WW, Faye-Petersen O, Cliver S, Goepfert AR, Hauth JC. The Alabama Preterm Birth Project: placental histology in recurrent spontaneous and indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195: 792-796.
 53. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008 Jan 5; 371(9606): 75-84.
 54. Golding J, Henriques J, Thomas P. Unmarried at delivery. II. Perinatal morbidity and mortality. *Early Hum Dev*. 1986; 14: 217-227.
 55. Goya M, Pratcorona L, Merced C, Rodo C, Valle L, Romero A et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 379: 1800-1806.
 56. Graham J, Zhang L, Schwalberg R. Association of maternal chronic disease and negative birth outcomes in a non-Hispanic Black-White Mississippi birth cohort. *Public Health Nurs*. 2007; 24: 311-317.
 57. Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of extremely-low-birth-weight infants between 1982 and 1988. *NEJM*. 1989; 321: 1642-7.

58. Hack N, Cartar L, Schulchter M, Klein N, Forrest CB. Self-perceived health, functioning and well-being of low birth weight infants at age 20 years. *J Pediatr*. 2007; 151: 635-41.
59. Han S, Crowther CA, Moore V. Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; CD000940.
60. Hendler I, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Meis PJ, Moawad AH et al. The Preterm Prediction Study: association between maternal body mass index and spontaneous and indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192: 882-886.
61. Horvath A, Koletzko B, Szajewska H. Effect of supplementation of women in high-risk pregnancies with long-chain polyunsaturated fatty acids on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Nutr*. 2007; 98(2): 253-259.
62. Hsieh TT, Chen SF, Shau WY, Hsieh CC, Hsu JJ, Hung TH. The impact of interpregnancy interval and previous preterm birth on the subsequent risk of preterm birth. *J Soc Gynecol Investig*. 2005; 12: 202-207.
63. Johnson A, Bowler U, Yudkin P, Hockley C, Wariyaz U, Gardner F et al. Health and school performance of teenagers born before 29 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonat Ed*. 2003 May; 88(3): F190-8.
64. Johnson A. Follow up studies: a case for a standard minimum data set. *Arch Dis Child*. 1997; 76: F61-F63.
65. Kaufman JS, Dole N, Savitz DA, Herring AH. Modeling community-level effects on preterm birth. *Ann Epidemiol*. 2003; 13: 377-384.
66. King J, Flenady V. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2002(4): CD000246.
67. Kramer MS, Kakuma R. Energy and protein intake in pregnancy. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2003(4): CD000032.
68. Krupa FG, Faltin D, Cecatti JG, Surita FG, Souza JP. Predictors of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006; 94: 5-11.
69. Krymko H, Bashiri A, Smolin A, Sheiner E, Bar-David J, Shoham-Vardi I et al. Risk factors for recurrent preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004; 113: 160-163.
70. Kusuda S, Fujimura M, Sakuma I, Aotani H, Kabe K, Itani Y et al. 358 Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation. *Pediatrics* 2006; 118: e1130-8.
71. Kutz P, Horsch S, Kuhn L, Roll C. Single-centre vs. population based outcome data of extremely preterm infants at the limits of viability. *Acta Paediatr*. 2009; 98: 1451-5.
72. Larroque B, Breart G, Kaminski M, Dehan M, Andre M, Burguet A et al. Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2004; 89: F139-44.
73. Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, Pendray M, Synnes A, Whyte R et al. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU 362 network: 1996-1997. *Pediatrics*. 2000 Nov; 106(5): 1070-9.
74. Lobel M, Dunkel-Schetter C, Scrimshaw SC. Prenatal maternal stress and prematurity: a prospective study of socioeconomically disadvantaged women. *Health Psychol*. 1992; 11: 32-40.
75. Lumley J, Oliver SS, Chamberlain C, Oakley L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2004(4): CD001055.
76. MacDonald LD, Peacock JL, Anderson HR. Marital status: association with social and economic circumstances, psychological state and outcomes of pregnancy. *J Public Health Med*. 1992; 14: 26-34.

77. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Murphy KE, Beyene J, Ohlsson A. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; 146: 138-148.
78. Macones GA, Parry S, Elkousy M, Clothier B, Ural SH, Strauss JF. 3rd. A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary evidence of gene-environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Jun; 190(6): 1504-1508.
79. Mahomed K, Bhutta Z, Middleton P. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane database of systematic reviews (Online).* 2007(3).
80. Makrides M, Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane database of systematic reviews (Online).* 2001(4): CD000937.
81. Meadow W, Lee G, Lin K, Lantos J. Changes in mortality for extremely low birth weight infants in the 1990s: implications for treatment decisions and resource use. *Pediatrics.* 2004; 113: 1223-9.
82. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, Iams JD, Das AF et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181: 1216-1221.
83. Michalowicz BS, Hodges JS, DiAngelis AJ, Lupo VR, Novak MJ, Ferguson JE et al. Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *N Engl J Med.* 2006; 355: 1885-1894.
84. Moreau C, Kaminski M, Ancel PY, Bouyer J, Escande B, Thiriez G et al. Previous induced abortions and the risk of very preterm delivery: results of the EPIPAGE study. *BJOG.* 2005; 112: 430-437.
85. Moro M, Figueras-Aloy J, Fernández C, Domenech E, Jiménez R, Pérez-Rodríguez J et al. Mortality for newborns of birthweight less than 1500 g in Spanish neonatal units (2002-2005). *Am J Perinatol.* 2007; 24: 593-601.
86. Moro M, Pérez-Rodríguez J, Figueras-Aloy J, Fernández C, Domenech E, Jiménez R et al. PredischARGE morbidities in extremely and very low-birth-weight infants in Spanish neonatal units. *Am J Perinatol.* 2009; 26: 335-43.
87. Moutquin JM. Classification and heterogeneity of preterm birth. *BJOG.* 2003; 110 Suppl 20: 30-33.
88. Murphy BP, Armstrong K, Ryan CA, Jenkins JG. Benchmarking care for very low birth-weight infants in Ireland and Northern Ireland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010; 95: F30-5.
89. Neggens Y, Goldenberg RL. Some thoughts on body mass index, micronutrient intakes and pregnancy outcome. *J Nutr.* 2003; 133: 1737S-1740S.
90. Neubauer AP, Voss W, Kattner E. Outcome of extremely low birth weight survivors at school age: the influence of perinatal parameters on neurodevelopment. *Eur J Pediatr.* 2008; 167: 87-95.
91. Newburn-Cook CV, Onyskiw JE. Is older maternal age a risk factor for preterm birth and fetal growth restriction? A systematic review. *Health Care Women Int.* 2005; 26: 852-875.
92. Orr ST, Miller CA. Maternal depressive symptoms and the risk of poor pregnancy outcome. Review of the literature and preliminary findings. *Epidemiol Rev.* 1995; 17: 165-171.
93. Orton J, Spittle A, Doyle L, Anderson P, Boyd R. Do early intervention programmes improve cognitive and motor outcomes for preterm infants after discharge? A systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2009; 51: 851-859.
94. Papiernik E, Grange G. Prenatal screening with evaluated high risk scores. *J Perinat Med.* 1999; 27: 21-25.

95. Pickering RM, Deeks JJ. Risks of delivery during the 20th to the 36th week of gestation. *Int J Epidemiol.* 1991; 20: 456-466.
96. Platt MI, Cans C, Johnson A, Surman G, Topp M, Torrioli MG et al. Trends in Cerebral Palsy among infants of very low birth-weight (<1,500 g) or born prematurely (<32 wks) in 16 European centres: a database study. *Lancet.* 2007 Jan 6; 369(9555): 43-50.
97. Purisch SE, DeFranco EA, Muglia LJ, Odi-
bo AO, Stamilio DM. Preterm birth in pregnancies complicated by major congenital malformations: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199: 287-288.
98. Rada D, Cotero A, Centeno C, Valls. Evolu-
ción de la mortalidad neonatal y perinatal en los hospitales del Grupo de Estudios Neonatales Vasco-Navarro (GEN-VN) en el periodo 2000-2006. *An Pediatr.* 2009; 70: 143-50.
99. Ray JG, Burrows RF, Burrows EA, Vermeu-
len MJ. MOS HIP: McMaster outcome study of hypertension in pregnancy. *Early Hum Dev.* 2001; 64: 129-143.
100. Relman DA, Loutit JS, Schmidt TM, Falkow S, Tompkins LS. The agent of bacillary angiomatosis. An approach to the identification of uncultured pathogens. *N Engl J Med.* 1990; 323: 1573-1580.
101. Robertson CM, Watt MJ, Dinu IA. Out-
comes for the extremely premature infant: what is new? And where are we going? *Pediatr Neurol.* 2009; 40: 189-196.
102. Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, Ávila C, Mazor M, Callahan R et al. Infection and labor. V. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161: 817-824.
103. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O et al. The pre-
term parturition syndrome. *BJOG.* 2006; 113 Suppl 3: 17-42.
104. Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, Kusa-
novic JP, Friel L, Hassan S. The role of in-
flammation and infection in preterm birth. *Seminars in Reproductive Medicine.* 2007; 25: 21-39.
105. Rosenberg TJ, Garbers S, Lipkind H, Chias-
son MA. Maternal obesity and diabetes as risk factors for adverse pregnancy outcomes: differences among 4 racial/ethnic groups. *Am J Public Health.* 2005; 95: 1545-1551.
106. Rumbold A, Crowther CA. Vitamin C sup-
plementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; CD004072.
107. Rumbold A, Crowther CA. Vitamin E sup-
plementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005. CD004069.
108. Saigal S, Stoskopf B, Streiner D, Boyle M, Pinelli J, Paneth N et al. Transition of ex-
tremely low-birth-weight infants from adolescence to young adulthood: comparison with normal birth-weight controls. *JAMA.* 2006; 295: 667-75.
109. Sánchez E, Venturini C, Esteban J. Morbili-
dad asociada en recién nacidos pre-termino a partir del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) durante el periodo 2004-2006. *Acta Pediatr Esp.* 2009; 67: 366-76.
110. Sangkomkarn US, Lumbiganon P, Prasertcharoensook W, Laopaiboon M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; CD006178.
111. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Periodon-
tal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes. A systematic review. *Ann Periodontol.* 2003 Dec; 8(1): 70-8.
112. Schoenborn CA, Horm J. Negative moods as correlates of smoking and heavier drinking: implications for health promo-
tion. *Adv Data.* 1993; 1-16.
113. Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81: 1218S-1222S.
114. Shah PS. Paternal factors and low birth-
weight, preterm, and small for gestational

- age births: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202: 103-123.
115. Simcox R, Sin WT, Seed PT, Briley A, Shenan AH. Prophylactic antibiotics for the prevention of preterm birth in women at risk: a meta-analysis. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology.* 2007; 47(5): 368-377.
 116. Smith LK, Draper ES, Manktelow BN, Dorling JS, Field DJ. Socioeconomic inequalities in very preterm birth rates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007; 92: F11-F14.
 117. Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, Lizárraga A et al. Curvas y tablas de crecimiento (Estudios Longitudinal y Transversal). Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre. Bilbao, 2004.
 118. Spittle AJ, Orton J, Doyle LW, Boyd R. Early developmental intervention programs post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairments in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; CD005495.
 119. Stoelhorst GM, Rijken M, Martens SE, Van Zwieten PH, Freenstra J, Zwinderman AH et al. Leiden follow-up project on prematurity. Developmental outcome at 18 and 24 months of age in very preterm children: a cohort study from 1996 to 1997. *Early Hum Dev.* 2003 Jun; 72(2): 83-95.
 120. Su LL, Samuel M, Chong YS. Progestational agents for treating threatened or established preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; CD006770.
 121. Sweet RL, Landers DV, Walker C, Schachter J. Chlamydia trachomatis infection and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1987; 156: 824-833.
 122. Symington A, Pinelli J. Developmental care for promoting development and preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; CD001814.
 123. Tamura T, Goldenberg RL, Freeberg LE, Cliver SP, Cutter GR, Hoffman HJ. Maternal serum folate and zinc concentrations and their relationships to pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr.* 1992; 56: 365-370.
 124. Thinkhamrop J, Hofmeyr GJ, Adetoro O, Lumbiganon P. Prophylactic antibiotic administration in pregnancy to prevent infectious morbidity and mortality. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD002250.
 125. Tsai HJ, Liu X, Mestan K, Yu Y, Zhang S, Fang Y et al. Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphisms, and preterm delivery: new insights on GxE interactions and pathogenic pathways. *Hum Genet.* 2008; 123: 359-369.
 126. Valkenburg-van den Berg AW, Sprij AJ, Dekker FW, Dorr PJ, Kanhai HH. Association between colonization with Group B Streptococcus and preterm delivery: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009; 88: 958-967.
 127. Vohr B, Wright L, Dusick A, Mele L, Verter J et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development. Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics.* 2000; 105(6): 1216-1226.
 128. Vohr B, Wright LL, Hack M, Aylward G, Hirtz DE. Follow up care of High Risk Infants. *Pediatrics.* 2004; 114(5): 1377-1397.
 129. Wadhwa PD, Culhane JF, Rauh V, Barve SS. Stress and preterm birth: neuroendocrine, immune/inflammatory, and vascular mechanisms. *Matern Child Health J.* 2001; 5: 119-125.
 130. Wang CJ, McGlynn EA, Brook RH, Leonard CH, Piecuch RE, Hsueh SI et al. Quality of care Indicators of the Neurodevelopmental Follow-up of Very Low Birth Weight Children: results of an expert panel process. *Pediatrics.* 2006; 117 (6): 2080-2092.
 131. Vanderveen JA, Bassler D, Robertson CM, Kirpalani H. Early interventions involving parents to improve neurodevelopmental outcomes of premature infants: a meta-analysis. *J Perinatol.* 2009; 29: 343-351.

132. Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor. *Obstet Gynecol.* 1992; 79: 351-357.
133. Weisglas-Kuperus N, Baerts W, Smrkovsky M, Sauer PJ. Effects of biological and social factors on the cognitive development of very low birth weight children. *Pediatrics.* 1993; 92: 658-665.
134. Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH et al. Threatened abortion: A risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190: 745-750.
135. Wildschut HI, Nas T, Golding J. Are socio-demographic factors predictive of preterm birth? A reappraisal of the 1958 British Perinatal Mortality Survey. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104: 57-63.
136. Wilson-Costel D, Friedman H, Minich N. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely very low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics.* 2005; 115: 997-1003.
137. Zeitlin J, Saurel-Cubizolles MJ, De Mouzon J, Rivera L, Ancel PY, Blondel B et al. Fetal sex and preterm birth: are males at greater risk? *Hum Reprod.* 2002; 17: 2762-2768.
138. Zeitlin JA, Saurel-Cubizolles MJ, Ancel PY. Marital status, cohabitation, and risk of preterm birth in Europe: where births outside marriage are common and uncommon. *Pediatr Perinat Epidemiol.* 2002; 16: 124-130.
139. Zeitlin J, Wildamn K, Breart G, Alexander S, Barros H, Blondel B et al. PERISTAT: Indicators for monitoring and evaluating perinatal health in Europe. *Eur J Public Health.* 2003; 13: 29-37.
140. Zeitlin J, Di LD, Blondel B, Weber T, Schmidt S, Kunzel W et al. Variability in caesarean section rates for very preterm births at 28-31 weeks of gestation in 10 European regions: results of the MOSAIC project. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 149: 147-52.
141. Zhang L, Cox RG, Graham J, Johnson D. Association of Maternal Medical Conditions and Unfavorable Birth Outcomes: Findings from the 1996-2003 Mississippi Linked Birth and Death Data. *Matern Child Health J.* 2009.

