

## **Factores de riesgo relacionados con muerte y hemorragia intraventricular en menores a 28 semanas de gestación**

### **Risk Factors Related to Death and Intraventricular Hemorrhage in Neonates under 28 Gestational Weeks**

Daniela Cenoz-Acero\*

Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle México y Hospital Español (México)

Rosa Lucila Medina-Zamora

Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle México y Hospital Español (México)

Dèsirée Vidaña-Pérez

Instituto Nacional de Salud Pública (México)

José Iglesias-Leboreiro

Departamento de Pediatría y Neonatología, Hospital Español (México)

Isabel Bernárdez-Zapata

Servicio de Cunero Fisiológico, Hospital Español (México)

Recibido: 22 de enero de 2021

Aceptado: 23 de julio de 2021

Publicado: 10 de noviembre de 2021

#### **Resumen**

Introducción: Las complicaciones derivadas del nacimiento pretérmino son la principal causa de mortalidad infantil en el mundo. La muerte neonatal y la hemorragia interventricular son las complicaciones más severas asociadas a prematuridad. En México la incidencia de muerte neonatal en recién nacidos pretérmino extremo es del 38.4% y de hemorragia intraventricular varía del 20% al 60%, asociándose de manera negativa a la edad gestacional. El estudio de sus factores de riesgo es importante para evitar muertes neonatales y futuras complicaciones en niños sobrevivientes.

---

\*Email: [danncen@hotmail.com](mailto:danncen@hotmail.com)



**Objetivo:** Determinar los factores de riesgo asociados para muerte neonatal y hemorragia intraventricular en menores a 28 semanas de gestación en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

**Material y métodos:** Estudio transversal que recolectó datos de registros hospitalarios de recién nacidos pretérmino extremo y sus madres del Hospital Español de la Ciudad de México, de enero del 2007 a junio del 2019. Se incluyeron a todos los recién nacidos pretérmino extremos (n=63) que egresaron de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Para el análisis descriptivo se calcularon frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, así como sus intervalos de confianza al 95% para las características de la madre y del recién nacido pretérmino extremo. Para el análisis inferencial se ajustaron dos modelos de regresión logística multivariados. Uno tomando como variable dependiente la presencia de hemorragia intraventricular y el otro tomando como variable dependiente la muerte neonatal. Los modelos fueron ajustados por los principales factores perinatales y maternos.

**Resultados:** Relacionados a presentar hemorragia intraventricular se encontró que por cada año que incrementa la edad materna, la probabilidad de presentar hemorragia intraventricular disminuye 14%. Relacionados a muerte neonatal se encontró que aquellos que no presentaron sepsis neonatal, disminuyeron su probabilidad de presentar muerte neonatal en un 92%, que, a mayor grado de hemorragia, la probabilidad de presentar muerte neonatal se incrementó 2.5 veces más. Por cada semana de gestación que se aumenta, la probabilidad de muerte neonatal disminuye 62% y la probabilidad de muerte neonatal incrementó 62 veces más en las madres que sí fumaron durante el embarazo.

**Conclusión:** La presencia de sepsis neonatal, hemorragia intraventricular y tabaquismo materno son factores de riesgo para muerte neonatal. Además, disminución de semanas de gestación y el uso de sulfato de magnesio se asociaron a hemorragia intraventricular. En México el parto pretérmino sigue siendo un problema de salud pública y su estudio debe ser prioritario. Se deben realizar mayores investigaciones para lograr disminuir la tasa de nacimientos pretérmino extremo y las complicaciones que conllevan como la muerte neonatal o hemorragia intraventricular.

**Palabras clave:** Pretérmino extremo; unidad de cuidados intensivos neonatales; parto pretérmino; sulfato de magnesio.

***Abstract***

Introduction: Complications derived from preterm birth are the main cause of infant mortality in the world. The neonatal death and intraventricular hemorrhage are the most severe complications associated to prematurity. In Mexico, the incidence of neonatal death in extreme preterm newborns is 38.4% and intraventricular hemorrhage varies from 20% to 60%, both being negatively associated with gestational age. The study of their risk factors is important to avoid neonatal deaths or future complication in surviving children.

Objective: Determine the risk factors for neonatal death and intraventricular hemorrhage in neonates under 28 weeks of gestation in the neonatal intensive care unit.

Material and methods: Cross-sectional study, data was collected from the hospital records of extreme preterm newborns and their mothers from the Hospital Español of Mexico City, from January 2007 to June 2019. We include all extreme preterm newborns (n=63) who were discharged from the Neonatal Intensive Care Unit. For the descriptive analysis, we calculated frequencies, percentages, and 95% confidence intervals for the mother characteristics and the extreme preterm newborns. For the inferential analysis, we adjusted two multivariate logistic regression models, one taking intraventricular hemorrhage as a dependent variable and the other taking neonatal death as a dependent variable. The models were adjusted for the main perinatal and maternal factors.

Results: Related to intraventricular hemorrhage we found that for each year that increases the maternal age, the probability of presenting intraventricular hemorrhage decreases 14%.

Related to neonatal death we found that those who did not present neonatal sepsis, the probability of neonatal death decreased 92%, a higher grade of intraventricular hemorrhage, neonatal death probability 2.5 times more, for each gestation week that increases, the probability of neonatal death decreases 62% and the probability of neonatal death increased 62 times more in mothers than smoking during pregnancy.

Conclusion: The presence of neonatal sepsis, intraventricular hemorrhage and maternal smoking are risk factors for neonatal death. In addition, reduction of gestational age and the use of magnesium sulphate were associated with intraventricular hemorrhage. In Mexico, preterm delivery continues to be a public health problem and its study should be a priority. More research should be done to reduce the rate of extreme preterm births and the complications that they entail, such as neonatal death or intraventricular hemorrhage.

**Keywords:** Extremely preterm; neonatal intensive care unit; preterm birth; magnesium sulphate.

## ***Introducción***

El nacimiento pretérmino se asocia a mayores cuidados neonatales intensivos y elevados costos de atención médica. De las 6.3 millones de muertes estimadas en niños menores de cinco años en 2013, las complicaciones del nacimiento pretérmino representaron el 17.4% (Hoffman, Hoffman, Kling, & Kiernan, 2018) convirtiéndolas en las primeras causas de muerte en los niños menores de 5 años (Chawanpaiboon et al., 2019). La incidencia de parto pretérmino a nivel mundial es del 11.1%, sin embargo varía de acuerdo las zonas geográficas llegando hasta el 18% en países de bajos y medianos ingresos y representa el 50 al 70% de la mortalidad neonatal (Pérez, Martínez, Jiménez, & Rodríguez, 2018). En México, cada año el 19.7% de los recién nacidos son pretérmino. De todos los pretérmino extremos, es decir, aquellos recién nacidos menores a 28 semanas de gestación, el 38.4% mueren, convirtiendo a la prematurez en la primera causa de mortalidad perinatal (Pérez et al., 2018).

La mortalidad de los recién nacidos pretérmino extremo varía según el peso y edad gestacional. Durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) las principales causas de mortalidad neonatal son; dificultad respiratoria, sepsis neonatal, hemorragia intraventricular e hipertensión pulmonar persistente, se han estudiado otras variables que modifican el riesgo de mortalidad neonatal; el peso al nacimiento, género masculino y condiciones maternas como edad y vía de nacimiento (Lona et al., 2018). Además, se han identificado otras variables maternas como, obesidad en el embarazo, diabetes gestacional, atención prenatal insuficiente, administración de esteroides prenatales y la vía de nacimiento (Manríquez & Escudero, 2017) como causas de prematurez. Existen otros factores maternos asociados con parto pretérmino como el tabaquismo que aumenta la probabilidad de tener un parto pretérmino y de presentar muerte neonatal y alteraciones neurológicas neonatales (Lopes De Brito et al., 2017); la gestación múltiple también incrementa el riesgo, ya que el 50% de los partos en mujeres con gestas múltiples terminará en parto pretérmino; la ruptura prematura de membranas incrementa el riesgo de parto espontáneo en las siguientes 24 horas en el 90% de las mujeres que lo presenta (Escobar, Gordillo, & Martínez, 2017); la edad materna menor a 15 años y mayor a 40 años; y la presencia de infecciones de vías urinarias durante el embarazo (Escobar et al., 2017). La importancia de conocer y prevenir los factores de riesgo asociados al parto pretérmino es fundamental para evitar las enfermedades que presentan los niños pretérmino sobrevivientes durante los primeros dos años de vida.

Los niños pretérmino sobrevivientes, presentan patologías graves como la hemorragia intraventricular debido a la fragilidad e inmadurez de vasos sanguíneos cerebrales, pobre tejido de soporte vascular y fluctuación de la circulación cerebral (Segura et al., 2018). La hemorragia intraventricular se describe como sangrado intracraneal que se origina en la matriz germinal y regiones periventriculares del encéfalo (Carter & Sharpless, 2021), su clasificación se realiza por ecografía con doppler en la fontanela anterior y posterior y de acuerdo al grado de hemorragia máxima observada en la segunda semana de vida, se puede presentar del grado I con hemorragia solo en la matriz germinal al IV con infarto hemorrágico periventricular, siendo el grado IV el más grave (Carter & Sharpless, 2021). Habitualmente si se presenta hemorragia intraventricular es posterior a las 72 horas de vida, el 50% se presentará durante las primeras 24 horas y prácticamente el 100% en los primeros 10 días de vida (Segura et al., 2018). Los niños con diagnóstico de hemorragia intraventricular grado III o IV, son más propensos a presentar alguna altera-

ción en el neurodesarrollo (Carter & Sharpless, 2021). En México la incidencia de esta patología varía del 20 al 60% y se asocia de manera negativa con la edad gestacional (Rojas et al., 2019), por lo que destaca la importancia en su estudio como una de las complicación más severas asociadas a la prematuridad. Debido a lo anterior, el objetivo de este estudio es determinar los factores de riesgo para mortalidad y hemorragia intraventricular en recién nacidos pretérmino menores de 28 semanas de gestación en un hospital privado de la Ciudad de México.

## **1. Material y métodos**

### **1.1. Variables: Hemorragia intraventricular**

Se realizó un estudio observacional de tipo transversal, donde se recolectaron datos de recién nacidos pretérmino extremos y sus madres. Los datos provinieron de los registros hospitalarios de la base de datos del Hospital Español de la Ciudad de México. Se incluyeron a todos los recién nacidos pretérmino extremos (menores de 28 semanas de gestación) que egresaron de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) de enero del 2007 a junio del 2019. Se excluyeron del estudio todos aquellos prematuros extremos con alguna cromosomopatía o malformación detectada por ultrasonido (n=6). Al final contamos con una muestra de 63 registros de recién nacidos pretérmino extremos de un total de 69 registros revisados.

La hemorragia intraventricular fue codificada como variable categórica (presencia/ausencia) demostrada por ecografía doppler transfontanelar como presencia de sangrado intraventricular en la primera semana de vida. Es importante mencionar que no se realizaron análisis específicos por grado de hemorragia debido a la falta de muestra en las categorías. Sin embargo, para el análisis de muerte neonatal la variable de grado de hemorragia fue introducida al modelo como variable confusora. Esta variable se trabajó de manera continua.

### **1.2. Muerte neonatal**

La muerte neonatal fue codificada como una variable categórica (sí/no).

### **1.3. Covariables**

Se recolectaron otras variables del recién nacido y maternas para explorar los factores de riesgo para hemorragia intraventricular y muerte neonatal. Para los recién nacidos pretérmino extremo se recolectó información acerca de: edad en semanas de gestación que van de 20 a 28 SDG, complicaciones del recién nacido; presencia de enterocolitis necrotizante durante todo su internamiento, presencia de sepsis neonatal, ya sea temprana o tardía, y presencia de retinopatía del prematuro a partir de la 31 SDG, estas fueron codificadas como covariables categóricas (sí/no).

Las variables maternas que se recolectaron fueron; edad materna en años, número de gesta actual, Índice de Masa Corporal (IMC) (pre-embarazo), que se construyó dividiendo el peso entre los centíme-

tros de altura al cuadrado y después se categorizó como normal con un resultado de 18.5 a 24.9, sobrepeso con un resultado igual o mayor a 25 y obesidad con un resultado igual o mayor de 30, de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), tabaquismo materno durante el embarazo, se preguntó como: si había fumado 1 cigarrillo iniciando la última fecha de menstruación hasta el nacimiento del producto y se categorizó como sí o no. También se recolectaron variables asociadas al manejo prenatal como: el uso de glucocorticoides para maduración pulmonar desde la semana 26 de gestación, la administración de sulfato de magnesio como tratamiento de preeclamsia en la semana 20 de gestación y uso de antibióticos prenatales como tratamiento de infecciones durante el tercer trimestre de gestación.

#### **1.4. Análisis estadístico**

Para el análisis descriptivo se calcularon frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, así como sus intervalos de confianza al 95% para las características de la madre así como del recién nacido pretérmino extremo. . Se analizaron los recién nacidos a partir de su presencia o ausencia de muerte neonatal y para toda la muestra. Para el análisis inferencial se ajustaron dos modelos de regresión logística multivariados ajustados por posibles confusores. El primer modelo tomó como variable dependiente la presencia de hemorragia intraventricular y el otro tenía como variable dependiente la muerte neonatal. Los modelos fueron ajustados por los principales factores perinatales y maternos, como IMC pre-embarazo, tabaquismo, número de gesta actual, uso de glucocorticoides, sulfato de magnesio y antibióticos. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico Stata 14 (StataCorp. 2014. Stata Statistical Software: Release 13. College Station, TX: StataCorp LP).

## **2. Resultados**

La tabla 1 presenta las características de la muestra de estudio. El 84.1% de la muestra presentó sepsis neonatal, el 34.9% retinopatía del prematuro, 31.7% hemorragia intraventricular y 30.2% enterocolitis necrotizante. En cuanto a las características de las madres de los recién nacidos la mayoría (61.9%) se encontraba en un rango normal de IMC pre-embarazo y más de la mitad (58.7%) de la muestra se encontraba en su primera gesta.

Tabla 1

*Descripción de las comorbilidades de los recién nacidos pretérmino extremo y características generales de las mamás (n=63)*

<b>Características del recién nacido</b>		m ± DS / n (%)
Edad gestacional, m±DS		26.1 ± 2.2
Sepsis Neonatal, %		
	No	10 (15.9)
	Sí	53 (84.1)
Retinopatía, %		
	No	41 (65.1)
	Sí	22 (34.9)
Hemorragia Intraventricular, %		
	No	43 (68.3)
	Sí	20 (31.7)
Enterocolitis Necrotizante, %		
	No	44 (69.8)
	Sí	19 (30.2)
<b>Características de la madre</b>		
Edad Materna, m±DS		35.8 ± 6.1
IMC preembarazo, %		
	Normal	39 (61.9)
	Sobrepeso	17 (26.9)
	Obesidad	7 (11.2)
Tabaquismo, %		
	No	59 (93.7)
	Sí	4 (6.3)
Gestación actual, %		
	1	37 (58.7)
	2	13 (20.6)
	3 o más	13 (20.6)
Glucocorticoides, %		
	No	10 (15.9)
	Sí	53 (84.1)
Antibióticos, %		
	No	36 (57.1)
	Sí	27 (42.9)
Sulfato de Magnesio, %		
	No	51 (80.9)
	Sí	12 (19.1)

La tabla 2 muestra las características del análisis bivariable estratificado por hemorragia intraventricular. No hubo diferencia en las medias de semanas de gestación entre aquellos recién nacidos pretérmino con y sin presencia de hemorragia intraventricular (valor  $p=0.1473$ ). Las madres de los recién nacidos pretérmino extremo que presentaron hemorragia intraventricular eran en promedio menores comparadas con las madres de los que no presentaron hemorragia intraventricular (valor  $p=0.0353$ ).

Tabla 2

*Análisis bivariado de las características de la muestra por condición de hemorragia intraventricular (n=63).*

Variable	Hemorragia intraventricular		Valor p	
	No	Sí		
<b>Características del recién nacido</b>				
Edad gestacional, m±DS		26.1 ± 2.2	25.3 ± 2.1	0.1473
Enterocolitis Necrotizante, %	No	69.8	70.0	0.985
	Sí	30.2	30.0	
Sepsis Neonatal, %	No	20.9	5.0	0.107
	Sí	79.1	95.0	
Retinopatía, %	No	69.7	55.0	0.252
	Sí	30.3	45.0	
<b>Características de la madre</b>				
Edad Materna, m±DS		36.9 ± 6.2	33.5 ± 5.6	0.0353
IMC preembarazo, %	Normal	58.1	70.0	0.646
	Sobrepeso	30.2	20.0	
	Obesidad	11.6	10.0	
Tabaquismo, %	No	93.1	95.0	0.622
	Sí	6.9	5.0	
Gestación actual, %	1	55.8	65.0	0.813
	2	20.9	20.0	
	3 o más	23.3	15.0	
Glucocorticoides, %	No	13.9	20.0	0.541
	Sí	86.1	80.0	
Antibióticos, %	No	53.5	65.0	0.390
	Sí	46.5	35.0	
Sulfato de magnesio, %	No	86.1	70.0	0.131
	Sí	13.9	30.0	

\*Valores p calculados con ttest para diferencia de medias para variables continuas y categóricas con chi-cuadrada de Pearson y prueba exacta de Fisher

La tabla 3 muestra los resultados de la regresión logística de los factores de riesgo asociados a hemorragia intraventricular. Observamos que por cada año que incrementa la edad materna la probabilidad de presentar hemorragia intraventricular disminuye significativamente en 14% (OR 0.86 [IC95% 0.76, 0.97], valor p= 0-018). Por cada semana de gestación que se aumenta, la probabilidad de presentar he-



morragia intraventricular disminuye 20% (OR 0.80 [IC 95% 0.55, 1.17], valor  $p=0.066$ ). Por otro lado, la administración de sulfato de magnesio incrementó la probabilidad de hemorragia intraventricular 5.6 veces más (OR 5.60 [IC 95% 0.93, 33.64], valor  $p=0.066$ ).

Tabla 3

*Regresión logística (OR IC95%) de la asociación entre hemorragia intraventricular en prematuros extremos y factores maternos.*

Variable	OR (IC95%)	Valor p
Edad materna	0.86(0.76,0.97)	0.018
Semanas de gestación	0.80 (0.55,1.17)	0.066
IMC pre-embarazo		
Normal	REF	
Sobrepeso	1.41 (0.28,6.87)	0.681
Obesidad	0.97(0.09,10.64)	0.978
Sulfato de Mg		
No	REF	
Sí	5.60 (0.93,33.64)	0.060

\*Ajustado por número de gesta, tabaquismo, administración de glucocorticoides y antibióticos.

La tabla 4 muestra los resultados de la regresión logística de los factores de riesgo asociados a muerte neonatal. Comparados con aquellos que no presentaron sepsis neonatal, los recién nacidos disminuyeron de manera significativa un 92% (OR 0.08 [IC 95% 0.01, 0.76], valor  $p= 0.028$ ) su probabilidad de presentar muerte neonatal. Por cada grado de severidad que incrementa la hemorragia, la probabilidad de presentar muerte neonatal se incrementó significativamente 2.5 veces más (OR 2.56. [IC 95% 0.01, 0.76], valor  $p= 0.005$ ). Observamos que por cada semana de gestación que se aumenta, la probabilidad de muerte neonatal disminuye de manera significativa 52% (OR 0.48 [IC 95% 0.25, 0.92], valor  $p= 0.026$ ). Encontramos que la probabilidad de muerte neonatal incrementó significativamente 62 veces en madres que fumaron durante el embarazo (OR 62.01 [IC 95% 1.12, 348.73], valor  $p= 0.044$ ), comparadas con aquellas que no fumaron durante el embarazo.

Tabla 4

*Regresión logística (OR IC95%) de la asociación entre muerte neonatal en prematuros extremos y factores maternos.*

Variable	OR (IC95%)	Valor p
Sepsis neonatal		
	No REF	
	Sí 0.08(0.01,0.76)	0.028
Grado de hemorragia	2.56(1.33,4.93)	0.005
Edad materna	1.11(0.94,1.31)	0.228
Semanas de gestación	0.48(0.25,0.92)	0.026
Tabaquismo		
	No REF	
	Sí 62.01(1.12,348.73)	0.044
Número de gesta		
	1 REF	
	2 0.04(0,1.47)	0.079
	3 o más 1.85(0.26,13.03)	0.538

\*Ajustado por IMC materno, enterocolitis necrotizante, administración de glucocorticoides, antibióticos y sulfato de mg

### 3. Discusión

El objetivo de este estudio fue determinar los factores de riesgo para mortalidad y hemorragia intraventricular en recién nacidos pretérmino extremo. Encontramos que la probabilidad de presentar hemorragia intraventricular disminuyó mientras mayor era la madre y las semanas de gestación, 14% y 20%, respectivamente. La administración de sulfato de magnesio se asoció a un incremento en la probabilidad de hemorragia intraventricular. Además, los recién nacidos que presentaron sepsis tuvieron menor probabilidad de presentar muerte neonatal. Hubo una asociación positiva entre el grado de severidad de la hemorragia intraventricular presentada por los recién nacidos y la probabilidad de muerte neonatal (2.5 veces más probable). Las semanas de gestación se asociaron con un 52% de disminución en la probabilidad de muerte neonatal; mientras que el tabaquismo materno incrementó la probabilidad de muerte más de 60 veces.

En nuestro estudio, encontramos que, a mayor edad materna, menor probabilidad de hemorragia intraventricular. La edad materna ha sido una variable común de estudio, ya que la edad está relacionada a peores desenlaces de salud en las madres (Lisonkova et al., 2017) y en los recién nacidos (Pinheiro, Areia, Mota Pinto, & Donato, 2019), en las madres; edad mayor a 35 años se asocian a hipertensión gestacional,

desprendimiento de placenta, mayor probabilidad de parto por cesárea y parto pretérmino (Escobar et al., 2017); mientras que en los recién nacidos se observa mayores tasas de peso bajo al nacer, muerte perinatal y APGAR bajo (Mehari et al., 2020). Nuestra muestra tuvo un promedio de edad de 35 años, es decir, en general son madres jóvenes, lo que podría explicar este hallazgo en la disminución en la probabilidad de hemorragia intraventricular. Además, siendo un estudio transversal nuestros hallazgos pueden estar sujetos a causalidad reversa, ya que no podemos asegurar temporalidad. Sin embargo, consideramos que este hallazgo es interesante y debería ser una variable a considerar en futuras investigaciones.

Observamos que por cada semana de gestación que aumentó, la probabilidad de presentar hemorragia intraventricular y muerte neonatal disminuyó 20% y 62% respectivamente. Este resultado concuerda con la literatura existente, donde se ha observado una disminución de complicaciones y muerte neonatal con el aumento de las semanas de gestación (López-García, Ávalos Antonio, & Belmar Díaz Gómez, 2018) approximately 15 million premature children are born; related complications are the main cause of death in children under five years. The rate of premature births ranges from 5 to 18% of newborns in different countries worldwide. Objective: To determine the incidence of premature infants admitted to the Neonatal Intensive Care Unit of the High Specialty Naval General Hospital during 2015-2017. Material and methods: A descriptive and retrospective study in which we analyzed the information on premature births in the High Specialty Naval General Hospital during 2015-2017, admitted to the Neonatal Intensive Care Unit. Results: During the study period, there were 1,855 births, 383 were admitted to the Neonatal Intensive Care Unit, of which 37% were premature, with a higher frequency of male patients (55.9%. Los principales mecanismos por los que se explica esta disminución de muerte neonatal son principalmente por la mayor maduración in útero, al contar con más semanas de gestación el producto presenta mayor maduración pulmonar y producción de surfactante, la cual es la primera causa de muerte en recién nacidos pretérmino (López-García et al., 2018) approximately 15 million premature children are born; related complications are the main cause of death in children under five years. The rate of premature births ranges from 5 to 18% of newborns in different countries worldwide. Objective: To determine the incidence of premature infants admitted to the Neonatal Intensive Care Unit of the High Specialty Naval General Hospital during 2015-2017. Material and methods: A descriptive and retrospective study in which we analyzed the information on premature births in the High Specialty Naval General Hospital during 2015-2017, admitted to the Neonatal Intensive Care Unit. Results: During the study period, there were 1,855 births, 383 were admitted to the Neonatal Intensive Care Unit, of which 37% were premature, with a higher frequency of male patients (55.9%. Además, existe mayor madurez de vasos sanguíneos cerebrales, menor susceptibilidad a hipoxia cerebral, que son mecanismos que disminuyen la probabilidad de presentar hemorragia intraventricular (Matos et al., 2020), es decir, aumenta la madurez de los órganos vitales que le permitan su sobrevivencia. En todos los estudios analizados se observó que los recién nacidos con menor edad gestacional tenían una tasa de mortalidad alta, ésta se vio influenciada por el sexo del recién nacido, la vía de nacimiento y el peso al nacimiento (Lona et al., 2018).

En nuestros resultados, se observó una asociación positiva entre la administración de sulfato de magnesio y la probabilidad de hemorragia intraventricular. Es decir, los recién nacidos, a cuyas madres se les administró sulfato de magnesio, tuvieron 5.6 veces mayor probabilidad de presentar hemorragia intraventricular. Sin embargo, la significancia estadística que se tuvo fue un poco mayor a 0.05 (valor  $p=0.066$ ). A diferencia de nuestro resultado, un meta-análisis mostró que el uso de sulfato de magnesio

administrado como neuroprotector fetal entre las 32 y 34 semanas de gestación disminuye la mortalidad neonatal, la incidencia y gravedad de las alteraciones neurológicas como parálisis cerebral que podrían estar asociados a hemorragia intraventricular (De Silva et al., 2018) a national online e-learning module and, at MAG-CP sites, educational rounds, focus group discussions and surveys of barriers and facilitators. Participating sites contributed data on pregnancies with threatened very preterm birth. In an interrupted time-series study design, MgSO<sub>4</sub> use for fetal neuroprotection (NP. Esta diferencia de resultados podría ser explicada con la discrepancia de semanas de gestación al nacimiento de los estudios, ya que nuestros pacientes eran menores de 28 semanas y el uso del sulfato de magnesio como tratamiento para la preeclampsia sucedió en la semana 20 de gestación. Otros artículos han estipulado las indicaciones del uso de sulfato de magnesio como neuroprotector fetal en el parto pretérmino inminente, ya que el objetivo es que el nacimiento se produzca bajo niveles de sulfato de magnesio (Rouse & Hirtz, 2016). Sin embargo, los resultados no han sido concluyentes por lo que investigar el uso del sulfato de magnesio como neuroprotector fetal, continúa siendo de gran relevancia.

Contrario a lo que se podría esperar, en nuestro estudio observamos que los recién nacidos que presentaron sepsis tuvieron menor probabilidad de presentar muerte neonatal en un 92%. Se sabe que el 50% de los casos de sepsis neonatal terminan en muerte, (Gollehon et al., 2019) ya que conlleva a una serie de complicaciones en todo el organismo (Montaño, Cázarez, Juárez, & Ramírez, 2019). Este resultado lo atribuimos a las características del diseño de estudio y a los criterios de inclusión de la muestra. Ya que, al ser un estudio transversal, sólo se saben las características que tenían los recién nacidos al momento del estudio y no su progreso de la enfermedad. Es de vital importancia conducir estudios longitudinales para poder aclarar la dirección de la asociación.

El tabaquismo es un factor de riesgo conocido para peores resultados en salud, no sólo para las personas que lo consumen, si no, para aquellos alrededor (Chinchilla & Durán, 2019). Se ha estimado que si las mujeres embarazadas dejaran de fumar se podrían reducir en un 10% el número de muertes fetales e infantiles (Pineles, Hsu, Park, & Samet, 2016). Nuestros resultados señalan que el tabaquismo materno incrementó 62 veces más la probabilidad de muerte neonatal. Esto es consistente con la literatura, donde estudios han observado que el riesgo de mortalidad neonatal incrementa 25% más en madres que fumaban menos de una cajetilla y 56% veces más en aquellas que fumaban más de una cajetilla. Un meta-análisis encontró que el fumar durante el embarazo, incrementa el riesgo de muerte neonatal y perinatal en 22% y 33%, respectivamente (Pineles et al., 2016). Además, el tabaquismo ha sido asociado a mayor probabilidad de tener un parto prematuro debido al aumento de las resistencias placentarias y disminución de la oxigenación fetal (Chinchilla & Durán, 2019), que a su vez se asocia a mayor probabilidad de muerte. Consideramos que estos hallazgos denotan, una vez más la importancia de realizar mayores esfuerzos preventivos y de cesación en mujeres de todas las edades, para evitar muerte prenatal y otros desenlaces de salud.

Nuestro artículo tiene algunas limitaciones que deben ser mencionadas. Primero, nuestro tamaño de muestra fue limitado, lo cual impacta en el poder estadístico de observar asociaciones con otros factores de riesgo como número de gesta, enterocolitis necrotizante, IMC pre-embarazo, la administración de glucocorticoides o antibióticos por infecciones durante el tercer trimestre del embarazo. Sin embargo, fue suficiente para detectar efectos de mortalidad por semanas de gestación a diferencia de un estudio donde no fue posible encontrar significancia estadística en factores de riesgo bien documentados para muerte neonatal siendo un estudio retrospectivo (Manríquez & Escudero, 2017). Segunda, en nuestro estudio no se realizó la comparación de mortalidad ni complicaciones entre semanas de gestación de los recién

nacidos pretérmino extremo, por lo que es poco claro si los recién nacidos en otras semanas de gestación se hubieran comportado diferente. Tercera, la mayoría de los estudios con los que se analizaron nuestros resultados consideran la atención del recién nacido en centro especializado como variable de interés, ya que aquellos que son atendidos en centros especializados suelen tener mejor pronóstico. Nuestra muestra de estudio proviene de un centro especializado que cuenta con todos los servicios y materiales para su atención óptima lo cual puede derivar en mayor supervivencia. Cuarto, en nuestro estudio la medición de tabaquismo se refiere únicamente al consumo de tabaco reportado por la madre al momento del embarazo. No contamos con información de tabaquismo previo de la madre ni información de tabaquismo paterno, que son variables asociadas a peores resultados en salud en los recién nacidos. Por último, debido a la naturaleza transversal de nuestro estudio es imposible hablar de causalidad.

#### 4. Conclusión

El parto prematuro es un problema de salud mundial crucial, que debe abordarse para reducir la mortalidad neonatal. En nuestro estudio, encontramos que la presencia de sepsis neonatal, hemorragia intraventricular y tabaquismo materno están asociadas a muerte neonatal. Además, observamos que factores de riesgo para hemorragia intraventricular fueron la disminución de semanas de gestación y el uso de sulfato de magnesio como tratamiento para preeclampsia en la semana 20 de gestación. Siendo un problema de salud pública para nuestro país, se necesitan mayores investigaciones dirigidas a identificar los factores de riesgo en la población para poder generar evidencia que informe la política pública. El tratamiento oportuno de factores de riesgo materno como el tabaquismo puede ser un primer paso para la prevención de la hemorragia intraventricular y la muerte neonatal.

#### Agradecimientos

Agradecemos al personal del área de Pediatría del Hospital Español por el apoyo brindado para llevar a cabo el proceso de investigación.

#### Referencias

- Carter, N., & Sharpless, B. (2021). Neonatology. In M. Tschudy & K. Arcara (Eds.), *The Harriet Lane Handbook. A Manual for Pediatric House Officers* (19th ed., pp. 600–602). Elsevier.
- Chawanpaiboon, S., Vogel, J., Moller, A.-B., Lumbiganon, P., Petzold, M., Hogan, D., ... Gülmezoglu, M. (2019). Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet Global Health*, 7, e38. Retrieved from [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(18\)30451-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(18)30451-0/fulltext)
- Chinchilla, T., & Durán, M. (2019). Efectos fetales y posnatales del tabaquismo durante el embarazo. *Medicina Legal de Costa Rica*, 36(2).
- De Silva, D. A., Synnes, A. R., von Dadelszen, P., Lee, T., Bone, J. N., & Magee, L. A. (2018). MAGnesium sulphate for fetal neuroprotection to prevent Cerebral Palsy (MAG-CP)—implementation of a national guideline in Canada. *Implementation Science*, 13(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s13012-017-0702-9>
- Escobar, B., Gordillo, L., & Martínez, H. (2017). Factores de riesgo asociados a parto pretérmino en un hospital de segundo nivel de atención. *Revista Médica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social*, 55(4), 6–10.

- Gollehon, N., Anderson-Berry, A., Aslam, M., Bellig, L., Ohning, B., Clark, D., ... Windle, M. (2019). What is the prognosis of neonatal sepsis?
- Hoffman, M., Hoffman, N., Kling, M., & Kiernan, M. (2018). *Día Mundial del Nacimiento Prematuro*.
- Lisonkova, S., Potts, J., Muraca, G. M., Razaz, N., Sabr, Y., Chan, S., & Kramer, M. S. (2017). Maternal age and severe maternal morbidity : A population-based retrospective cohort study. *PLOS Medicine*, 2, 1–19. Retrieved from <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002307>
- Lona, C., Pérez, R., Llamas, L., Gómez, L., Benítez, E., & Rodríguez, V. (2018). Mortalidad neonatal y factores asociados en recién nacidos internados en una Unidad de Cuidados Neonatales. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 116(1), 42–48. <https://doi.org/10.5546/aap.2018.42>
- Lopes De Brito, M., Nunes, M., Bernardi, J. R., Bosa, V. L., Zubaran, M., & Homrich, C. (2017). Somatic growth in the first six months of life of infants exposed to maternal smoking in pregnancy. *BMC Pediatrics*, 17:67, 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12887-017-0819-7>
- López-García, B., Ávalos Antonio, N., & Belmar Díaz Gómez, N. (2018). Incidencia de prematuros en el Hospital General Naval de Alta Especialidad 2015-2017. *Hospital General Naval de Alta Especialidad*, 72, 19–23. Retrieved from <https://www.medigraphic.com/pdfs/sanmil/sm-2018/sml181d.pdf>
- Manríquez, G., & Escudero, C. (2017). Análisis de los factores de riesgo de muerte neonatal en Chile, 2010-2014. *Revista Chilena de Pediatría*, 88(4), 458–464. <https://doi.org/10.4067/S0370-41062017000400003>
- Matos, L. J., Reyes, K. L., López, G. E., Reyes, M. U., Aguilar, E. S., Pérez, O., ... Quero, A. (2020). La prematuridad : epidemiología , causas y consecuencias , primer lugar de mortalidad y discapacidad. *Revista Médico-Científica de La Secretaria de Salud Jalisco*, 3, 179–186.
- Mehari, M., Maeruf, H., Robles, C. C., Woldemariam, S., Adhena, T., Mulugeta, M., ... Kumsa, H. (2020). Advanced maternal age pregnancy and its adverse obstetrical and perinatal outcomes in Ayder comprehensive specialized hospital, Northern Ethiopia, 2017 : a comparative cross-sectional study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 6, 1–10.
- Montaño, C. M., Cázarez, M., Juárez, A., & Ramírez, M. A. (2019). Morbilidad y mortalidad en recién nacidos menores de 1,000 gramos en una institución pública de tercer nivel en México. *Revista Mexicana de Pediatría*, 86(3), 108–111.
- Pérez, J., Martínez, O., Jiménez, S., & Rodríguez, H. (2018). Morbilidad, mortalidad y supervivencia en recién nacidos con peso menor a 1500gr. *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias*, 17(1), 1–12.
- Pineles, B. L., Hsu, S., Park, E., & Samet, J. M. (2016). Systematic Reviews and Meta- and Pooled Analyses Systematic Review and Meta-Analyses of Perinatal Death and Maternal Exposure to Tobacco Smoke During Pregnancy. *Oxford Journals*, 184(2), 87–97. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv301>
- Pinheiro, R., Areia, A., Mota Pinto, A., & Donato, H. (2019). Advanced Maternal Age: Adverse Outcomes of Pregnancy, A Meta-Analysis. *Acta Médica Portuguesa*, 32(3).
- Rojas, C., Vidaña, D., Serna, M., Martina, M., Iglesias, J., & Bernárdez, I. (2019). Factores perinatales asociados con el desarrollo de hemorragia intraventricular en recién nacidos. *Acta Médica Grupo Angeles*, 17, 237–242.
- Rouse, D. J., & Hirtz, D. (2016). What we learned about the role of antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *Seminars in Perinatology*, 40(5), 303–306. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2016.03.007>
- Segura, M. A., Rivera, M. A., Fernández, L. A., Sánchez, M. D., Yescas, G., Codero, G., ... Cardona, J. A. (2018). Factores de riesgo asociados para el desarrollo de hemorragia intraventricular en recién nacidos <1500g ingresados a una UCIN. *Perinatología y Reproducción Humana*, 1–6.