

FACTORES DE RIESGO DEL PARTO PRETÉRMINO: ESTUDIO CASO-CONTROL

Jorge Luis Salvador, Jorge Díaz, Leandro Huayanay

RESUMEN

OBJETIVOS: Determinar los factores de riesgo maternos y fetales que se asocian al parto prematuro. **Material y MÉTODOS:** Estudio retrospectivo, comparativo, caso control, basado en las historias clínicas y entrevistas de las pacientes cuyos partos fueron atendidos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, entre el 1 de enero y el 31 de marzo de 2003. Se incluyó todos los casos (106 prematuros) y controles (1325 a término) que ocurrieron en el periodo de estudio. En la evaluación estadística se usó el análisis multivariado (regresión logística); con ello se determinó el odds ratio (razón de productos) y el intervalo de confianza de cada variable. El nivel de significancia utilizado fue del 95% ($p < 0,05$). **RESULTADOS:** Los factores de riesgo maternos fueron edad <20 años, antecedente de prematuridad, control prenatal inadecuado, infección urinaria, rotura prematura de membranas, preeclampsia-eclampsia y hemorragia anteparto y los factores de riesgo fetales, muerte intrauterina, embarazo gemelar y mala presentación.

PALABRAS CLAVE: Prematuridad, Factor de riesgo, Parto prematuro.

Rev Per Ginecol Obstet 2004; 50: 232-242

ABSTRACT

OBJECTIVES: To determine the maternal and fetal risk factors associated to preterm delivery. **MATERIAL AND METHODS:** Retrospective, comparative, case control study, based on clinical records and patients' interviews whose deliveries were assisted at Cayetano Heredia National Hospital, from January through March 2003. We included all preterm cases (106) and controls (1325 at term) that occurred during the period of study. For statistical evaluation we used multivariate analysis (logistic regression) to determine the odds ratio and the confidence interval (IC) of each variable. The significance level was of 95% ($p < 0,05$). **RESULTS:** Maternal risks factors were age < 20 years, previous preterm delivery, inadequate prenatal control, urinary tract infection, premature rupture of membranes, preeclampsia-eclampsia, and antepartum hemorrhage. Fetal risks factors were intrauterine death, multiple pregnancy and abnormal presentation.

KEY WORDS: Preterm, Risk factor, Premature delivery.

Rev Per Ginecol Obstet 2004; 50: 232-242

Hospital Nacional Cayetano Heredia

INTRODUCCIÓN

El parto prematuro representa uno de los grandes problemas de salud perinatal. Algunas publicaciones describen que contribuye hasta en 75% en la morbimortalidad perinatal⁽¹⁻¹⁰⁾. Es conocido que los neonatos prematuros tienen un mayor riesgo de daño neurológico, infecciones, enfermedades respiratorias, enfermedades gastrointestinales y desórdenes metabólicos. Su atención es compleja y su costo muy alto. A pesar de ello, no siempre se obtiene resultados satisfactorios, muchos no sobreviven; aquellos que lo consiguen, desarrollan un alto porcentaje de secuelas, con diferentes grados de discapacidad, por lo cual se convierten en una gran carga social y familiar^(1,2,6,9,11-13).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el parto pretérmino como aquel que ocurre antes de las 37 semanas de gestación, además, considera que el periodo perinatal comienza a las 22 semanas com-



pletas (154 días) de gestación, el tiempo cuando el peso al nacer es normalmente de 500 g⁽¹⁴⁾.

Las tasas de prematuridad en el mundo oscilan entre 2% y 15%^(1-3,9,15), en Latino América y en la mayoría de estudios nacionales van de 4,7 % a 9 %^(9,16-27).

La identificación de los factores que predisponen al parto pretérmino (factores de riesgo) ayudará a disminuirlo, porque permitirá establecer estrategias dirigidas y adecuadas de prevención. Además, evitará el mal uso de los recursos, reduciendo los gastos, hecho muy importante en sociedades pobres como la nuestra^(28,29). Si bien existen estudios que describen los factores de riesgo asociados al parto prematuro, se sabe que estos factores no son los mismos en los diferentes países o regiones. Además, se modifican con el tiempo^(22,28,29). Por otro lado, la mayoría de los estudios nacionales es retrospectiva y no utiliza los modernos métodos estadísticos que permiten tomar en cuenta aquellas variables que dan confusión y pueden sesgar los resultados⁽¹⁶⁻²⁹⁾. Los factores de riesgo asociados al parto pretérmino que son aceptados por la literatura se clasifican en: factores demográficos (edad, instrucción, estado civil), hábitos (alcohol, cigarrillo), antecedentes obstétricos (partos, abortos, prematuridad, cesárea previa), control prenatal, patología materna (anemia, miomatosis, incompetencia cervical, diabetes, cardiopatía, infección urinaria, rotura prematura de membrana, enfermedad hipertensiva asociada al embarazo, infecciones, hemorragias, entre otras) y la patología fetal (embarazo múltiple, oligohidramnios, polihidramnios, isoimmunización RH)^(1-10,13,15-27,30-48).

El objetivo de este estudio es determinar los factores de riesgo que se relacionan al parto prematuro en el Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH), a través de un estudio caso-control, en el cual los datos son tomados en un periodo de tiempo determinado con la finalidad de obtener registros completos y confiables. Además, el análisis estadístico estará basado en un análisis multivariado; con ello se neutralizará los factores de confusión que puedan sesgar los resultados^(18,28,29).

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio caso-control, basado en las historias clínicas y entrevistas de las pacientes cuyos partos fueron atendidos en el Servicio de Obstetricia del HNCH, entre el 1 de enero y el 31 de marzo del 2003.

Fueron criterios de selección, la gestación menor o igual de 42 semanas por fecha de última regla (FUR) y/o por Capurro, examen físico del recién nacido (RN), gestación > 22 semanas x FUR y examen físico del RN, peso del RN > 500 gramos, parto intrahospitalario, presencia de la madre en la institución durante la recolección de los datos, comunicación adecuada con la madre (sin compromiso del sensorio y no quechua hablante), aceptación del estudio, presencia de la historia clínica materna y neonatal.

El estudio incluyó todos los casos y controles que ocurrieron en el periodo de estudio (106 partos prematuros y 1 325 partos a término). Fue variable dependiente la edad gestacional. Se consideró pretérmino a gestantes cuyo parto ocurrió antes de cumplir las 37 semanas (menos de 259 días) de embarazo⁽¹⁴⁾. A término se consideró gestantes cuyo parto ocurrió entre 37 y 41 semanas completas (259 a 293 días) de embarazo⁽¹⁴⁾. Cuando no se dispuso de la FUR normal, la edad gestacional se calculó en base a la mejor estimación clínica⁽¹⁴⁾. Para la variable independiente, se siguió las recomendaciones propuestas por la OMS para el análisis de riesgo⁽²⁹⁾.

Tabla I. Variables de estudio, enfoque de riesgo. Factores de riesgo maternos preconceptionales

	Presente	Ausente
• Demográficos		
– Edad		
• < 20 (adolescente)	si	no
• > 35 (añosa)	si	no
– Grado de instrucción	no adecuada ^a	adecuada ^b
– Estado civil (unión de pareja)	no estable ^c	estable ^d
• Antecedentes obstetricos		
– Partos		
• Gran múltipara	> de 4 partos	1-4 partos
• Nulípara	0	1-4 partos
– Abortos	si	no
– Parto prematuro	si	no
– Cesárea previa	si	no
– Incompetencia cervical	si	no
• Hábitos		
– Tabaco	si	no
– Alcohol	Si	No

^a analfabeta, con primaria
^c soltera, otra

^b con secundaria o superior
^d casada-conviniente



Los datos maternos y del recién nacido fueron obtenidos indirectamente revisando las historias clínicas; los datos ausentes o considerados dudosos se obtuvieron de manera directa con las pacientes.

Para el análisis estadístico, primero se realizó un análisis univariado, a fin de evaluar cada una de las variables de estudio. Luego se procedió al análisis bivariado de riesgo entre las variables de exposición (factor de riesgo, variable independiente) y la variable de resultado (daño, variable dependiente); se utilizó la prueba del chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher para establecer diferencias; el odds ratio (razón de productos) y su intervalo de confianza se utilizó para establecer riesgos ($p < 0,05$). Todas las variables independientes que presentaron significancia estadística en el análisis bivariado ($p < 0,05$), ingresaron al análisis multivariado, usando el método de regresión logística; con ello se determinó el odds ratio y su intervalo de confianza ($p < 0,05$).

RESULTADOS

En el periodo de estudio se atendió en el HNCH 1 437 partos, 106 (7,4%) fueron prematuros, 1 325 (92,2%) a término y 6 (0,4%) mayores de 41 semanas.

Las variables que mostraron diferencia estadística como factor de riesgo materno preconcepcional, fueron: edad < 20 años ($p = 0,003$; OR = 2; IC = 1,2-3,1) y antecedente de parto prematuro ($p = 0,001$; OR = 4,1; IC = 1,4-11,3). Todas las pacientes que ingresaron al estudio negaron la historia de incompetencia cervical, consumo de tabaco y alcohol. Tabla 2.

En el control prenatal, los resultados muestran que 84,9% de los casos y 63,1% de los controles tuvieron control prenatal inadecuado, esta diferencia es estadísticamente significativa ($p = 0,001$, OR = 3,3, IC = 1,9-5,7). Tabla 2.

La patología materna estuvo presente en 73,6% de los casos y en 42,3% de los controles ($p = 0,001$, OR

Tabla 2. Factores maternos preconcepcionales.

Variable	Casos (%)	Controles (%)	p	OR	IC
• Edad (años):					
– < 20	29 (27,4)	218 (16,5)	0,003	2	1,2-3,1
– 20 – 35	66 (62,3)	973 (73,4)			
– > 35	11 (10,4)	134 (10,1)	0,5	1,2	0,6-2,4
• Educación:					
– No adecuada	18 (17,0)	168 (12,7)	0,2	1,4	0,8-2,4
– Adecuada	88 (83,0)	1157 (87,3)			
• Estado civil:					
– Unión no estable	21 (19,8)	203 (15,3)	0,2	1,3	0,8-2,3
– Unión estable	85 (80,2)	1122 (84,7)			
• Partos:					
– > 4	2 (1,9)	27 (2,0)	0,9	1,1	0,3-4,6
– 1 – 4	52 (49,1)	744 (56,2)			
– 0	52 (49,1)	554 (41,8)	0,1	1,3	0,9-2,0
• Abortos:					
– Sí	19 (17,9)	270 (20,4)	0,5	0,9	0,5-1,4
– No	87 (82,1)	1055 (79,6)			
• Antecedentes de parto prematuro					
– Sí	6(5,7)	19 (1,4)	0,001	4,1	1,4-11,3
– No	100 (94,3)	1306 (98,6)			
• Cesárea previa:					
– Sí	11 (10,4)	178 (13,4)	0,4	0,8	0,4-1,4
– No	95 (89,6)	1147 (86,6)			
• Incompetencia cervical, tabaco, alcohol					
– Sí	0(0,0)	0 (0,0)	nd	0	0
– No	106 (100)	1325 (100)			
Total 106(100)	1325 (100)				

Nd = no determinado

**Tabla 3. Factores maternos concepcionales.**

Variable	Casos (%)	Controles (%)	p	OR	IC
• Control prenatal					
– Inadecuado	90 (84,9)	836 (63,1)	0,001	3,3	1,9-5,7
– Adecuado	16 (15,1)	489 (36,9)			
• Patología materna					
– Presente	78 (73,6)	560 (42,3)	0,001	3,8	2,4-6,1
– Ausente	28 (26,4)	765 (57,7)			
• Anemia:					
– Presente	34 (32,1)	361 (27,2)	0,3	1,3	0,8-1,9
– Ausente	72 (67,9)	964 (72,8)			
• Diabetes:					
– Presente	1 (0,9)	2 (0,2)	0,08	6,3	0,6-70,1
– Ausente	105 (99,1)	1323 (99,8)			
• Cardiopatía:					
– Presente	0 (0,0)	1 (0,1)	0,9	0,0	0,0-218,0
– Ausente	106 (100)	1324 (99,9)			
• Miomatosis:					
– Presente	1 (0,9)	2 (0,2)	0,08	6,3	0,6-70,1
– Ausente	105 (99,1)	1323 (99,8)			
• Malformaciones congénitas útero					
– Presente	0 (0,0)	0 (0,0)	nd	0	0
– Ausente	106 (100)	1325 (100)			
• Cirugía abdominal					
– Presente	0 (0,0)	0 (0,0)	nd	0	0
– Ausente	106 (100)	1325 (100)			
Total	106 (100)	1325 (100)			

Nd = no determinado

= 3,8; IC = 2,4-6,1). En ninguna paciente se encontró malformación uterina ni refirió historia de cirugía abdominal durante el embarazo. Tabla 3.

Los resultados muestran que existe diferencia estadística en las variables infección de vía urinaria (IVU) ($p = 0,001$; OR = 12,8; IC = 2,6-80,6) y RPM ($p = 0,001$; OR = 2,3; IC = 1,3-4,0).

En el grupo de parto prematuro no hubo gestantes con infección del tracto vaginal, tuberculosis activa o con antecedentes de tuberculosis. Ninguna paciente informó otras infecciones. Tabla 4.

Se halló significancia estadística entre el grupo de prematuros y el grupo a término cuando se analizó la variable preeclampsia-eclampsia ($p = 0,001$; OR = 3,0; IC = 1,4-6,0). En el análisis de la variable hipertensión crónica, no se encontró diferencia. Tabla 5.

Las tres variables analizadas mostraron diferencia significativa en hemorragia anteparto ($p = 0,001$;

Tabla 4. Factores maternos concepcionales: Patología infecciosa

Variable	Casos (%)	Controles (%)	p	OR	IC
• Infección urinaria:					
– Presente	3(2,8)	3(0,2)	0,001	12,8	2,6-80,6
– Ausente	103(97,2)	1322(99,8)			
• Rupt premembran:					
– Presente	19(17,9)	115(8,7)	0,001	2,3	1,3-4,0
– Ausente	87(82,1)	1210(91,3)			
• Sida					
– Presente	1(0,9)	4(0,3)	0,3	3,2	0,4-28,4
– Ausente	105(99,1)	1321(99,7)			
• Sífilis:					
– Presente	1(0,9)	7(0,5)	0,6	1,8	0,2-14,8
– Ausente	105(99,1)	1318(99,5)			
• Infección de vagina:					
– Presente	0(0,0)	7(0,5)	0,5	0	0
– Ausente	106(100)	1318(99,5)			
• Tbc activa:					
– Presente	0(0,0)	1(0,1)	0,8	0	0
– Ausente	106(100)	1324(99,9)			
• Antecedente tbc:					
– Presente	0(0,0)	7(0,5)	0,5	0	0
– Ausente	106(100)	1318(99,5)			
• Otras infecciones					
– Presente	0(0,0)	0(0,0)	nd	0	0
– Ausente	106(100)	1325(100)			
Total	106(100)	1325(100)			

Nd = no determinado

OR = 19,6; IC = 6,7-58,5), desprendimiento prematuro de placenta (DPP) ($p = 0,001$; OR = 19,8; IC = 4,9-85,1) y placenta previa ($p = 0,001$; OR = 12,8; IC = 2,6-80,6). Tabla 6.

Tabla 5. Factores maternos concepcionales. Patología hipertensiva

Variable	Casos (%)	Controles (%)	p	OR	IC
• Hipertensión crónica:					
– Presente	1(0,9)	1(0,1)	0,2	12,6	0,8-203,3
– Ausente	105(99,1)	1324(99,9)			
• Preeclampsia eclampsia:					
– Presente	12(11,3)	55(4,2)	0,001	3	1,4-6,0
– Ausente	94(88,7)	1270(95,8)			
Total	106(100)	1325(100)			

**Tabla 6.** Factores maternos conceptuales: Patología hemorrágica

Variable	Casos (%)	Controles(%)	p	OR	IC
• Hemorragia anteparto					
– Presente	10(9,4)	7(0,5)	0,001	19,6	6,7-58,5
– Ausente	96(90,6)	1318(99,5)			
• DPP					
– Presente	6(5,7)	4(0,3)	0,001	19,8	4,9-85,1
– Ausente	100(94,3)	1321(99,7)			
• Placenta previa					
– Presente	3(2,8)	3(0,2)	0,001	12,8	2,6-80,6
– Ausente	103(97,2)	1322(99,8)			
Total	106(100)	1325(100)			

Se demostró diferencia estadística en las variables muerte intrauterina ($p = 0,001$; OR = 50,4; IC = 17,0-160,0), embarazo doble ($p = 0,001$; OR = 13,4; IC = 6,5-27,5), mala presentación fetal ($p = 0,001$; OR = 5,8; IC = 3,2-10,4). Tabla 7.

Tabla 7. Factores fetales

Variable	Casos (%)	Controles(%)	p	OR	IC
• Muerte intrauterina:					
– Presente	17(16,0)	5(0,4)	0,001	50,4	17,0-160,0
– Ausente	89(84,0)	1320(99,6)			
• Hipoxia intrauterina:					
– Presente	1(0,9)	38(2,9)	0,2	0,3	0,04-2,4
– Ausente	105(99,1)	1287(97,1)			
• Embarazo doble:					
– Presente	18(17,0)	20(1,5)	0,001	13,4	6,5-27,5
– Ausente	88(83,0)	1305(98,5)			
• Mala presentación:					
– Presente	21(19,8)	54(4,1)	0,001	5,8	3,2-10,4
– Ausente	85(80,2)	1271(95,9)			
• Oligohidramnios:					
– Presente	2(1,9)	17(1,3)	0,6	1,5	0,3-6,5
– Ausente	104(98,1)	1308(98,7)			
• Polihidramnios, rciu, isoimmunización rh:					
– Presente	0(0,0)	0(0,0)	nd	0	0
– Ausente	106(100)	1325(100)			
Total	106(100)	1325(100)			

Nd = no determinado

Tabla 8. Análisis multivariado: Regresión logística múltiple*

Variable	OR	IC	p
• Preconcepcional			
– Edad < 20	2,3	1,3 – 04,0	0,003
– Antecedente prematuridad	2,3	2,4 – 19,9	0,001
• Concepcionales			
– Control prenatal	3,8	2,0 – 7,1	0,001
• Patología materna	1,0	0,5 – 1,9	0,934
– Patología infecciosa			
Infección urinaria	29,9	4,2 – 214,5	0,001
RPM	4,7	2,2 – 10,0	0,001
– Patología hipertensiva			
Preeclampsia-eclampsia	2,9	1,2 – 7,0	0,016
– Patología hemorrágica			
Hemorragia anteparto	23,7	6,9 – 81,0	0,001
• Factores fetales			
– Muerte intrauterina	55,3	16,9 – 181,2	0,001
– Embarazo doble	17,4	7,2 – 42,0	0,001
– Mala presentación	3,1	1,5 – 6,3	0,003

*Sólo se incluye las variables con significancia estadística en el análisis bivariado.

En ninguna paciente se detectó presencia de polihidramnios, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) e isoimmunización RH. Tampoco se descubrió casos de embarazo múltiple con más de dos fetos. Tabla 8.

En el análisis multivariado de los factores de riesgo preconceptionales, al igual que el análisis bivariado, se encontró diferencia estadística en las variables edad < 20 años ($p = 0,003$; OR = 2,3; IC = 1,3-4,0) y antecedente de prematuridad ($p = 0,001$; OR = 7,0; IC = 2,4-19,9). Tabla 8.

Con relación al control prenatal, los resultados muestran diferencia estadística en esta variable ($p = 0,001$; OR = 3,8; IC = 2,0-7,1). Tabla 8.

La variable patología materna no evidenció diferencia estadística. Tabla 8.

En patología infecciosa, los resultados del análisis multivariado muestran que existe diferencia estadística en las variables infección de la vía urinaria ($p = 0,001$, OR = 29,9, IC = 4,2 – 214,5) y RPM ($p = 0,001$, OR = 4,7, IC = 2,2 – 10). Tabla 8.

Sí se halló significancia estadística en la variable preeclampsia - eclampsia ($p = 0,016$; OR = 2,9; IC = 1,2-7,0). Tabla 8.



Al evaluar las variables hemorragia anteparto, PP y DPP junto a las otras variables de estudio, se observa un efecto de multicolinealidad por parte del programa estadístico, esto es consecuencia del poco número de casos y controles con esta patología; además, son variables asociadas. Para neutralizar este efecto, se decidió incluir sólo a la variable hemorragia anteparto en el análisis; los resultados muestran significancia estadística de esta variable ($p = 0,001$, OR = 23,7, IC = 6,9 – 81,0). Tabla 8.

El análisis estadístico de las variables fetales (factores de riesgo fetales) demostró diferencia estadística en las variables muerte intrauterina ($p = 0,001$; OR = 55,3; IC = 16,9-181,2), embarazo doble ($p = 0,001$; OR = 17,4; IC = 7,2-42,0) y mala presentación ($p = 0,003$; OR = 3,1; IC = 1,5-6,3). Tabla 78.

COMPARACIÓN ENTRE EL ANÁLISIS BIVARIADO Y MULTIVARIADO

Al observar los resultados del análisis bivariado y multivariado, vemos que existe coincidencia en el análisis de las variables edad < 20 años, antecedente de parto prematuro, control prenatal, infección urinaria, rotura prematura de membranas, preeclampsia-eclampsia, hemorragia anteparto, muerte intrauterina, embarazo doble y mala presentación fetal. También advertimos que la significancia hallada en el análisis bivariado de la variable patología materna, no fue confirmada en el análisis multivariado. Tabla 9.

DISCUSIÓN

El parto prematuro representa un problema en la práctica obstétrica actual, ya que contribuye en forma importante en la morbilidad perinatal⁽¹⁻¹⁰⁾. Es conocido que los neonatos prematuros tienen un riesgo elevado de desarrollar complicaciones. Además, su atención es compleja y el costo de su manejo alto^(1,2,6,9,11-13,31,49,50).

Si bien los avances de la medicina ha mejorado la expectativa de vida de los prematuros, estos avances en el campo obstétrico no han disminuido la tasa de nacimiento pretérmino^(1-3,15,22,42,49,51). En nuestro país, al igual que en todos los países en vías de desarrollo, la prematuridad también representa un problema de salud. Esto se complica aún más debido a que afecta a familias con escasos recursos^(7,26,28,29,44).

En general, el parto prematuro tiene una etiología multifactorial; esto se refleja en la diversidad de los enfoques con que es investigada^(4,9,10,15-27,30-47).

La Organización Mundial de la Salud define el parto pretérmino como aquel que ocurre entre las 22 y 37 semanas de gestación⁽¹⁴⁾, definición que es usada en nuestro estudio. Sin embargo, el criterio utilizado para definir el límite inferior en la mayoría de publicaciones no es homogéneo; algunos consideran las 20, 24, 28 ó 32 semanas. Este hecho hace que no siempre los resultados puedan ser comparados^(4,7,9,10,15-27,30-47,52).

Otra muestra de la heterogeneidad de los estudios está basada en la clasificación. Algunos dividen al parto pretérmino en parto pretérmino espontáneo y parto pretérmino indicado. El primero incluye al parto pretérmino consecuencia de un trabajo de parto espontáneo o por rotura prematura de membrana; el segundo incluye al pretérmino consecuencia de una indicación médica, ya sea materna o fetal. Muchos investigadores evalúan todos los partos pretérminos (como en nuestro estudio), otros investigan al pretérmino de causa espontánea, muy pocos evalúan los casos de indicación médica^(4,13,46,51). También se plantea una clasificación en base a las causas; por ello plantean tres categorías: parto pretérmino indicado médicamente (iatrogénico) (25%; 19%-35%), parto pretérmino por RPM (25%; 7%-51%) y espontáneo (idopático) (50%; 23%-64%). Varias etiologías y factores de riesgo han sido reportados para cada una de las tres categorías⁽¹³⁾.

Otra forma de evaluación lo constituyen la clasificación según la edad gestacional. Los prematuros leves incluyen a los nacidos entre las 32 y 36 semanas de embarazo (85%), los prematuros moderados a los nacidos entre las 28 y 31 semanas (10%) y los prematuros extremos incluyen a los nacidos debajo de las 28 semanas (5%). El grupo más frecuente lo constituyen los leves; sin embargo, los que tienen más complicaciones son los prematuros extremos; por eso, la mayoría de investigaciones se dirige a este último grupo⁽¹³⁾.

Por otro lado, cada variable descrita como factor de riesgo de prematuridad puede verse alterada por una serie de factores de confusión que han ido incrementando progresivamente. Esto hace que los



estudios sean cada vez más complejos, tanto por el número de personas a incluir, por la cantidad y calidad de información a recolectar, como por la complejidad de los métodos estadísticos a emplear^(4,9,10,13,15,30-47).

Muchos de los estudios de los factores de riesgo de prematuridad están basados en registros de vida o en registros de nacimiento. En los países desarrollados, este tipo de registro parece estar bien elaborado; poseen la ventaja de incluir un gran número de participantes; ello reduce los potenciales sesgos externos de selección; además, permite formar subgrupos de estudios para un mejor análisis. Sin embargo, se observa inconsistencias cuando se cruza los datos (ejemplo: edad gestacional y peso al nacer), siendo necesario realizar estimaciones o aproximaciones para corregir esta deficiencia. Además, incorporan pocos datos del aspecto clínico, lo cual impide controlar los factores de confusión. Los estudios clínicos generalmente incluyen pocos pacientes, pero permite registrar una mayor cantidad de datos en forma precisa^(15,31,33,41,42).

Es importante señalar que, durante el periodo de estudio, la población atendida en el HNCH pertenecía mayoritariamente al seguro integral de salud. Este seguro da acceso al hospital a pacientes que pertenecen a una clase social baja, que buscan una atención gratuita por sus escasos recursos económicos.

Nuestro estudio (OR=2,3), al igual que la literatura nacional (OR=1,2-18) y extranjera, muestra que la gestación durante la adolescencia es un factor de riesgo para el parto prematuro^(1-3,16,20,41). Existen reportes que no confirman esta asociación^(20-22,24,27); en ellos se plantea que esta diferencia se explica por los diversos factores de confusión⁽⁴¹⁾.

No encontramos asociación entre la educación no adecuada y la prematuridad; ello difiere de múltiples estudios^(2,17,18,20-22,24,51). La razón de esta asociación no es clara y probablemente esté relacionado al nivel socioeconómico, a la ocupación (que a su vez se asocia con el grado de actividad física durante el embarazo), así como al acceso de los servicios médicos^(2,3,9). Sin embargo, los intentos en mejorar la condición socioeconómica de la gestante no siempre ha resultado en disminución de la tasa de prematuridad^(2,3,48).

El presente estudio no descubre asociación entre la unión no estable de la pareja con el parto pretérmino^(17,21,24,27); ello no corresponde a lo publicado en diversos trabajos^(20,51). Existe un estudio nacional realizado en el Hospital Arzobispo Loayza, en 1992, que reporta la condición de soltera como factor de riesgo⁽²⁰⁾. Se considera que las madres con unión no estable presentan una integración familiar y social inadecuada. Ello las predispone a tener una reacción negativa frente al embarazo y a tener menos cuidados prenatales, lo cual contribuye a la aparición del parto pretérmino. Algunos consideran que esta condición no es un factor de riesgo y postulan que esta asociación se debe a otros factores de tipo social, ambiental, conductual o médico^(17,24,27).

El estudio demuestra que la paridad no es una variable de riesgo^(20,22,27). Esto difiere de lo hallado por Marroquín⁽²⁴⁾ y Trelles⁽²¹⁾. Ellos encuentran que en las pacientes que tienen más de 4 hijos el riesgo de prematuridad se incrementa en 2 a 3 veces. Esta asociación puede deberse a la mayor edad materna, a complicaciones obstétricas (hemorragia anteparto, preeclampsia) y a lesiones del cuello uterino obtenidas en los partos previos⁽²⁴⁾. También, se describe asociación entre las nulíparas y el parto prematuro. Nuestro estudio no encontró esta asociación^(17,21,24,49).

Al igual que muchos estudios nacionales^(17,20-22,24,27), no demostramos que el antecedente de aborto sea un factor de riesgo. Sin embargo, muchos autores informan lo contrario^(6,13,17,20,38,49,51). Algunos recomiendan realizar el análisis del aborto considerando el tipo de aborto (espontáneo o inducido), el periodo en que este ocurre (primer o segundo trimestre) y la técnica empleada (dilatación más curetaje o aspiración). Se ha reportado que el riesgo de prematuridad es mayor cuando el aborto es inducido o cuando ocurre en el segundo trimestre^(20,38). Se piensa que esta asociación puede deberse a daño del cuello uterino (por dilatación o tracción con el tenáculo, incompetencia cervical), alteraciones anatómicas (útero hipoplásico, útero miomatoso, útero bicorne), adherencias uterinas, complicaciones infecciosas (antes de la intervención o como producto de ella) y tal vez a la existencia de deficiencias hormonales^(17,20,38). Otro aspecto a considerar es si la paciente da la información en forma exacta^(17,20).



La gran mayoría de los estudios de riesgo de prematuridad reportan una clara relación con el antecedente de prematuridad. Muchos señalan que esta variable es el mejor indicador de la posibilidad de repetir un parto prematuro^(2,3,6,13,21,22,24,27,42,48,49). El estudio, al igual que toda la literatura nacional, coincide en que el antecedente de prematuridad representa un factor de riesgo (RR = 3,2-16)^(21,22,24,27).

Al igual que la mayoría de estudios, observamos que el control prenatal inadecuado se asocia al parto pretérmino (OR = 3,8). Los estudios nacionales muestran que el control prenatal inadecuado multiplica de 2 a 7 veces el riesgo de prematuridad^(17,20-22,24-27,35). Algunos consideran que el beneficio del CPN se debe a las diferencias físicas y psicológicas de las gestantes que realizan el CPN y no por una práctica médica específica^(17,20,21,24,26,27,35). Se recomienda que en el control prenatal se brinde educación referente a las manifestaciones clínicas, causas y consecuencias del parto pretérmino. Se debe alentar el abandono del consumo de alcohol, tabaco y otras drogas. Además, se debe recomendar evitar el esfuerzo extenuante y reconocer las manifestaciones tempranas del trabajo de parto pretérmino; esto ayuda en la prevención y el manejo oportuno^(1,24,48).

El estudio consideró anemia a un nivel de hemoglobina menor de 11 g/dL o un hematocrito menor de 33%⁽⁵³⁾. Cuando se analiza la anemia como variable de riesgo, no encontramos relación entre este factor y la prematuridad^(21,22,53). Sin embargo, esto puede deberse a la forma como fue definida (algunos usan el nivel de hemoglobina < de 10 g/dL o un hematocrito < de 30% para definir esta complicación), el tipo de anemia y por la presencia o ausencia de tratamiento durante el embarazo⁽²²⁾.

Diversos autores hacen mención de la asociación entre infección de la vía urinaria y parto prematuro^(13,20,27,48,51). Nuestro estudio muestra esta asociación en forma importante (OR = 29,9). Se sabe que la IVU puede causar irritabilidad uterina y parto pretérmino. Existe evidencia en relación a la producción de citoquinas proinflamatorias secretadas por los monocitos o macrófagos de la madre y el feto en respuesta a productos bacterianos (endotoxinas), las cuales pueden producir trabajo de parto. Otro mecanismo propuesto es la infección intrauterina o por efecto de la fiebre^(27,37,51).

Se encontró asociación entre la RPM y el parto pretérmino (OR = 4,7). Esto concuerda con la mayoría de estudios que proponen a la RPM como uno de los factores de riesgo más importantes para prematuridad^(9,13,17,20-22,24,27,51,54). Los estudios nacionales de Huamán, Trelles, Marroquín y Quintanilla reportan un riesgo de prematuridad entre 2 y 5^(20,21,24,27). Los mecanismos propuestos están en relación a una infección ascendente que inicialmente se localiza en la unión coriódécidual. Ella estimula la liberación de proteasas (colagenasa y elastasa) en ambos lados de la membrana, lo cual produciría debilidad y rotura de la membrana. Se ha encontrado que la incidencia de RPM es mayor en las mujeres colonizadas con estreptococo del grupo B, clamidia y tricomonas a nivel de la zona cervicovaginal^(20,51,54-59). También puede ocurrir RPM por infección intrauterina⁽²²⁾.

Existe relación entre amnionitis no detectada y trabajo de parto prematuro^(3,20,54); esto sugiere que la infección es un factor causal común para la RPM y el trabajo de parto prematuro⁽⁵⁴⁾.

Los patólogos consideran que la inflamación placentaria equivale a infección amniótica, ya que existe correlación entre cultivo positivo del líquido amniótico y corioamnionitis histológica. Actualmente existen muchas evidencias de la relación entre corioamnionitis histológica y prematuridad^(20,54,60).

Puede decirse entonces que la RPM y prematuridad secundarias a un proceso infeccioso son multicausal; además, son el resultado de una compleja interacción entre las defensas del huésped (líquido amniótico, moco cervical, u otras) y los organismos agresores^(51,54-56,59).

La infección vaginal ha sido relacionada con prematuridad^(20,51,54-56,59,61), los agentes causales detectados son el *Bacteroides sp.*, estreptococo grupo B, vaginosis bacteriana, clamidia, micoplasma, tricomonas, *Neisseria gonorrhoeae* y *Ureoplasma urealyticum*^(3,20,49,51,54-56,59,61). Existen estudios donde se emplea antibioticoprofilaxis para prevenir la prematuridad; sin embargo, los resultados son ambiguos^(22,54). Nuestro estudio no corroboró esta asociación.

Son pocos los estudios que muestran la asociación entre HTA y parto prematuro, hecho que no es demostrado en este estudio; los mecanismos no son



claros, pero plantean ser semejantes a los propuestos para la preeclampsia-eclampsia^(2,21,34).

Al igual que lo reportado por diversos autores^(2,13,18,20,21,34), este estudio confirma la asociación (OR = 2,9) preeclampsia-eclampsia a prematuridad, como consecuencia de varios mecanismos fisiopatológicos. Uno de ellos está relacionado a la disminución del flujo sanguíneo uterino, lo cual provocaría una debilidad de la membrana del lisosoma con la consiguiente síntesis de prostaglandinas. Otro mecanismo propuesto es la disminución del volumen plasmático; está demostrado que 60% de las mujeres con trabajo de parto prematuro o RPM pretérmino tienen cifras de volumen plasmático disminuido (3 desviaciones estándar por debajo de la media de mujeres con embarazo normal). El apoyo clínico de esta observación es la mejoría de casi el 50% de mujeres con trabajo de parto prematuro con el reposo en cama e hidratación. Ambas medidas incrementan el volumen plasmático. Existen pocos estudios nacionales e internacionales que no confirman esta asociación^(22,27).

Diversos estudios, al igual que el nuestro (OR = 23,7), muestran la gran asociación que existe entre hemorragia anteparto y prematuridad^(3-5,13,17,20-22,24,27). La literatura informa que esta asociación se mantiene aún cuando la hemorragia ocurra en forma temprana o tardía^(24,27), esté asociada a patología placentaria o sea idiopática^(17,20,21,22,24,27). En la actualidad, el sangrado vaginal se constituye en uno de los factores predictivos más importante de prematuridad.

El presente estudio muestra asociación con muerte intrauterina. Sin embargo, no confirma la asociación con oligohidramnios e hipoxia intrauterina^(17,20,46). Más que un mecanismo que produzca trabajo de parto, se postula que esta asociación se presenta por indicación médica de terminación del embarazo por compromiso fetal. Además, se postula que el feto inmaduro tiene menor grado de adaptación a las agresiones^(9,17,20,46).

Se encontró que el embarazo doble es un factor de riesgo (OR = 17,4) para el desarrollo del parto pretérmino^(2,3,9,17,27). Al parecer, el principal mecanismo de acción se relaciona con el aumento del tamaño del útero⁽²⁷⁾. Otros mecanismos planteados son la mayor secreción hormonal por la placenta, así como las complicaciones que pueden surgir en este

tipo de embarazo, como son polihidramnios, placenta previa, desprendimiento de placenta, preeclampsia grave⁽⁹⁾.

Nuestro estudio muestra asociación (OR = 3.1) entre la mala presentación fetal y el parto prematuro. Esta asociación es de esperarse, pues se sabe que la mala presentación es más frecuente cuando menor es la edad gestacional⁽²²⁾.

El presente estudio no pudo evaluar estadísticamente las variables incompetencia cervical, tabaco, alcohol, cardiopatía, malformaciones uterinas, cirugía abdominal, infección del tracto vaginal, tuberculosis activa, antecedente de tuberculosis, otras infecciones, polihidramnios, RCIU, isoimmunización RH. Esto ocurrió por ser características que, a pesar de estar asociadas a prematuridad^(22,24,27), no estuvieron presentes en las pacientes con parto prematuro. Probablemente, la baja prevalencia de estas variables haga necesario considerar un mayor número de casos y controles, para su correcto análisis.

No fueron considerados en el estudio las variables actividad física y relaciones sexuales, debido a que en la actualidad no son consideradas variables de riesgo asociadas a prematuridad^(7,20,24).

Si sólo nos guiáramos por los informes bibliográficos para establecer los factores de riesgo más importantes a neutralizar para reducir la frecuencia del parto prematuro, probablemente sólo consideraríamos a las variables antecedente de parto prematuro, sangrado vaginal, rotura prematura de membranas y al embarazo múltiple^(2,3,6,9,13,17,24,27). Sin embargo, el presente estudio muestra que las variables con más asociación son muerte intrauterina (OR = 55,3), IVU (OR = 29,9), hemorragia anteparto (OR = 23,7) y embarazo doble (OR = 17,4), todas con un riesgo de prematuridad mayor de 15.

Si bien el estudio logra el objetivo de tener todos los registros completos, muchos de ellos dependen de cómo han sido recolectados en las historias clínicas y de cómo son recordados o manejados por las pacientes, influencia que debe de ser considerada para una interpretación correcta de la información.

Para que un estudio de riesgo tenga impacto en la población, las variables de riesgo encontradas deben poder ser neutralizados, ya sea con estrategias médicas o con políticas de salud^(28,29). Por ello, los



resultados de nuestra investigación son útiles para establecer estrategias de prevención.

Es importante resaltar cómo el estudio muestra diferencias en los resultados cuando se utiliza diferentes técnicas estadísticas. El acceso a diversos programas estadísticos ha demostrado que es más útil realizar el análisis multivariado, el cual tiene la ventaja de neutralizar las variables que pueden crear confusión y sesgar los resultados, hecho que se demuestra en el presente estudio con la variable patología materna. Es importante recordar que la decisión de cuántas variables deben ser incluidas en un estudio con análisis multivariado, se basa fundamentalmente en consideraciones de utilidad médica con fines de predicción y prevención (de allí que muchos estudios incluyen la mayor cantidad de variables). No obstante, se recomienda considerar los aspectos de costos y facilidad de obtener la medición^(4,18,46,62). En la actualidad, la complejidad de los cálculos no es un factor determinante. Sin embargo, algunos recomiendan en forma práctica incluir la menor cantidad de variables o incluir al menos 10 casos por cada variable del modelo o realizar un análisis bivariado para seleccionar las variables con significancia estadística (como se realiza en nuestro estudio)^(33, 38-43,62). En el ámbito nacional, sólo existe un trabajo que utiliza el análisis multivariado⁽¹⁸⁾.

Es necesario tener estas consideraciones para poder establecer una adecuada estrategia para reducir la incidencia del parto prematuro. Si bien nuestros datos son institucionales, pueden ser el reflejo de nuestra área de influencia. Para poder aclarar ello será necesario evaluar poblacionales más grandes.

Debido a la implicancia del parto pretérmino en el recién nacido, en la familia y en la sociedad, es deber del obstetra asumir un rol conductor. Por ello, es necesario realizar estudios epidemiológicos que nos ayuden a identificar los factores de riesgo, con ello establecer estrategias para neutralizarlos ya sea por intervención médica o por políticas globales de salud encaminadas a elevar el nivel de vida de la población. Se sabe que los factores de riesgo no son necesariamente idénticos en los diferentes países o regiones. Además, se modifican con el tiempo^(60,28,29). De allí la necesidad de mantener en forma permanente la investigación de los factores de riesgo de las patologías más importantes, en este caso del parto prematuro.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Challis JRG. Mechanism of parturition and preterm labor. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55(10): 650-60. Review.
2. Goldenberg RL. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2002; 100(5Pt1): 1020-37. Review.
3. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet* 2002; 360(9344): 1485-97. Review.
4. Mercer BM, Goldenberg RL, et al. The preterm prediction study: a clinical risk assessment system. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(6): 1885-95.
5. ACOG Practice Bulletin. Assessment of risk factors for preterm birth. *Obstet Gynecol* 2001; 98(4): 709-16.
6. Lumley J. Defining the problem: the epidemiology of preterm birth. *BJOG* 2003; 110 Suppl 20: 3-7.
7. Goldenberg RL, Rouse DJ. Prevention of premature birth. *N Engl J Med* 1998; 339(5): 313-20. Review.
8. Iams J. Prevention of preterm birth. *N Engl J Med* 1998; 338(1): 54-6.
9. Robaina GR, Pollo JM, Morales JM, Robaina RE. Análisis multivariado de factores de riesgo de prematuridad en Matanzas. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2001; 27(1): 62-9.
10. Tough SC, et al. Delayed childbearing and its impact on population rate changes in lower birth weight, multiple birth, and preterm delivery. *Pediatrics* 2002; 109(3): 399-403.
11. Dammann O, Leviton A. Brain damage in preterm newborns: Biological response modification as a strategy to reduce disabilities. *J Pediatr* 2000; 136(4): 433-8. Review.
12. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2000; 343(6): 378-84.
13. Moutquin JM. Classification and heterogeneity of preterm birth. *BJOG* 2003; 110 Suppl 20: 30-3. Review.
14. OMS Definiciones. En: Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. Décima revisión (CIE-10). 1ª ed. Washington (EEUU): OPS; 1995: 1167-70. (Publicación Científica 554).
15. Hedderson MM, Ferrara A, Sacks DA. Gestational diabetes mellitus and lesser degrees of pregnancy hyperglycemia: association with increased risk of spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2003; 102(4): 850-6.
16. Huamaní D. Complicaciones perinatales en primigestas adolescentes en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, 2000-2002 (Tesis de Título de Médico Cirujano). Lima (Pe): UPCH; 2003.
17. Manzur P. Comparación de características de control prenatal y resultados perinatales entre gestantes con parto pretérmino y gestantes con parto a término (Tesis de Título de Médico Cirujano). Lima (Pe): UPCH; 2002.
18. Cruz I. Comparación entre las características gestacionales de las madres de los RN prematuros y un grupo control. Hospital Nacional Arzobispo Loayza. 2000-2001 (Tesis de Bachiller en Medicina). Lima (Pe): UPCH; 2001.
19. Trelles J. Mortalidad Perinatal. Evaluación de tres periodos en los últimos 22 años en el Hospital Nacional Cayetano Heredia (Tesis de Doctor en Salud Pública). Lima (Pe): UPCH; 1997.
20. Huamán H. Estudio de los factores de riesgo para la ocurrencia de parto pretérmino en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza (Tesis de Especialista en Ginecología y Obstetricia). Lima (Pe): UPCH; 1992.
21. Trelles J. Nacimiento pretérmino y bajo peso: Epidemiología en el Hospital de Apoyo Cayetano Heredia (Tesis de Doctor en Medicina). Lima (Pe): UPCH; 1990.
22. Ramirez M. Parto pretérmino: factores de riesgo (Tesis de Bachiller en Medicina). Lima (Pe): UPCH; 1990.
23. Serrano J. La edad como factor de riesgo: primípara añosa (Tesis de Bachiller en Medicina). Lima (Pe): UPCH; 1990.
24. Marroquin L. Estudio preliminar sobre los factores de riesgo para la ocurrencia del parto pretérmino (Tesis de Bachiller en Medicina). Lima (Pe): UPCH; 1989.



25. Díaz M; Illizarbe N. Incidencia de la prematuridad y retardo del crecimiento en pacientes catalogadas de riesgo con y sin control prenatal. INAMI "San Bartolome". Enero - Mayo 1988 (Tesis de Bachiller en Medicina). Lima (Pe): UPCH; 1989.
26. Massoni L. Influencia del nivel socio-económico cultural en la prematuridad. (Tesis de Bachiller en Enfermería). Lima (Pe): UPCH; 1986.
27. Quintanilla N. El recién nacido prematuro antecedentes prenatales y perinatales, morbilidad y mortalidad: Hospital General Base Cayetano Heredia (Tesis de Bachiller en Medicina). Lima (Pe): UPCH; 1983.
28. Schawrcz R. Enfoque de riesgo. Manual de auto instrucción. 1a. ed. Montevideo (UR): CLAP OPS/OMS; 1992.
29. Schawrcz R. Tecnologías Perinatales. 1ª ed. Montevideo (UR): CLAP OPS/OMS; 1992. (Publicación científica CLAP # 1255).
30. Albertsen K, Andersen AM, et al. Alcohol consumption during pregnancy and the risk of preterm delivery. *Am J Epidemiol* 2004; 159(2): 155-61.
31. Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B. The cost of prematurity: quantification by gestational age and birth weight. *Obstet Gynecol* 2003; 102(3): 488-92.
32. Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaidler A, Egarter C, Husslein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(1): 139-47.
33. Salihu HM, ShumPERT MN, Slay M, Kirby RS, Alexander GR. Childbearing beyond maternal age 50 and fetal outcomes in the United States. *Obstet Gynecol* 2003; 102(5 Pt 1): 1006-14.
34. Buchbinder A, Sibai BM, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(1): 66-71.
35. Vintzileos AM, Ananth CV, et al. The impact of prenatal care in the United States on preterm births in the presence and absence of antenatal high-risk conditions. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1254-7.
36. Ellis J, Williams H, Graves W, Lindsay MK. Human immunodeficiency virus infection is a risk factor for adverse perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(5): 903-6.
37. Small F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2): CD000490. Review.
38. Henriot L, Kaminski M. Impact of induced abortions on subsequent pregnancy outcome: 1995 French national perinatal survey. *BJOG* 2001; 108(10): 1036-42.
39. Bloom SL, Yost NP, McIntire DD, Leveno KJ. Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2001; 98(3): 379-85.
40. Joseph KS, Allen AC, et al. Causes and consequences of recent increases in preterm birth among twins. *Obstet Gynecol* 2001; 98(1): 57-64.
41. Smith GC, Pell JP. Teenage pregnancy and risk of adverse perinatal outcomes associated with first and second births: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2001; 323(7311): 476.
42. Adams MM, et al. Rates of and factors associated with recurrence of preterm delivery. *JAMA* 2000; 283(12): 1591-6.
43. Zeitlin J, Ancel PY, Saurel-Cubizolles MJ, Papiernik E. The relationship between intrauterine growth restriction and preterm delivery: an empirical approach using data from a European case-control study. *BJOG* 2000; 107(6): 750-8.
44. Shah N, Bracken M. A systematic review and meta-analysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 465-72.
45. Ananth CV, Berkowitz GS, Savitz DA, Lapinski RH. Placental abruption and adverse perinatal outcomes. *JAMA* 1999; 282(17): 1646-51.
46. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, et al. The preterm prediction study: Risk factor for indicated preterm births. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178(3): 562-7.
47. Scanlon KS, Yip R, Schieve LA, Cogswell ME. High and low hemoglobin levels during pregnancy: differential risks for preterm birth and small for gestational age. *Obstet Gynecol* 2000; 96(5 Pt 1): 741-8.
48. Moutquin JM. Socio-economic and psychosocial factors in the management and prevention of preterm labour. *BJOG* 2003; 110 Suppl 20: 56-60. Review.
49. Colombo DF. Predicting spontaneous preterm birth. *BMJ* 2002; 325(7359): 289-90.
50. Seoud MA, Nassar AH, et al. Impact of advanced maternal age on pregnancy outcome. *Am J Perinatol*. 2002; 19(1): 1-8.
51. Goldenberg RL, Andrews WW. Intrauterine infection and why preterm prevention programs have failed. *Am J Public Health* 1996; 86: 781-3.
52. Bennett PR, Elder MG. The mechanisms of preterm labor: common genital tract pathogens do not metabolize arachidonic acid to prostaglandins or to other eicosanoids. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166(5): 1541-5.
53. Lieberman E. Association of maternal hematocrit with premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159(1): 107-14.
54. Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Kalache K. Infection and prematurity and the role of preventive strategies. *Semin Neonatol* 2002; 7(4): 259-74. Review.
55. Friese K. The role of infection in preterm labour. *BJOG* 2003; 110 Suppl 20: 52-4. Review.
56. Lamont RF. Infection in the prediction and antibiotics in the prevention of spontaneous preterm labour and preterm birth. *BJOG* 2003; 110 Suppl 20: 71-5. Review.
57. Yoon BH, Romero R, Moon JB, et al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(5): 1130-6.
58. Vazquez J, Villar J. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD002256.
59. Kubota T. Relationship between maternal group B streptococcal colonization and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 926-30.
60. Chellam VG, Rushton DI. Chorioamnionitis and funiculitis in the placentas of 200 births weighing less than 2.5kg. *Br J Obstet Gynecol* 1985; 92(8): 808-14.
61. Andrews WW, Hauth JC, Goldenberg RL, et al. Amniotic fluid interleukin-6: correlation with upper genital tract microbial colonization and gestational age in women delivered after spontaneous labor versus indicated delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 606-12.
62. Daniel W. Bioestadística. Base para el análisis de las ciencias de la salud. 1ª. ed. México(Mex): Editorial Limusa SA; 1995.