



ARTÍCULO ORIGINAL

Asociación entre morbilidad neonatal, edad gestacional y déficit de desarrollo psicomotor en prematuros moderados y tardíos



Luisa Schonhaut^{a,*}, Marcela Pérez^a y Sergio Muñoz^b

^a Servicio de Pediatría, Clínica Alemana, Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

^b Centro de Investigación y Gestión para la Evidencia en Salud (CIGES), Universidad de La Frontera, Temuco, Chile

Recibido el 16 de julio de 2015; aceptado el 20 de agosto de 2015

Disponible en Internet el 21 de octubre de 2015

PALABRAS CLAVE

Desarrollo psicomotor;
Prematuro moderado;
Prematuro tardío;
Hipoglucemia;
Morbilidad neonatal;
Edad gestación

Resumen

Introducción: Existe evidencia respecto a que los niños que nacen prematuros moderados y tardíos (PMT) tendrían mayor riesgo de hospitalización, morbilidad neonatal y deficiencias del desarrollo psicomotor (DSM).

Objetivo: Determinar, en PMT, la asociación entre el déficit de DSM, edad gestacional y la morbilidad neonatal.

Pacientes y método: Estudio caso control anidado en una cohorte de niños nacidos PMT entre los años 2006 y 2009, en una institución privada de la Región Metropolitana. Los niños fueron evaluados con la Escala de Bayley-III de desarrollo infantil a los 8 o 18 meses de edad corregida, o a los 30 meses de edad cronológica. Retrospectivamente se revisaron los registros neonatales. Se generó un modelo de análisis de asociación multivariado para conocer el efecto de la morbilidad neonatal sobre el desarrollo alcanzado.

Resultados: Se estudiaron 130 PMT, 25 casos y 105 controles. El 83,8% fue hospitalizado en el periodo neonatal. Hubo diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles solo en relación con la edad materna y la hipoglucemia sintomática (OR cruda 3,5, OR ajustada 8,18); se encontró que las variables que afectan de forma negativa el coeficiente de desarrollo son el género masculino, la gemelaridad y la menor edad gestacional.

Conclusiones: La hipoglucemia sintomática es el principal factor de riesgo de déficit del DSM, mientras que la gemelaridad, el género masculino y la edad gestacional influyen en el coeficiente de desarrollo global obtenido. Es fundamental desarrollar estrategias de prevención, pesquisa y manejo precoz de esta alteración metabólica para prevenir dificultades del DSM posteriores.

© 2015 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lschonhaut@alemana.cl (L. Schonhaut).

KEYWORDS

Psychomotor development;
Moderate preterm;
Late preterm;
Hypoglycaemia;
Neonatal morbidity;
Gestational age

Association between neonatal morbidity, gestational age and developmental delays in moderate to late preterm children

Abstract

Introduction: There is evidence that children born moderate-to-late preterm (MLP) have a higher risk of hospitalisation, neonatal morbidity, and developmental delay (DD).

Objective: To determine the association between DD, gestational age, and neonatal morbidity in MLP children.

Patients and method: A case control study design nested in a cohort of MLP children born between 2006 and 2009 at a private hospital located in the Metropolitan area of Santiago. The children were assessed with the Bayley-III Scales of Infant Development at 8 or 18 months corrected age, or at 30 months of chronological age. Neonatal records were retrospectively reviewed. A multivariate analysis was performed to determine the effect of neonatal morbidity on development.

Results: A total of 130 MLP children, 25 cases and 105 controls, were studied. Most of them (83.8%) were hospitalised during the neonatal period. Significant differences between cases and controls regarding maternal age and symptomatic hypoglycaemia were observed (crude OR 3.5, adjusted OR 8.18). It was concluded that the variables that negatively affect the rate of development are male gender, being a twin, and gestational age.

Conclusions: Symptomatic hypoglycaemia is the main risk factor for DD, while being a twin, male gender, and gestational age influenced the total development rate obtained. It is essential to develop strategies for prevention, screening, and early management of this metabolic disorder to prevent future DD.

© 2015 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

En las últimas décadas en países desarrollados la natalidad ha descendido, con aumento relativo de los nacimientos antes de las 40 semanas de gestación¹. Esta misma tendencia se ha dado en Chile, en que el total de partos prematuros aumentó de 5,0% a 6,6% en los últimos 17 años, fundamentalmente en función del aumento de partos prematuros moderados y tardíos (PMT: 32^{0/7} a 36^{6/7} semanas de EG)^{2,3}.

A partir del año 2005 se ha generado evidencia creciente acerca de que los niños que nacen PMT tendrían un elevado riesgo de morbilidad perinatal⁴⁻⁷ y, posteriormente, dificultades en el desarrollo, aprendizaje y comportamiento⁸⁻¹⁴. Según un análisis de Lindström, el 5% de la discapacidad en adultos jóvenes de Suecia es atribuible a la prematuridad no extrema¹⁵.

Se plantea que el riesgo de dificultades en el desarrollo psicomotor (DSM) se debe fundamentalmente la exposición de un cerebro aún inmaduro a las noxas del ambiente extrauterino, determinadas por las enfermedades relacionadas con la prematuridad^{16,17}. No obstante, las investigaciones que consideran la hospitalización en el periodo neonatal como una aproximación de la morbilidad de los PMT muestran resultados diversos; Baron et al. evidenciaron que los prematuros tardíos complicados tenían un menor rendimiento que los no complicados¹⁸; Huddy y Van Baar separadamente demostraron que las hospitalizaciones más prolongadas se asociaban a mayor riesgo de dificultades en el desarrollo^{19,20}, mientras que McGowan no encontró diferencias estadísticamente significativas entre prematuros tardíos que estuvieron hospitalizados en una Unidad

de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y aquellos no admitidos²¹.

Con relación al análisis de morbilidad específica, Kerstjens et al. evidenciaron que el mayor riesgo de déficit del DSM se concentraba en los PMT que nacieron de gestaciones múltiples, los pequeños para la edad gestacional y los que presentaron hipoglucemia^{22,23}. Al analizar retrospectivamente prematuros tardíos que estuvieron hospitalizados en UCIN en el periodo neonatal, Wachtel describió que la morbilidad respiratoria era el principal factor asociado a las dificultades en el desarrollo a los 24 meses de vida²⁴. Por otro lado, Demestre no encontró asociación entre la morbilidad neonatal y el rendimiento alcanzado por una cohorte de niños nacidos prematuros tardíos, de una población privilegiada socioeconómica y culturalmente en España²⁵. No hay otras publicaciones que analicen la asociación de morbilidad neonatal específica con el desarrollo alcanzado en niños que nacieron prematuros moderados o tardíos.

En prematuros extremos hay mayor evidencia respecto a la asociación de la morbilidad con dificultades del desarrollo posteriores; así, por ejemplo, Martell et al. describieron que cada enfermedad neonatal disminuye la puntuación cognitiva en 10 puntos²⁶. En este grupo incluso se han desarrollado distintas escalas para ayudarnos a predecir el desarrollo psicomotor en función del número y la severidad de las afecciones que presentan los recién nacidos²⁷. Uno de estos instrumentos es el Inventario de riesgo perinatal (PERI), que en su validación original demostró tener una sensibilidad de 76% y especificidad de 79%²⁸.

En publicaciones previas reportamos que comparados con los niños nacidos a término, los PMT tendrían un mayor riesgo

de déficit del DSM y menor rendimiento cognitivo, siendo la edad gestacional el principal factor asociado a dichos resultados. La ausencia de asociación del rendimiento obtenido con la hospitalización neonatal podría deberse a la alta tasa de hospitalización de los PMT en dicha muestra, pero no fue analizado el impacto de la morbilidad neonatal específica^{29,30}.

Los objetivos de este estudio fueron determinar, en prematuros moderados y tardíos, la existencia de asociación entre el déficit de DSM, la edad gestacional y la morbilidad neonatal, y estimar una medida de magnitud y dirección de asociación.

Pacientes y método

Diseño

El diseño es de caso control anidado en una cohorte de niños nacidos entre las 32^{0/7} y 36^{6/7} semanas de gestación, independiente del peso de nacimiento, en una institución privada de la Región Metropolitana de Santiago de Chile. Cada niño fue evaluado en una oportunidad entre los años 2008 y 2011 con la Escala de Bayley de desarrollo infantil, 3.^a edición (Bayley-III), a los 8 o 18 meses de edad gestacional corregida, o a los 30 meses de edad cronológica (Schonhaut et al. 2012)²⁹. Para este estudio se revisaron de forma retrospectiva la totalidad de fichas neonatales de todos los PMT incluidos previamente en el estudio (n = 131).

La determinación de la EG se basó en el reporte de los padres, y se corroboró con la ficha clínica, basado en la fecha de la última regla y/o una ecografía precoz (< 12 semanas). Para la corrección de la EG se restaron las semanas faltantes al nacimiento para llegar a las 40 semanas.

En el estudio prospectivo se excluyeron los niños con factores de riesgo biológico importante, como diagnóstico conocido de enfermedad neurológica, congénita o metabólica, los nacidos prematuros extremos (menores de 32 semanas de edad gestacional). En este análisis se excluyeron los niños con antecedentes perinatales incompletos.

Definición de grupos de casos y controles

Casos: lactantes y preescolares nacidos entre las 32^{0/7} y 36^{6/7} semanas de EG con rendimiento bajo (igual o inferior a -1 DS) en la escala de Bayley-III.

Controles: lactantes y preescolares nacidos entre las 32^{0/7} y 36^{6/7} semanas de EG con rendimiento normal (sobre -1 DS) en la escala de Bayley-III.

Inclusión

Entre los años 2008 y 2011 los padres de los pacientes fueron contactados telefónicamente, aceptando participar a través de un consentimiento informado. Los niños participaron de una evaluación clínica con el test de Bayley-III, aplicado por una terapeuta capacitada. Los resultados de la evaluación fueron enviados a los pediatras tratantes, y en los casos en que se encontró dificultades del DSM, se sugirió una evaluación o intervención adicional, individualizada para cada niño.

La información biodemográfica se obtuvo de un formulario completado por los padres o cuidadores principales. El antecedente médico se extrajo de las fichas clínicas correspondientes.

Instrumentos

Escala de Bayley de desarrollo infantil, 3.^a edición, 2005 (Bayley-III)³¹: escala que evalúa el desarrollo en niños de 1 a 42 meses. En el presente estudio los niños fueron evaluados mediante 3 subescalas diferenciadas, que miden separadamente 3 áreas del desarrollo: cognitiva, comunicación (comprensiva y expresiva) y motora (gruesa y fina). Las puntuaciones totales de cada subescala son llevadas a puntuaciones estándar, donde la media es 100 puntos y 1 DS es 15 puntos. Se consideró retraso del desarrollo si el niño evaluado tenía, al menos en un dominio, una puntuación menor o igual a -1 DS.

La definición de morbilidad neonatal se basó en el PERI²⁸: este inventario está compuesto por 18 ítems que evalúan: 1) puntuaciones del test de Apgar; 2) edad gestacional; 3) peso (adecuado para la edad gestacional);³² 4) presencia o ausencia de infecciones congénitas; 5) existencia de crisis convulsivas (no metabólicas); 6) presencia o ausencia de meningitis; 7) crecimiento cefálico (para niños pretérmino hospitalizados 6 o más semanas)³²; 8) crecimiento cefálico (en niños a término hospitalizados más de 3 semanas)³²; 9) naturaleza del electroencefalograma; 10) hemorragia intracraneal; 11) hidrocefalia; 12) hallazgos en el SNC (no hidrocefalia o hemorragia intracraneal); 13) rasgos dismórficos; 14) duración de la ventilación; 15) policitemia; 16) hipoglucemia; 17) hiperbilirrubinemia; y 18) problemas médicos asociados (no del SNC). El PERI gradúa cada uno de los ítems en una puntuación de 0 a 3 puntos, según la gravedad, y permite obtener puntuaciones totales de riesgo biológico (anexo 1).

Determinación de potencia estadística: se incorporó en el estudio la totalidad de niños nacidos entre las 32 y 36 semanas de edad gestacional que cumplían los criterios de selección. Se obtuvo una muestra conformada por 25 casos y 105 controles. Basado en los supuestos que la tasa estimada de déficit del DSM en PMT es del orden del 30%^{30,33} y que es esperable el triple de riesgo de déficit del DSM en PMT complicados u hospitalizados comparado con los no complicados¹⁹, considerando una relación de 4 controles por cada caso (que fue la proporción obtenida de casos y controles en la muestra analizada) y un intervalo de confianza de 95%, se obtuvo una potencia del 75% para este estudio.

Análisis estadístico: el análisis estadístico fue realizado en etapas. Inicialmente se hizo un análisis descriptivo exploratorio para caracterizar los casos y los controles, de modo de determinar comparabilidad entre los grupos y necesidad de ajuste en los análisis inferenciales. El análisis de asociación entre variables categóricas se hizo mediante tablas de contingencia usando pruebas de Chi cuadrado o test exacto de Fisher. En el caso de variables continuas se compararon promedios entre grupos usando t-test o análisis de varianza según corresponda. Finalmente se usaron modelos de regresión lineal y logística cuando la variable de respuesta fue continua o dicotómica. Estos modelos

se usaron para obtener medidas de efecto de las exposiciones en las variables de respuesta ajustando por otros factores.

Las 2 partes del estudio, independientemente, contaron con la aprobación del Comité de Ética de la Investigación de Facultad de Medicina Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo.

Resultados

Se incluyeron 131 niños, 25 casos y 105 controles; un niño fue excluido por tener los antecedentes perinatales incompletos. El 56% era de género masculino, y el 50,8% era producto de parto gemelar. Las madres tenían entre 27 y 45 años en el momento del parto, con una media de $34,6 \pm 3,6$ años. La totalidad de los niños tenía al menos uno de los padres con educación superior; el promedio de educación materna fue de 17,3 años. Cerca de un tercio de los niños había sido evaluado con la escala de Bayley-III a los 8 meses de edad corregida, un tercio a los 18 meses de edad corregida y un tercio a los 30 meses de edad cronológica. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los casos y los controles solo en relación con la variable de edad materna (tabla 1).

El 83,8% de la muestra había estado hospitalizada en el periodo neonatal, con un promedio de 12,4 días. La puntuación PERI varió entre 0 y 10 puntos, con una moda de 0 y promedio de 1,88. En cuanto a la morbilidad perinatal, destaca que solo un niño presentó una puntuación de Apgar baja con severa hipotonía al nacer, recuperado a los 5 min; ningún niño tuvo convulsiones, en 2 se pesquisó hemorragia intraventricular grado I en ecografía cerebral de rutina. Veinticuatro niños requirieron ventilación asistida (18,5%), solo uno de ellos por más de una semana; 12 niños tuvieron hipoglucemia sintomática, 54 niños (41,5%) presentaron hiperbilirrubinemia, todos ellos fueron tratados solo con fototerapia. Al comparar los casos y controles en relación con la morbilidad neonatal, solo la hipoglucemia resultó estadísticamente significativa (tabla 1).

En el análisis crudo de riesgo de déficit de DSM aparece estadísticamente significativa la hipoglucemia sintomática (OR: 3,5), mientras que la mayor edad materna aparece como protectora (OR: 0,83). En un modelo multivariado que incluye todas las variables estudiadas ambos factores se mantuvieron estadísticamente significativos además de la edad gestacional. Al implementar un modelo que incluye las variables clínicamente relevantes y evalúa la interacción de estas con las variables de control (como la edad gestacional, la edad materna, la gemelaridad y el género), la hipoglucemia sintomática continuó siendo estadísticamente significativa con una OR ajustada de 8,18 para el déficit del DSM (tabla 2). Siguiendo el mismo modelo se analizó la influencia de cada uno de los factores analizados en el coeficiente global del desarrollo, encontrando que afectan de forma negativa al género masculino ($p=0,04$), la gemelaridad ($p=0,03$) y la edad gestacional en el límite de la significación ($p=0,05$); los niños evaluados a la edad corregida de 18 meses tuvieron menos déficit del DSM comparado con los niños evaluados a los 8 meses ($p=0,002$), y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las

evaluaciones realizadas a los 8 y 30 meses y entre los 18 y 30 meses.

Discusión

El presente estudio agrega nueva evidencia respecto al riesgo de deficiencias en el DSM en el grupo de niños nacidos PMT. Es sabido que los niños que nacen antes de las 37 semanas de gestación tienen mayor riesgo de dificultades del DSM y mayor probabilidad de hospitalización que los niños nacidos a término, con un efecto dosis respuesta, cuyo nadir se encuentra a las 39-40 semanas^{30,34,35}, así como es conocida la elevada asociación entre edad gestacional, hospitalización y morbilidad neonatal³⁶.

En un estudio previo, en el que comparamos el rendimiento de los PMT con una muestra pareada de niños nacidos a término, encontramos diferencias estadísticamente significativas en el rendimiento cognitivo²⁹, coincidiendo con lo reportado por distintos autores y con diferentes instrumentos de evaluación³⁷. La gran interrogante es si la diferencia es explicada exclusivamente por la prematuridad o por la morbilidad y complicaciones asociadas a ella. Para despejar esta variable analizamos exclusivamente en los niños nacidos PMT los registros de morbilidad perinatal.

Al controlar variables ambientales, como el nivel socioeconómico y la educación de los padres, la hipoglucemia sintomática fue el factor de riesgo estadísticamente significativo para el déficit del DSM, tanto en el análisis crudo como en el ajustado, con una OR cruda de 3,5 y ajustada de 8,18, sin demostrarse interacciones con las demás variables analizadas. Los coeficientes de desarrollo se asociaron negativamente con la gemelaridad y el género masculino, y en el límite de la significación con la edad gestacional (fig. 1).

La hipoglucemia es uno de los problemas metabólicos más frecuente en la medicina neonatal, existiendo mayor riesgo de desarrollarla en prematuros comparado con niños nacidos a término³⁶. A pesar que las revisiones sistemáticas no son categóricas en cuanto a su asociación con el desarrollo posterior, posiblemente debido a falta de estudios prospectivos y bien diseñados³⁸, nuestros resultados coinciden con publicaciones realizadas tanto en PMT como en niños de término, que muestran que la hipoglucemia es un factor de riesgo de dificultades del desarrollo e incluso se asocia a alteraciones en las neuroimágenes realizadas de forma diferida, independiente de la severidad y duración de esta alteración metabólica^{22,39}. Por este motivo se han implementado guías clínicas para la pesquisa e intervención en niños con riesgo de hipoglucemia, como podrían ser los PMT⁴⁰.

A diferencia de otras investigaciones no encontramos asociación entre la hospitalización neonatal, puntuación de riesgo de PERI y otras condiciones patológicas con el desempeño psicomotor^{18,28,41}, probablemente debido al elevado porcentaje de niños hospitalizados en nuestra muestra y a los bajos índices de morbilidad evidenciada en el score analizado.

Los coeficientes de desarrollo se asociaron negativamente con la gemelaridad y el género masculino, aspecto que ha sido reportado por otros autores⁴², mientras que la edad gestacional se encontró en el límite de la significación; estas diferencias alcanzan mayor significación estadística en estudios que amplían la muestra incluyendo

Tabla 1 Características biodemográficas, neonatales y de morbilidad neonatal de acuerdo a los criterios del PERI de la muestra

Características	Total muestra	Controles n = 105	Casos n = 25	p ^a
Características generales				
<i>Edad de evaluación, n (%)</i>				
8 meses	46 (35,4)	35 (33,3)	11(44,0)	0,602
18 meses	43 (33,1)	36 (34,3)	7(28,0)	
30 meses	41 (31,5)	34 (32,4)	7(28,0)	
<i>Sexo, n (%)</i>				
Masculino	73 (56,2)	58 (55,2)	15 (60,0)	0,666
Femenino	57 (43,8)	47 (44,8)	10 (40,0)	
<i>Gemelar, n (%)</i>				
Sí	66 (50,8)	51 (48,6)	15 (60,0)	0,304
No	64 (49,2)	54 (51,4)	10 (40,0)	
<i>Edad materna, promedio + DS</i>	34,6 ± 3,6	35 ± 3,7	32,8 ± 2,8	0,007*
Características perinatales				
<i>Edad gestacional, promedio ± DS</i>	34 ± 1,3	33,8 ± 1,3	34,0 ± 1,5	0,506
<i>Prematuridad, n (%)</i>				
Moderada	46 (35,4)	35 (33,3)	11 (44,0)	0,361
Tardía	84 (64,6)	70 (66,7)	14 (56,0)	
<i>Peso nacimiento, promedio ± DS</i>	2128,0 ± 454	2108,4 ± 441	2207,6 ± 504	0,330
<i>Pequeño para edad gestacional, n (%)</i>				
No	78 (60,0)	61 (58,1)	17 (68,0)	0,328
Sí	52 (40,0)	44 (41,9)	8 (32,0)	
<i>Hospitalización, n (%)</i>				
No	21 (16,2)	15 (14,3)	6 (24,0)	0,236
Sí	109 (83,8)	90 (85,7)	19 (76,0)	
<i>Días hospitalización, promedio (DS)</i>	12,4 ± 10,8 (0-39)	12,4 (10,5)	12,4 (12,2)	0,490
<i>Score total de PERI, promedio (DS)</i>	1,88 ± 198 (0-10)	1,89 (1,99)	1,84 (1,95)	0,450
Morbilidad neonatal específica				
<i>Apgar, n (%)</i>				
Sin alteraciones neuroconductuales	129 (99,2)	104 (99,1)	25 (100)	0,624
Hiperalerta	0	0	0	
Moderada hipotonía	0	0	0	
Severa hipotonía	1 (0,8)	1 (0,90)	0	
<i>Hallazgos dismórficos, n (%)</i>				
No	127 (97,7)	102 (97,1)	25 (100)	0,694
Un hallazgo menor	2 (1,5)	2 (1,9)	0	
Dos hallazgos menores	1 (0,8)	1 (1,0)	0	
<i>Hemorragia intraventricular, n (%)</i>				
No	128 (98,4)	103 (98,1)	25 (100)	0,785
Sí	2 (1,6)	2 (1,9)	0	
<i>Asistencia ventilatoria, n (%)</i>				
No	106 (81,5)	85 (81,0)	21 (84,0)	0,724
Sí	24 (18,5)	20 (19,0)	4 (16,0)	
<i>Hipoglucemia sintomática, n (%)</i>				
No	118 (90,8)	98 (93,3)	20 (80,0)	0,038*
Sí	12(9,2)	7 (6,7)	5 (20,0)	
<i>Hiberbilirrubinemia, n (%)</i>				
No	76 (58,5)	59 (56,6)	17 (68,0)	0,282
Sí	54 (41,5)	46 (43,8)	8 (32,0)	

PERI: inventario de riesgo perinatal. Se incluyeron solo las variables en que hubo casos positivos.

^a Para la comparación de promedios se usó la prueba «t» de Student y para las categóricas se usó Chi cuadrado.

* p < 0,05.

Tabla 2 Análisis de asociación entre el déficit del desarrollo, coeficiente de desarrollo alcanzado y las variables del estudio

Características	Modelo crudo		Modelo ajustado 1		Modelo ajustado 2 A		Modelo ajustado 2 B	
	OR (IC 95)	p	OR (IC 95)	p	OR (IC 95)	p	Coeficiente (IC 95%)	p
<i>Edad de evaluación</i>								
18 meses	0,75 (0,28-1,95)	NS	1,00 (0,29-3,44)	NS	0,84 (0,26-2,65)	NS	6,44 (2,46-10,43)	0,002*
30 meses	0,81 (0,31-2,13)	NS	0,71 (0,19-2,58)	NS	0,69 (0,21-2,27)	NS	2,50 (-1,66-6,66)	NS
Sexo masculino	1,21 (0,50-2,95)	NS	1,32 (0,45-3,88)	NS	1,33 (0,05-3,52)	NS	-3,52 (-6,82-0,23)	0,04*
Gemelaridad	1,59 (0,65-3,85)	NS	1,78 (0,57-5,58)	NS	1,64 (0,62-4,32)	NS	-3,63 (-6,86-0,40)	0,03*
Edad Materna	0,83 (0,72-0,96)	0,009*	0,83 (0,70-0,97)	0,02*	0,83 (0,71-0,96)	0,02*	0,24 (-0,23-0,71)	NS
Prematuridad moderada vs tardía	1,57 (0,65-3,81)	NS	6,71 (1,40-32,19)	0,02*	2,27 (0,80-6,42)	NS	-3,59 (-7,17-0,00)	0,05*
Pequeño para edad gestacional	0,63 (0,25-1,59)	NS	0,53 (0,16-1,77)	NS	No incorporado en el modelo final			
Hospitalización neonatal	0,53 (0,18-1,54)	NS	0,21 (0,04-1,07)	NS	No incorporado en el modelo final			
Score total de PERI	0,99 (0,79-1,23)	NS	1,25 (0,82-1,91)	NS	No incorporado en el modelo final			
Asistencia ventilatoria	0,81 (0,25-2,62)	NS	0,67 (0,10-4,36)	NS	No incorporado en el modelo final			
Hipoglucemia sintomática	3,50 (1,01-12,15)	0,04*	13,60 (2,05-90,26)	0,007*	8,18 (1,78-37,66)	0,007*	-2,39 (-8,20-3,42)	NS
Hiperbilirrubinemia	0,60 (0,24-1,52)	NS	0,29 (0,07-1,19)	NS	No incorporado en el modelo final			

NS: no significativo.

Modelo 1: análisis de regresión logística múltiple considerando todas las variables.

Modelo 2 A: análisis de regresión logística múltiple con el modelo final, luego de descartar las modificaciones de efecto por no ser significativas.

Modelo 2 B: regresión lineal múltiple de la influencia de las variables del modelo en el coeficiente de desarrollo global de la Escala de Bayley III de desarrollo infantil, 3.ª edición (Bayley-III).

* Variables significativas $p \leq 0,05$.

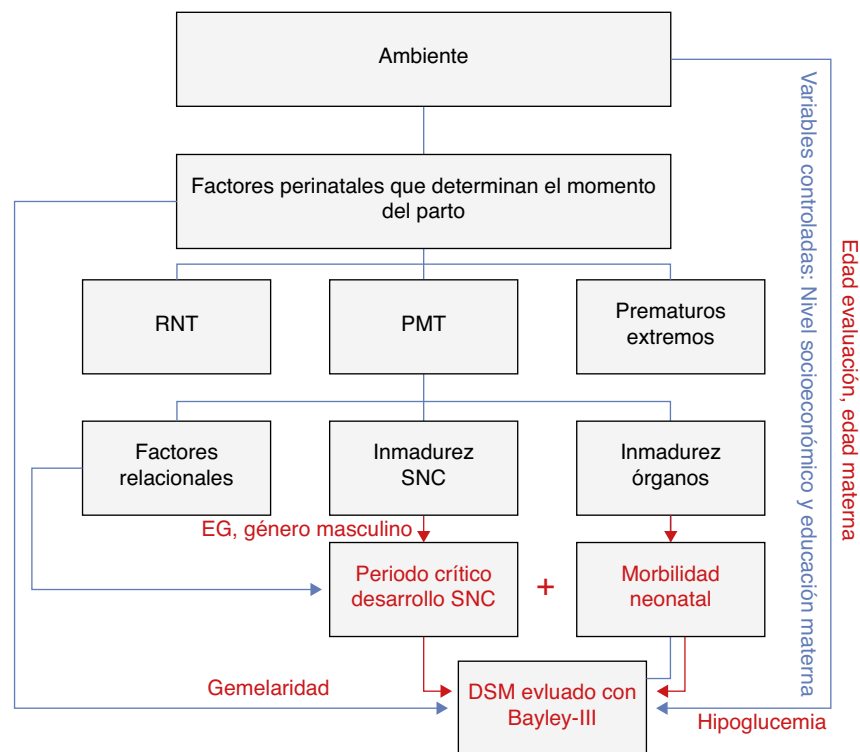


Figura 1 Modelo explicativo de las conclusiones de la asociación de las variables del estudio.

En el presente modelo, al controlar las variables ambientales, se encontró asociación entre el déficit del DSM y la hipoglucemia como morbilidad neonatal. La inmadurez del SNC (dada por la EG), la gemelaridad, el género masculino se asociaron con los coeficientes de desarrollo alcanzados. Otras variables significativas fueron la edad materna y la edad de evaluación.

Bayley-III: Escala de Bayley de desarrollo infantil, 3.ª edición; DSM: desarrollo psicomotor; EG: edad gestacional; PMT: prematuros moderados y tardíos; RNT: recién nacidos a término; SNC: sistema nervioso central.

grupos de edad gestacional más extrema, como serían los niños nacidos a término o los prematuros extremos^{30,33,42-45}.

Otras variables que resultaron estadísticamente significativas, y para lo cual no tenemos interpretación, fueron la edad materna (dentro de un rango etario bastante estrecho, sin presencia de progenitoras en edades extremas) y la edad de evaluación de 18 meses comparado con los 8 o 30 meses en el modelo multivariado. En un estudio previo, realizado en niños nacidos a término de similares características socioeconómicas, observamos una tendencia a aumentar las puntuaciones de la escala de Bayley-III en relación con la mayor edad de los niños⁴⁶. En poblaciones de nivel cultural y socioeconómico medio-alto, a diferencia de lo que ocurre en niños que crecen en ambiente de pobreza⁴⁷, los efectos de la prematuridad sobre el desarrollo a largo plazo podrían ser compensados por un ambiente protector y quizás también por programas de estimulación, variables no analizadas en el presente estudio.

Las limitaciones del estudio podrían relacionarse con el hecho de que su diseño fue retrospectivo, por lo que podría haber algún sesgo de registro, especialmente en los niños que no fueron hospitalizados. La baja potencia estadística podría explicar la falta de asociaciones encontradas cuando en realidad las hay, pero le da más fuerza a las asociaciones encontradas.

Por otro lado, es importante tener presente en el análisis que fueron consideradas solo variables biodemográficas y de hospitalización neonatal, sin incorporar otros factores

genéticos y ambientales. En futuras investigaciones podrían ser analizadas las características del embarazo⁶, la vía del parto⁴⁸, la lactancia materna²⁵, la depresión posparto⁴⁹, la escolarización del niño y las intervenciones recibidas, variables que sin duda pueden tener importante impacto en el desarrollo alcanzado por cada niño.

Conclusiones

Respecto a la pregunta de si es la prematuridad o las condiciones patológicas asociadas a ella los responsables de la diferencia del DSM en niños nacidos entre las 32⁰ y 36⁶ semanas de edad gestacional, concluimos que, al controlar las variables ambientales, la hipoglucemia sintomática es el principal factor de riesgo de déficit del DSM, mientras que la gemelaridad, el género masculino y la edad gestacional influyen en el coeficiente de desarrollo global obtenido. La relevancia de aclarar los factores asociados al menor desempeño de los prematuros moderados y tardíos radica en la posibilidad de desarrollar estrategias de prevención, como la pesquisa y manejo de la hipoglucemia.

Financiación

El estudio fue financiado por fondo de proyectos SOCHIPE 2012.

Conflicto de intereses

Este trabajo cumple con los requisitos sobre consentimiento/asentimiento informado, comité de ética, financiación, estudios animales y sobre la ausencia de conflicto de intereses según corresponda.

Agradecimientos

Nuestros agradecimientos al Dr. Xavier Demestre, por la completa y prolija revisión del manuscrito, y al Sr. Gabriel Cavada, por su asesoría estadística.

Anexo 1. Inventario de riesgo perinatal

Parámetro	Hallazgo	Puntuación
Apgar	Sin alteraciones neuroconductuales	0
	Hiperalerta	1
	Moderada hipotonía	2
	Severa hipotonía	3
EEG	No realizado	0
	EEG normal	0
	EEG anormal pero con examen normal al alta	1
	EEG anormal (no plano) incluso al alta	2
Convulsiones (no metabólicas)	EEG periódico o plano continuando con alteraciones al alta	3
	No	0
	Sospecha, pero no tratadas con anticonvulsivante	1
	Una o más convulsiones con respuesta a administración única de anticonvulsivantes	2
Hemorragia intracraneal	Una o más convulsiones que requiere 2 o más anticonvulsivantes	3
	No se realizó estudio de imágenes	0
	Estudio negativo	0
	Hemorragia subaracnoidea con convulsiones	1
	Hemorragia intraventricular grado I	1
	Hemorragia intraventricular grado II	1
Hidrocefalia	Hemorragia intraventricular grado III	2
	Hemorragia intraventricular grado IV	3
	Sin evidencia de hidrocefalia en estudio de imágenes	0
	Sospecha clínica, resuelta espontáneamente	1
Hallazgos en el sistema nervioso central, distintos de hidrocefalia o hemorragia intracraneal	Hidrocefalia confirmada con estudio de imágenes, tratada médicamente	2
	Hidrocefalia confirmada con estudio de imágenes, tratada quirúrgicamente	3
	No se realizó estudio de imágenes	0
	Estudio de imágenes negativo	0
Prematuro con peso de nacimiento > p3	Hallazgos anormales que se normalizan previo al alta	1
	Identificación de anomalías que se normalizan previo al alta	2
	Alteraciones que llevan a injuria parenquimatosa no especificada en otra sección	3
	> 32 semanas de edad gestacional	0
Peso para la edad gestacional	32-30 semanas de edad gestacional	1
	29-27 semanas de edad gestacional	2
	26-24 semanas de edad gestacional	3
	Peso apropiado para la edad gestacional	0
Hallazgos dismórficos	Peso de nacimiento < p10 pero > p3	1
	Peso de nacimiento < p3	2
	Peso de nacimiento < p3 asociado a 2 o 3 alteraciones en el índice perinatal	3
	No	0
Hallazgos dismórficos	Un hallazgo menor	0
	2 hallazgos menores	1
	3 o más hallazgos menores	2
	Un hallazgo mayor, con estudio cromosómico normal	2
	Anormalidad cromosómica o sindrómica que se asocia a dificultades del desarrollo, como el síndrome de Down	3
Síndrome alcohólico fetal	3	

Parámetro	Hallazgo	Puntuación
Ventilación asistida	No ventilado	0
	≤ 7 días	1
	8-21 días	2
	> 21 días	3
Crecimiento cefálico (en niños prematuros hospitalizados por 6 semanas o más)	Diagnóstico clínico de displasia broncopulmonar con taquipnea	0
	Perímetro cefálico inicial > p10 con crecimiento en las primeras 6 semanas de 3,5 cm o más	1
	Perímetro cefálico inicial en p5-10 con crecimiento en las primeras 6 semanas de 3,5 cm o más	2
	Perímetro cefálico inicial > p3 con crecimiento en las primeras 6 semanas menor a 3,5 cm	3
Crecimiento cefálico (en niños nacidos a término hospitalizados por 3 semanas o más)	Perímetro cefálico inicial < p3 con crecimiento en las primeras 6 semanas menor a 3,5 cm	0
	Perímetro cefálico inicial > p10 con crecimiento promedio ≥ 0,3 cm por semanas	1
	Perímetro cefálico inicial > p10 con crecimiento promedio ≤ 0,29 cm por semanas	2
	Perímetro cefálico inicial < p10 con crecimiento promedio ≥ 0,3 cm por semanas	3
Meningitis	Hematocrito ≤ 65%	0
	Hematocrito entre 65 y 70% sin necesidad de exanguinotransfusión	1
	Hematocrito > 65% asintomático con exanguinotransfusión	2
	Hematocrito > 65%, sintomático (hipoglucemia, letargia, apneas o convulsiones) tratado con exanguinotransfusión	3
	No	0
	Diagnóstico sospechado en función de la clínica o del laboratorio, sin confirmación bacteriológica o viral	1
Hipoglucemia < 30 mg/dl	Diagnóstico confirmado con o sin convulsiones, con adecuado estado y tono dentro de las siguientes 24 h	2
	Diagnóstico confirmado con persistencia de la hipotonía, compromiso neurológico o convulsiones por más de 72 h	3
	No	0
	Hipoglucemia asintomática, tratada oralmente	1
Infección congénita	Hipoglucemia sintomática (letargia o hipotonía) que requiere tratamiento con glucosa intravenosa	2
	Hipoglucemia sintomática con convulsiones que requiere tratamiento intravenoso con glucagón o corticotropina	3
	No sospechada	0
Hiberbilirrubinemia	Sospechada sin confirmación viral o serológica	1
	Sospechada, con confirmación viral o serológica	2
	Confirmada por cultivo o serología con signos y síntomas (como ictericia, coriorretinitis, hepatoesplenomegalia)	3
Problemas médicos asociados (no relacionados con el sistema nervoso central)*	No o no requiere terapia	0
	Moderada, tratada con fototerapia o única exanguinotransfusión	1
	Requiere 2 o más exanguinotransfusiones	2
	Requiere 2 o más exanguinotransfusiones y se asocia a alteraciones neurológicas	3
Problemas médicos asociados (no relacionados con el sistema nervoso central)*	No	0
	Problemas médicos sospechados pero no confirmados	1
	Problemas neonatales establecidos, resueltos previos al alta	2
	Persistencia de problemas médicos al alta	3

* Hidrops, retinopatía del prematuro, cardiopatía congénita cianótica, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrosante.

Referencias

- Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, 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;379:2162–72.
- González R, Nien KHK, Vera C, Poblete JA, Carvajal J, et al. ¿Existe un aumento de los nacimientos en Chile en el período 2000-2009? Análisis de los principales indicadores materno-infantiles de la década. *Rev Chil Obstet*. 2011;76:404–11.
- López OP, Bréart G. Trends in gestational age and birth weight in Chile, 1991-2008. A descriptive epidemiological study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012;12:121.
- Raju T, Higgins R, Stark A, Leveno K. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: A summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics*. 2006;118:1207–14.
- Engle W, Tomashek K, Wallman C. The committee on fetus and newborn “late-preterm” infants: A population at risk. *Pediatrics*. 2007;120:1390–401.
- Shapiro-Mendoza C, Tomashek K, Kotelchuck M, et al. Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk. *Pediatrics*. 2008;121:e223–32.
- Demestre X, Raspall F, Martínez-Nadal S, Vila C, Elizari MJ, Sala P. Prematuros tardíos: una población de riesgo infravalorada. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:291–8.
- Kerstjens JM, de Winter AF, Bocca-Tjeertes IF, Ten Vergert EMJ, Reijneveld SA, Bos AF. Developmental delay in moderately preterm-born children at school entry. *J Pediatr*. 2011;159:92–8.
- Talge NM, Holzman C, Wang J, et al. Late-preterm birth and its association with cognitive and socioemotional outcomes at 6 years of age. *Pediatrics*. 2010;126:1124–31.
- Potijk MR, de Winter AF, Bos AF, Kerstjens JM, Reijneveld S. Higher rates of behavioural and emotional problems at preschool age in children born moderately preterm. *Arch Dis Child*. 2012;97:112–7.
- Chyi LJ, Lee HC, Hintz SR, Gould JB, Sutcliffe TL. School outcome of late preterm infants: Special needs and challenges for infants born at 32 to 36 weeks gestation. *J Pediatr*. 2008;153:25–31.
- Morse SB, Zheng H, Tang Y, Roth J. Early school-age outcomes of late preterm infants. *Pediatrics*. 2009;123:e622–9.
- Petrini JR, Dias T, McCormick MC, et al. Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants. *J Pediatr*. 2009;154:169–76.
- Peacock PJ, Henderson J, Odd D, Emond A. Early school attainment in late-preterm infants. *Arch Dis Child*. 2012;97:118–20.
- Lindström K, Winbladh B, Haglund B, Hjern A. Preterm infants as young adults: A Swedish national cohort study. *Pediatrics*. 2007;120:70–7.
- Billiards SS, Pierson CR, Haynes RL, Folkerth RD, Kinney HC. Is the late preterm infant more vulnerable to gray matter injury than the term infant? *Clin Perinatol*. 2006;33:915–33.
- Kugelmann A, Colin A. Late preterm infants: Near term but still in a critical developmental time period. *Pediatrics*. 2013;132:741–51.
- Baron IS, Erickson K, Ahronovich M, Baker R, Litman F. Cognitive deficit in preschoolers born late-preterm. *Early Hum Dev*. 2011;87:115–9.
- Huddy CL, Johnson A, Hope PL. Educational and behavioural problems in babies of 32-35 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;85:F23–8.
- Van Baar AL, Vermaas J, Knots E, de Kleine MJ, Soons P. Functioning at school age of moderately preterm children born at 32 to 36 weeks’ gestational age. *Pediatrics*. 2009;124:251–7.
- McGowan JE, Alderdice FA, Doran J, et al. Impact of neonatal intensive care on late preterm infants: Developmental outcomes at 3 years. *Pediatrics*. 2012;130:e1105–12.
- Kerstjens JM, Bocca-Tjeertes IF, de Winter AF, Reijneveld SA, Bos AF. Neonatal morbidities and developmental delay in moderately preterm-born children. *Pediatrics*. 2012;130:e265–72.
- Kerstjens JM, de Winter AF, Sollie KM, et al. Maternal and pregnancy-related factors associated with developmental delay. *Obstet Gynecol*. 2013;121:727–33.
- Wachtel EV, Zaccario M, Mally P. Impact of respiratory morbidities on neurodevelopmental outcome of late preterm infants. *Am J Perinatol*. 2015:0–4.
- Demestre X, Schonhaut L, Morillas J, et al. Riesgo de déficits en el desarrollo en los prematuros tardíos: evaluación a los 48 meses mediante el Ages & Stages Questionnaires®. *An Pediatr (Barc)*. 2015 Apr 9, pii: S1695-4033(15)00092-2. doi: 10.1016/j.anpedi.2015.02.017.
- Martell M, Burgueño M, Arbón G, et al. Asociación entre morbilidad neonatal y desarrollo en preterminos a la edad escolar. *Arch Pediatr Urug*. 2007;78:99–109.
- Eriksson M, Bodin L, Finnstrom O, Schollin J. Can severity-of-illness indices for neonatal intensive care predict outcome at 4 years of age? *Acta Paediatr*. 2002;91:1093–100.
- Schemer A, Sexton M. Prediction of developmental outcome using a perinatal risk inventory. *Pediatrics*. 1991;88:1135–43.
- Schonhaut L, Perez M, Schonstedt M, et al. Prematuros moderados y tardíos, un grupo de riesgo de menor desarrollo cognitivo en los primeros años de vida. *Rev Chil Pediatr*. 2012;83:358–65.
- Schonhaut L, Armijo I, Pérez M. Gestational age and developmental risk in moderately and late preterm and early term infants. *Pediatrics*. 2015;135:e835–41.
- Bayley N. Bayley scales of infant and toddler development®. Third edition Bayley-III® San Antonio, TX: Pearson Assessment; 2005.
- Milad M, Novoa JM, Fabres J, Samamé M, Aspillaga C. Recomendación sobre curvas de crecimiento intrauterino. *Rev Chil Pediatr*. 2010;81:264–74.
- Shapiro-Mendoza C, Kotelchuck M, Barfield W, et al. Enrollment in early intervention programs among infants born late preterm, early term, and term. *Pediatrics*. 2013;132:e61–9.
- Bastek JA, Sammel MD, Paré E, Srinivas SK, Posencheg MA, Elovitz MA. Adverse neonatal outcomes: Examining the risks between preterm, late preterm, and term infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:367, e1-8.
- McLaurin KK, Hall CB, Jackson EA, Owens OV, Mahadevia PJ. Persistence of morbidity and cost differences between late-preterm and term infants during the first year of life. *Pediatrics*. 2009;123:653–9.
- Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstetrics Gynecol*. 2011;205:374.
- Vohr B. Long-term outcomes of moderately preterm, late preterm, and early term infants. *Clin Perinatol*. 2013;40:739–51.
- Boluyt N, van Kempen A, Offringa M. Neurodevelopment after neonatal hypoglycemia: A systematic review and design of an optimal future study. *Pediatrics*. 2006;117:2231–43.
- Burns CM, Rutherford M.A., Boardman JP, Cowan FM. Patterns of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia. *Pediatrics*. 2008;122:65–74.
- Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics*. 2011;127:575–9.
- Zaramella P, Freato F, Milan A, Grisafi D, Vianello A, Chiandetti L. Comparison between the perinatal risk inventory and the nursery neurobiological risk score for predicting development in high-risk newborn infants. *Early Hum Dev*. 2008;84:311–7.
- Mathiasen R, Hansen BM, Andersen AMNN, Forman JL, Greisen G. Gestational age and basic school achievements: A national follow-up study in Denmark. *Pediatrics*. 2010;126:e1553–61.

43. MacKay DF, Smith GCS, Dobbie R, Pell JP. Gestational age at delivery and special educational need: Retrospective cohort study of 407,503 schoolchildren. *PLoS Med.* 2010;7:e1000289.
44. Bhutta A, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJS. Cognitive and behavioral outcomes of school- aged children who were born preterm. *JAMA.* 2002;288:728–37.
45. Poulsen G, Wolke D, Kurinczuk JJ, et al. Gestational age and cognitive ability in early childhood: A population-based cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2013;27:371–9.
46. Schonhaut L, Schonstedt M, Álvarez J, Salinas P, Armijo I. Desarrollo psicomotor en niños de nivel socioeconómico medio-alto. *Rev Chil Pediatr.* 2010;81:123–8.
47. Potijk MR, Kerstjens JM, Bos AF, Reijneveld SA, de Winter AF. Developmental delay in moderately preterm-born children with low socioeconomic status: Risks multiply. *J Pediatr.* 2013;163:1289–95.
48. Ramachandrapa A, Jain L. Elective cesarean section: Its impact on neonatal respiratory outcome. Review article. *Clin Perinatol.* 2008;35:373–93.
49. Mehler K, Mainusch A, Hucklenbruch-Rother E, Hahn M, Hünsele C, Kribs A. Increased rate of parental postpartum depression and traumatization in moderate and late preterm infants is independent of the infant' s motor repertoire. *Early Hum Dev.* 2014;90:797–801.