

Factores de riesgo prenatales y predicciones, relacionados con alteración en el neurodesarrollo

RESUMEN

El mayor logro de las unidades de cuidados intensivos neonatales es alcanzar el alta del paciente con un aceptable pronóstico neurológico, actualmente se ha disminuído la mortalidad, pero no se han mejorado las secuelas en el neurodesarrollo. Los factores de riesgo perinatal pueden afectar distintamente en cada población. Se presenta un estudio caso-control de las bases de datos del Sistema Informático Perinatal compilado con los registros de consulta externa, en lactantes que presentaron afectación del neurodesarrollo, en el Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora, periodo 2012-2016. Se realizó análisis relacional y multivariado, mediante modelos de regresión logística; explotando su utilidad estimativa y predictiva. Las condiciones que se asocian a neurodesarrollo alterado son: Apgar bajo, hospitalización prolongada, hipoxia perinatal, peso menor a 1500gr, prematurez moderada, y defectos congénitos. El nivel predictivo del modelo final fue de 97,5% y el área bajo la curva ROC 0.81 (IC 0.76-0.85). Cuando estos factores de riesgo están presentes se puede predecir un resultado desfavorable en alrededor del 31% de casos. Es importante destacar, que en esta población la edad de la madre no presentó asociación significativa con alteración en el neurodesarrollo, tomando en cuenta la alta prevalencia de embarazos en adolescentes.

Palabras clave: NEURO DESARROLLO, NEONATO, FACTORES DE RIESGO PERINATAL.

ABSTRACT

Perinatal risk factors and prediction, related to alteration in neurodevelopment

The greatest achievement of neonatal intensive care units is reaching discharge from the patient with an acceptable neurological prognosis, mortality has now been reduced, but sequelae in neurodevelopment have not been improved. Perinatal risk factors can affect distinctly in each population. A case-control study of the databases of the Perinatal Computing System compiled with the records of outpatient consultation, in infants who presented neurodevelopment involvement, at the Isidro Ayora Gynecological-Obstetric Hospital, 2012-2016 period, is presented. Relational and multivariate analyzes were performed, using logistic regression models, exploiting their estimated and predictive utility. The conditions that are associated with altered neurodevelopment are: low Apgar, prolonged hospital stay, perinatal hypoxia, weight less than 1500gr, moderate prematurity, and congenital defects. The predictive level of the final model was 97.5% and the area under the ROC curve 0.81 (CI 0.76-0.85). When these risk factors are present, an unfavorable result can be predicted in about 31% of cases. It is important to note that in this population, the age of the mother did not show a significant association with neurodevelopmental alterations, taking into account the high prevalence of teenage pregnancies.

Keywords: NEURO DEVELOPMENT, NOENATE, PERINATAL RISK FACTORS.

 **Santiago Vasco**
snvasco@uce.edu.ec


 **Alonso Herrera**
aeherrerat@uce.edu.ec


 **Catalina Verdesoto**
cathgreeny@yahoo.com.ar

 **Ma.Elena Acosta**
epihgoia@gmail.com

 **Paola Toapanta**
ptoapanta@uce.edu.ec

Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Central del Ecuador 

Servicio de Neonatología / Hospital Gineco
Obstétrico Isidro Ayora-Quito / Ecuador 

Departamento de Epidemiología / Hospital Gineco
Obstétrico Isidro Ayora-Quito / Ecuador 

Programa de Doctorado en pediatría / Facultad de Medicina
de Ribeirão Preto / Universidad de São Paulo / Brasil 

INTRODUCCIÓN

El mayor éxito de la atención en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), radica en lograr el alta del recién nacido con un aceptable pronóstico neurológico (Castellanos, Rogelio, Rodríguez, & Caridad, 2011) (Serenius et al., 2015).

Actualmente se ha logrado disminuir la mortalidad de neonatos de alto riesgo, pero con la misma magnitud se ha aumentado el número de niños con alteraciones del neurodesarrollo (Fernández-Carrocer, Guevara-Fuentes, & Salinas-Ramírez, 2011). Estas anomalías neurológicas pueden ser identificadas durante los primeros seis meses de vida, y dependiendo de la intensidad del daño; el grado de discapacidad puede manifestarse de diversas maneras.

Los factores de riesgo perinatal asociados con alteración del neurodesarrollo (AND), se han identificado en varias publicaciones, entre ellos destacan: el bajo peso al nacer (BPN); el nacimiento prematuro, los trastornos hipóxico isquémicos (Castellanos & Rogelio, 2010).

Las malformaciones congénitas (MC), constituyen una causa importante de muerte y secuelas discapacitantes. Otros factores que deben ser considerados son: las edades maternas extremas; los hábitos, relacionados con el consumo de tabaco, drogas y el alcohol durante la gestación; los antecedentes médicos como enfermedades crónicas de la mujer o los trastornos propios del embarazo, como: la preeclampsia, eclampsia, o hipertensión inducida por el embarazo; la ausencia o, los controles prenatales

insuficientes. (Capitán Jurado & Cabrera Vélez, 2001; Chagimes Batista et al., 2013; De la Peña, 2010; Silva et al., 2014).

El Sistema Informático Perinatal (SIP/CLAP), es un programa publicado por: El Centro Latinoamericano de Perinatología, Salud de la Mujer. En el Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora (HGOIA) es una base de datos, en permanente actualización, con los datos de las madres y sus recién nacidos (RN).

No existen estudios que exploten la información que el SIP/CLAP nos proporciona, para entender la dinámica de nuestra población, que, dadas sus características, puede tener diferentes patrones de respuesta.

El objetivo principal de este estudio fue identificar los factores de riesgo perinatal que se asocian a alteraciones en el neurodesarrollo, y poder predecir el grado de influencia de cada uno de ellos en los RN atendidos en el HGOIA entre enero 2012 y diciembre 2016.

METODOLOGÍA

Antecedentes

Los neonatos hospitalizados en el HGOIA, realizan sus consultas de seguimiento en el hospital, si existe algún factor de riesgo adicional, son referidos también a la Fundación San Juan de Jerusalén, que es un centro especializado en la detección tratamiento de las AND. Periódicamente se recibe informes, donde los pacientes con AND son encasillados según el CIE 10 en:

- F80, Trastorno del desarrollo del habla y del aprendizaje
- F82, Trastornos de desarrollo específicos de funciones motoras
- R62 Falta del desarrollo fisiológico normal esperado

Diseño del estudio

Estudio casos y controles. Se analizó los datos compilados del SIP/CLAP con los datos de Consulta externa de pediatría del HGOIA.

Se organizó los datos en una hoja de cálculo, eliminando las notas de filiación. Como criterio de inclusión se consideró a los registros que se encontraban completos, se excluyeron los sujetos fallecidos y, de los que fueron transferidos a otros hospitales, en total 602. No se requirió cálculo de muestra ya que se disponía de la totalidad de los datos válidos.

La distribución de los grupos se realizó de acuerdo con la etiqueta de la variable endógena:

- Los lactantes que entre los 6 y 12 meses de edad tenían registrado entre sus diagnósticos F80, F82 o R62 se los agrupó en la variable AND, su etiqueta fue "SI", correspondieron al Grupo de Casos.
- El resto de los RN fueron asignados al grupo de los controles y en la variable AND se etiquetó como "NO".

Para el análisis descriptivo inicial, en las variables numéricas se calculó la media con su desvío estándar (sd), y se aplicó la prueba t; para el análisis de datos cualitativos, se aplicó el test

Chi cuadrado.

Para el análisis multivariado, se recodificó a las variables de acuerdo a su descripción en la Tabla 1. La selección de variables incluidas en el modelo predictivo se realizó mediante los siguientes pasos:

- Selección de las variables que en el modelo simple presentaron un menor valor del criterio de información, de Akaike.
- Ajuste del modelo, mediante el test condicional de verosimilitudes, en este paso se incluyó las variables con menor valor de la devianza y valor $p < 0,05$.
- Se comparó los dos modelos resultantes, para determinar cuál se ajustaba mejor a los datos, para este paso se realizó el análisis de Anova.
- La validación del modelo final se ejecutó mediante el análisis de los residuos de la devianza (menores a 2), además del cálculo de las distancias de Cook (menores a 1).
- Se determinó la bondad de ajuste del modelo, que permite evaluar la capacidad del modelo para discriminar mediante el cálculo del área bajo la curva ROC= 0.81 (IC 0.76-0.85).
- Se calculó la precisión predictiva del modelo mediante el test de Hosmer-Lemeshow= 97,5%.
- Los datos fueron analizados con el programa estadístico R Project for Statistical Computing 3.3.5 (2018).

Por tratarse de un estudio en fuentes secundarias, se requirió la autorización del Comité de Docencia e Investigación del HGOIA.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Desde enero del 2012 hasta diciembre del 2016 nacieron en el HGOIA, 42332 neonatos, fueron hospitalizados el 26.5% (n= 11240). Durante este período fallecieron el 5.2% (n=552), el 0,4% (n=50) fueron trasladados a otros hospitales. Los criterios de inclusión cumplieron 10638 neonatos. Se encontró un total de 137(1.2%) pacientes en quienes se determinó AND.

El Apgar al minuto, presentó diferencia significativa $p < 0.01$, IC:95% (1.1:1.9): media en el grupo controles 7.5 (sd 1.4), media en el grupo casos 6.1 (sd 1.7). Apgar a los 5 minutos $p < 0.01$, IC:95%(0.5:0.9), media en el grupo controles 8.7 sd 0.8, media en el grupo casos 8.01 sd 1.4. De los pacientes con AND el 45%(n=62) presentaron Apgar bajo al minuto y, el 16%(n=22) Apgar bajo a los 5 minutos. En general, la puntuación de Apgar es baja en los pacientes con AND, es bien conocido que además de los procesos hipóxicos perinatales, en el caso de los neonatos prematuros el escaso desarrollo muscular y la consiguiente disminución del tono muscular podrían modificar esta puntuación, además está establecido que el neonato con Apgar bajo a los 5 minutos presenta mayor riesgo de AND (Ávila Gamboa, Ginger Macias, & Karchmer, 2016; Gudayu, 2017; Tskimanauri, Khachapuridze, & Bakhtadze, 2017).

La edad gestacional promedio de los pacientes con AND fue de 35.2, sd 3.4 semanas, frente a 37.3, sd 2.6 en el grupo control $p < 0.01$, IC:95%(1.5:2.6). El peso promedio al nacimiento en el grupo con AND fue 2071.8 sd 758.3 gr, mientras que en el grupo control fue 2667.2 sd 749.1, $p < 0.01$, IC:95% (447.8:742.9); de los pacientes que presentaron AND, el 28%(n=38) registró PA, el 45% (n=62) BPN, y 26%(n=36) MBPN. En el grupo de casos, el 37%(n=51) correspondieron a pacientes a término, el 46%(n=63) a prematuros moderados y tardíos y el 17%(n=23) a prematuros menores de 32 semanas.

El peso al nacer tiene una relación directa con la edad gestacional, ya que mientras más corta es la gestación, se espera un menor peso al nacer, lo que a su vez se asocia a un mayor número de complicaciones, menor adaptación al medio externo y consecuentemente hipoxia perinatal, hemorragia intraventricular, mayor riesgo de infecciones, y como consecuencia mayor estancia hospitalaria, aumentando el riesgo de AND, (Fernández-Carrocer et al., 2011; Kobayashi et al., 2015; Subedi, DeBoer, & Scharf, 2017; Tskimanauri et al., 2017).

Los pacientes que presentaron AND permanecieron hospitalizados más tiempo $p < 0.01$, IC:95% (-14.1: -9.4) este valor negativo se debe a que 16 pacientes permanecieron hospitalizados

más de 90 días y 1 permaneció hospitalizado 180 días; media 21.6, sd 23.1 días; frente a 9.8 días que en promedio permanecieron los pacientes sin AND, sd 11.3 días. Las hospitalizaciones prolongadas en cualquier edad acarrea un sinnúmero de complicaciones, en los neonatos, se considera además, que están en una periodo crítico para su neurodesarrollo y si a esto sumamos los efectos propios de la prematurez y, o hipoxia, tendremos como consecuencia un aumento de los días de hospitalización y consecuentemente mayor asociación con AND (Rand & Lahav, 2014; Subedi et al., 2017).

De los RN que presentaron MC, el 40% (n:54) mostraron afectación en el neurodesarrollo y de estos 40 tenían malformaciones en el SNC. El mejoramiento de las técnicas quirúrgicas, conjuntamente con el mejoramiento de los equipos y materiales, también ha mejorado la supervivencia de los RN con malformaciones congénitas, en el caso de las malformaciones del SNC, se logra corregir el problema anatómico pero el pronóstico neurológico, se mantiene incierto o desfavorable, como lo reportan otros autores (Elbabaa, Pierson, & Vlastos, 2017; IJsselstijn, Gischler, Wijnen, & Tibboel, 2017).

No se encontró asociación con AND y los diferentes grupos de edad de las madres, etnia y, nivel de estudios. A escala global es conocido que el embarazo en adolescentes constituye un factor de riesgo importante para la madre y el feto, además existe factores que condicionan esta situación, como la deserción escolar, entre otros. A pesar de representar factores de riesgo en otras latitudes, en estudios en esta misma población tampoco se encontró diferencias significativas con el bajo peso al nacer, lo que sugeriría que la influencia de estas variables es nula o mínima (Kumar, Raker, Ware, & Phipps, 2017; Neal, Channon, & Chintsanya, 2018; Vasco Morales et al., 2016).

En la Tabla No. 1, se presenta un resumen numérico de las variables estudiadas con su valor absoluto y relativo. En algunas variables no se incluye el valor OR ajustado, dado que el número de casos en cada una de estas variables, fueron muy cercanos a 0 y por lo tanto presentaron IC anormalmente amplios.

Tabla 1.
Variables Estudiadas SIP/CLAP-HGOLA

Variables	n	%	OR		p	OR		p
			crudo	IC 95%		ajustado	IC 95%	
Apgar 1 min bajo	1575	15.6	4.5	(3.1-6.7)	<0.01	2.19	(1.2-4.1)	<0.01
Apgar 5 min bajo	265	2.6	7.4	(4.2-12.9)	<0.01	1.91	(1.9-4.1)	<0.01
Alcohol	9678	96.1	0.91	(0.2-2.9)	0.8	-	-	-
Anemia	1236	12.2	0.8	(0.4-1.6)	0.7	-	-	-
Antecedentes nefropatía	48	0.4	2.1	(0.2-15.6)	0.4	-	-	-
Antecedentes de Preeclampsia [personales]	802	7.9	1.3	(0.6-2.5)	0.04	-	-	-
corticoides	2666	26.4	1.8	(1.2-2.7)	0.03	0.56	(0.2-1.4)	0,2
Bacteriuria normal	3389	38.1	0.8	(0.4-1.3)	0.4	-	-	-
Bacteriuria no se hizo	1915	19.1	1.4	(0.8-2.4)	0.14	-	-	-
Consultas prenatales suficientes	7927	78.7	0,6	(0.4 - 1.1)	0.06	-	-	-
Diabetes	291	2.8	0.6	(0.1-2.8)	0.06	-	-	-
Días hospitalización (media)	2052	20.3	4.8	(3.1-7.6)	<0.01	3.10	(1.9-5.1)	<0.01
Días de hospitalización (prolongada)	524	5.2	8,0	(4.4-14.1)	<0.01	3.02	(1.4-6.7)	<0.01
Drogas	56	0.5	1.8	(0.2-13.5)	0.5	-	-	-
Defectos congénitos[mayor]	767	7.6	2.8	(1.8- 3.6)	0.1	2.5	(1.7-3.1)	<0.01
Defectos congénitos[menor]	144	1.4	3.9	(1.6 - 6.2)	0.2	1.9	(1.1-2.6)	<0.01
Defectos congénitos[no]	9092	90.3	0.6	(0,3 - 1.2)	1.1	-	-	-
Eclampsia	85	0.8	1.2	(0.1 - 8.7)	0.8	-	-	-
Edad materna [adolescente]	3011	29.8	0,9	(0.4 - 1.8)	0.8	-	-	-
Edad materna [adulta]	6074	60.3	1,0	(0.5 - 1.9)	0.9	-	-	-
Embarazo múltiple	717	7.1	1.1	(0.5 - 2.3)	0.7	-	-	-
Fumadora	3183	31.6	1.9	(1.3-2.9)	<0.01	1.55	(0.7-3.6)	0.3
Gestas previas hasta 2	8217	81.5	1.1	(0.6-1.8)	0.7	-	-	-
Hemorragias durante el embarazo	1307	12.9	1.6	(0.9 - 2.7)	0.06	-	-	-
HTA inducida	609	6.1	0.9	(0.4-2.2)	0.9	-	-	-
HTA previa	189	1.9	1.1	(0.2-4.3)	0.9	-	-	-
Antecedentes personales HTA	363	3.6	2,0	(0.9-4.4)	0.07	-	-	-
Familiares con HTA	2319	23	0.7	(0.4-1.2)	0.08	-	-	-
Infección urinaria	4781	47.4	0,8	(0,5 -1.3)	0.4	-	-	-
Indicación de Cesárea: Hipoxia	1276	12.6	2.4	(1.4 - 4.1)	<0.01	-	-	-
Indicación de cesárea: Otros [no hipoxia]	4267	42.3	1.1	(0.6 - 1.5)	0.9	-	-	-
Parto	4530	44.9	0.4	(0.2 - 0.6)	<0.01	-	-	-
RN Femenino	4670	46.3	0.7	(0.4 - 1.1)	0,1	-	-	-
RN Masculino	5401	53.6	1.3	(0.9 - 2)	0.1	-	-	-
EG: <32 semanas	511	5.1	2.1	(1.1-3.5)	<0.01	1.08	(0.4-2.9)	0.8
EG: 32-36 semanas + ⁶	2761	27.4	2.2	(1.5 - 3.3)	<0.01	1.24	(0.6-2.4)	0.5
EG: 37-41 semanas + ⁶	6734	66.8	0.1	(0.1 - 0.2)	<0.01	-	-	-
Peso RN : 1500-2499 gr	3444	34.1	1.5	(1 - 2.3)	0.02	-	-	-
Peso RN : > 4000 gr	513	5.1	0.1	(0,01 - 1.3)	0.09	0.59	(0.1-4.4)	0.6
Peso RN : 2500-3999 gr	5461	54.2	0.3	(0.2-0.5)	<0.01	-	-	-
Peso RN: < 1500 gr	655	6.5	5.2	(3.3 - 8.2)	<0.01	1.91	(0.7-5.1)	0.1
Preeclampsia	1942	19.2	1.4	(0.9-2.2)	0.1	-	-	-
Ruptura de membranas <37 semanas	203	2.1	0.9	(0.2-4.1)	0.9	-	-	-
Ruptura de membranas > 18 horas	314	3.1	0.9	(0.3-3)	0.9	-	-	-

En la Tabla No.2. Se presenta, las variables incluidas en el modelo predictivo. Los resultados obtenidos se expresan en porcentajes.

En la Tabla No.2. Se presenta, las variables incluidas en el modelo predictivo. Los resultados obtenidos se expresan en porcentajes.

Las variables independientes del modelo inicial pasan a ser variables predictoras. Ya que están más fuertemente asociadas con la variable de

respuesta, en el modelo matemático, expresado en la ecuación de regresión (Zuleta Tobón, 2009). Esto indica que el modelo de regresión logística que se presenta es idóneo para predecir la ocurrencia de AND.

Tabla 2.
Variables predictoras para alteración del neurodesarrollo

	Límite superior	Límite inferior	Predicción
Apgar 1 min bajo	3.8%	2.0%	3.0%
Apgar 5 min bajo	8.0%	4.0%	7.0%
Hospitalización(media)	3.0%	1.0%	2.0%
Hospitalización(prolongada)	5.0%	2.0%	4.0%
Cesárea por hipoxia	3.2%	1.4%	2.8%
Peso RN: < 1500 gr	5.8%	3.0%	4.7%
EG: 32-36 semanas + ⁶	2.8%	1.0%	2.0%
Malformaciones congénitas	5.2%	4.5%	5.9%
Total	36.8%	18.9%	31.4%

CONCLUSIONES

Las condiciones que se asocian a neurodesarrollo alterado en el HGOIA son: Apgar bajo, hospitalización prolongada, hipoxia perinatal, peso menor a 1500gr, prematuridad moderada, y defectos congénitos.

El diagnóstico del modelo final predictivo presentó puntuaciones óptimas por lo que se le consideró válido, las variables con mayor capacidad predictivas fueron: Apgar bajo a los 5 minutos, peso menor a 1500 gramos y la presencia de MC. Cuando todos estos factores de riesgo están presentes se puede predecir AND en alrededor del 31% por cada caso.

En esta población parece no tener mayor influencia la edad de la madre, la etnia ni el nivel de estudios.

La limitación de este estudio fue; la ausencia de casos en algunas variables del SIP/CLAP, o que su número fue muy limitado, por lo que no se pudo determinar su real asociación a AND. Lo que a su vez podría reflejar un patrón de comportamiento específico en esta población

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ávila Gamboa, D., Ginger Macias Castro, O., Avila Stagg, F., Elena Filian Quelal, D., y Karchmer, S. K. (2016). Certeza predictiva del sufrimiento fetal agudo intraparto mediante diagnostico cardiocografico Predictive assert of cardiocographic intrapartum fetal distress signs. *Rev. Latin. Perinat*, 19.
- Capitán Jurado, M., y Cabrera Vélez, R. (2001). La consulta preconcepcional en Atención Primaria: Evaluación de la futura gestante. *Medifam*, 11, 61–77.
- Castellanos, R., y Rogelio, G. (2010). Asociación entre factores perinatales y neonatales de riesgo y parálisis cerebral. *Revista Cubana de Pediatría*, 82, 0.
- Castellanos, R., Rogelio, G., Rodríguez, R., y Caridad, S. de la. (2011). Propuesta de programa de seguimiento de recién nacidos de alto riesgo en {Cuba}. *Revista Médica Electrónica*, 33, 645–655.
- Chagimes Batista, Y., Hernández Fernández, A., Campa, S. Á. de la, Isabel, A., González, M., Cristina, M., y Rivera Alonso, D. (2013). Comportamiento del riesgo preconcepcional genético. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar Del Río*, 17, 54–63. de la Peña, F., Hechavarría Rodríguez, N., Rodríguez, O., y M, N. (2010). Pesquisa de los riesgos preconcepcional y prenatal. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 36, 565–572.
- Elbabaa, S. K., Gildehaus, A. M., Pierson, M. J., Albers, J. A., y Vlastos, E. J. (2017). First 60 fetal in-utero myelomeningocele repairs at Saint Louis Fetal Care Institute in the post-MOMS trial era: hydrocephalus treatment outcomes (endoscopic third ventriculostomy versus ventriculo-peritoneal shunt). *Child's Nervous System*, 33, 1157–1168.
- Fernández-Carrocera, L. A., Guevara-Fuentes, C. A., y Salinas-Ramírez, V. (2011). Factores de riesgo asociados a mortalidad en neonatos menores de 1500 g utilizando la escala {CRIB} {II}. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México*, 68, 356–362.
- Gudayu, T. W. (2017). Proportion and factors associated with low fifth minute Apgar score among singleton newborn babies in Gondar University referral hospital; North West Ethiopia. *African Health Sciences*, 17, 1–6.
- Ijsselstijn, H., Gischler, S. J., Wijnen, R. M. H., y Tibboel, D. (2017). Assessment and significance of long-term outcomes in pediatric surgery. *Seminars in Pediatric Surgery*, 26, 281–285.
- Kobayashi, S., Wakusawa, K., Inui, T., Tanaka, S., Kobayashi, Y., Onuma, A., y Haginoya, K. (2015). The neurological outcomes of cerebellar injury in premature infants. *Brain and Development*, 37, 858–863.
- Kumar, N. R., Raker, C. A., Ware, C. F., y Phipps, M. G. (2017). Characterizing Social Determinants of Health for Adolescent Mothers during the Prenatal and Postpartum Periods. *Women's Health Issues*, 27, 565–572.
- Neal, S., Channon, A. A., y Chintsanya, J. (2018). The impact of young maternal age at birth on neonatal mortality: Evidence from 45 low and middle income countries. *PLOS ONE*, 13, e0195731.
- Rand, K., y Lahav, A. (2014). Impact of the NICU environment on language deprivation in preterm infants. *Acta Paediatrica*, 103, 243–248.
- Serenius, F., Blennow, M., Maršál, K., Sjörs, G., Källén, K., y Group, for the E. S. (2015). Intensity of Perinatal Care for Extremely Preterm Infants: Outcomes at 2.5 Years. *Pediatrics*, 135, e1163–e1172.
- Silva, M., Luis, J., Ortiz Angulo, L., Bertrán Bahades, J., Mercerón, K., y M, F. (2014). Repercusión de los factores de riesgo reproductivos del hombre sobre la salud reproductiva de la mujer y su descendencia. *MEDISAN*, 18, 485–493.
- Subedi, D., DeBoer, M. D., y Scharf, R. J. (2017). Developmental trajectories in children with prolonged NICU stays. *Archives of Disease in Childhood*, 102, 29–34.
- Tskimanauri, N., Khachapuridze, N., Chanadiri, T., y Bakhtadze, S. (2017). Epidemiological features of the perinatal risk factors and neonatal outcomes in georgia - pilot study. *Georgian Medical News*, 38–44.
- Universidad de Antioquia. Facultad de Medicina., O., y Zuleta Tobón, J. J. (2009). *Iatreia. Iatreia*, 22, 187–191.
- Vasco Morales, S. Luzuriaga Morejon, S. Vélez Vélez, J. Acosta Rodríguez, ME. y Grandi, C. (2016). Factores de riesgo para bajo peso al nacer - Risk factors for low birthweight. *Revista Latin Perinat*, 19, 237.