

# REVISIÓN ESTRUCTURADA DE BIBLIOGRAFÍA RECIENTE SOBRE LAS CONSECUENCIAS ECONÓMICAS DEL PARTO PREMATURO

Stavros Petrou<sup>a,b</sup>, Oya Eddama<sup>a</sup> y Lindsay Mangham<sup>c</sup>

Traducción: Dr. Oscar Torres

## Resumen

Si bien el índice de supervivencia de los neonatos prematuros ha mejorado notablemente a lo largo de las últimas tres a cuatro décadas, este grupo sigue corriendo riesgo de padecer una gran variedad de complicaciones a corto y a largo plazo. A pesar de la enorme cantidad de trabajos donde se analizan las secuelas clínicas del parto prematuro, se conoce bastante poco sobre sus consecuencias económicas. Este artículo presenta una revisión estructurada de artículos científicos publicados recientemente sobre las consecuencias económicas del parto prematuro para los servicios de salud, para otros sectores de la economía, para las familias y los cuidadores y para la sociedad en general. Se identificaron un total de 2.497 estudios mediante una estrategia de búsqueda bibliográfica preevaluada, de los cuales se incluyeron 52 en la revisión final. De estos 52 estudios, en 19 se informaban los costos asociados con el período inicial de hospitalización, en 35 se detallaban los costos posteriores al alta hospitalaria inicial (sin incluir los costos del período restante de la niñez), en cuatro de los cuales también se analizaban los costos asociados con el período inicial de hospitalización, mientras que en dos se informaban los costos producidos lo largo de la niñez. En este artículo

se hace mención a la calidad metodológica variable de estos estudios, se resumen y se analizan críticamente los resultados de los estudios incluidos en la revisión. En el artículo también se presentan las brechas en nuestro conocimiento actual sobre el tema y se identifican los puntos sobre los cuales se requiere mayor investigación.

## Introducción

Se define como parto prematuro al nacimiento antes de las 37 semanas de gestación, como parto muy prematuro al nacimiento antes de las 32 semanas de gestación, y como parto extremadamente prematuro al nacimiento antes de las 28 semanas de gestación.<sup>1</sup> La incidencia informada del parto prematuro oscila entre 5% y 11% en los países industrializados, con algunos de los porcentajes más elevados en los Estados Unidos.<sup>2</sup> En el Reino Unido aproximadamente 7% de los partos son prematuros.<sup>1</sup> La incidencia del parto prematuro ha aumentado levemente desde la década de 1980. Este incremento puede atribuirse al aumento del porcentaje de partos múltiples, al uso más frecuente de técnicas de reproducción asistida y a la mayor cantidad de intervenciones obstétricas, como parto inducido y por cesárea.<sup>3,4</sup> Es posible que los avances de la práctica clínica, como el uso de ultrasonido para calcular la edad gestacional, también hayan afectado levemente la incidencia, al igual que la tendencia a registrar el nacimiento con vida de los neonatos nacidos al límite de la viabilidad cuya muerte antes hubiera sido clasificada como muerte fetal o aborto espontáneo.<sup>3</sup> Se ha vinculado el parto prematuro con diversas características, como bajo nivel socioeconómico, origen étnico no caucásico, abuso de sustancias y edad materna en los extremos del rango recomendado, con un mayor riesgo para las madres adolescentes y de edad avanzada.<sup>5,6</sup>

Si bien el índice de supervivencia de los neona-

- 
- a. Unidad Nacional de Epidemiología Perinatal, Departamento de Salud Pública, Universidad de Oxford (Old Road Campus), Headington, Oxford, Reino Unido.  
b. Centro de Investigación sobre Economía de la Salud, Departamento de Salud Pública, Universidad de Oxford (Old Road Campus), Headington, Oxford, Reino Unido.  
c. Unidad de Políticas Sanitarias, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Reino Unido.

Correspondencia:

Dr. Stavros Petrou: stavros.petrou@npeu.ox.ac.uk

tos prematuros ha mejorado notablemente a lo largo de las últimas tres a cuatro décadas, este grupo sigue corriendo riesgo de padecer una gran variedad de complicaciones a corto y a largo plazo.<sup>6</sup> Los neonatos nacidos en el límite inferior de viabilidad presentan los mayores porcentajes de morbilidad y discapacidad. En una gran cantidad de artículos se ha informado que los neonatos extremadamente prematuros corren mayor riesgo de padecer varias complicaciones neonatales, como enfermedad pulmonar crónica,<sup>7</sup> daño cerebral grave,<sup>8</sup> retinopatía por prematuridad,<sup>9</sup> enterocolitis necrosante<sup>10</sup> y sepsis neonatal.<sup>11</sup> En etapas posteriores de la vida, estos niños tienen mayor riesgo de padecer discapacidades motrices y sensoriales,<sup>12,13</sup> dificultades de aprendizaje<sup>14-18</sup> y problemas de conducta.<sup>19-22</sup>

A pesar de la enorme cantidad de trabajos donde se analizan las secuelas clínicas del parto prematuro, se conoce bastante poco sobre sus consecuencias económicas.

Este artículo presenta una revisión estructurada de artículos científicos publicados recientemente sobre las consecuencias económicas del parto prematuro para los servicios de salud, para otros sectores de la economía, para las familias y los cuidadores y para la sociedad en general.

También se identifican las brechas en nuestro conocimiento actual sobre el tema e identifica los puntos sobre los cuales se requiere mayor investigación. Constituye una actualización del artículo de revisión publicado previamente por uno de los autores (SP).<sup>23</sup>

## Métodos

Se realizaron búsquedas en varias bases de datos computarizadas para identificar estudios económicos relevantes. Algunas de las bases consultadas fueron: Medline, CINAHL, EconLit, Science Citation Index (SCI), Social Science Citation Index, Index to Scientific and Technical Proceedings (ISTP), British Library Inside Information (BLII), EMBASE, Cochrane Library (CDSR), York Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE), NHS Economic Evaluation Database (NEED) y Database of Consortium of University Research Libraries (COPAC). Los términos de consulta utilizados para todas las bases de datos electrónicas fueron desarrollados y probados en Medline e incluyeron todos los temas principales y secundarios abarcados por los términos MeSH para "parto prematuro", "prematuridad" y "bajo peso al nacer" combinados con "costo", "económico", "financiero" y "carga". Se analizaron las listas de referencias de todos los artículos extraídos de las búsquedas a fin de iden-

tificar estudios adicionales. Se actualizó la revisión estructurada original, que abarcaba el período entre los años 1980 y 1999,<sup>23</sup> a fin de incluir el período entre enero de 2000 y junio de 2009. Se excluyeron de las búsquedas bibliográficas los estudios realizados en países no desarrollados (definidos, para esta revisión, como los países que no pertenecen a la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico [OCDE]), los estudios cuyo resumen no estuviera publicado en inglés y aquellos dedicados a estudios sobre animales. Se analizaron los títulos y los resúmenes de los estudios identificados en las búsquedas bibliográficas según criterios predefinidos, y se incluyó el informe completo en la revisión final si el estudio describía, medía y valoraba explícitamente las implicancias económicas del cuidado de los neonatos prematuros (<37 semanas de gestación) o con bajo peso al nacer (<2500 g). Se incluyeron en la revisión estudios sobre las consecuencias económicas del nacimiento con bajo peso a fin de obtener información potencialmente revelante acerca de períodos y contextos de registros inciertos e incompletos sobre el cálculo de la edad gestacional. Los datos sobre costos extraídos de los estudios fueron convertidos de las monedas respectivas a libras esterlinas según las paridades de poder adquisitivo confeccionadas por la OCDE (excepto cuando se indique lo contrario). Una vez convertidos a libras esterlinas, se actualizaron los costos según los precios de 2008 mediante el índice de inflación de precios y costos de servicios de salud hospitalarios y comunitarios del Servicio Nacional de Salud (NHS) del Reino Unido (excepto cuando se indique lo contrario).<sup>24</sup>

## Resultados

Se identificaron un total de 2.497 estudios mediante las búsquedas bibliográficas combinadas, de los cuales se incluyeron 52 en la revisión final. De estos 52 estudios, en 19 se informaban los costos asociados con el período inicial de hospitalización,<sup>10,25-42</sup> en 35 se detallaban los costos posteriores al alta hospitalaria inicial (sin incluir los costos del período restante de la niñez),<sup>27,36,41-73</sup> en cuatro de los cuales también se analizaban los costos asociados con el período inicial de hospitalización,<sup>27,36,41,71</sup> mientras que en dos se informaban los costos producidos lo largo de la niñez.<sup>5,74</sup>

Antes de pasar al análisis de los resultados de los estudios incluidos en esta revisión, se necesita una breve nota sobre la calidad metodológica. De los 52 estudios, 21 se basaban en cohortes de neonatos definidas geográficamente.<sup>28,29,31,33,35,39,41,42,48,50,60,61,63,64,66,68-73</sup> Los estudios restan-

tes empleaban principalmente grupos de hospitales específicos o muestras por conveniencia, y, por lo tanto, la selección probablemente no haya sido imparcial. En ninguno de los estudios incluidos en esta revisión se utilizó exclusivamente la investigación primaria para derivar los datos sobre costos de unidades y uso de recursos; en todos ellos se utilizaron registros contables, administrativos o clínicos. En 11 de los estudios incluidos en esta revisión se citan cargos correspondientes al cuidado, y no costos; por lo tanto pueden haber incorporado elementos relacionados con decisiones financieras corporativas.<sup>27,33,43,45,51,53,55,64,65,72,73</sup> En 12 estudios donde se calculaban los costos a largo plazo no se especificó si se había aplicado algún porcentaje de descuento a los costos acumulados después del primer año de vida.<sup>27,41,49,50,53-55,57,59,64-66</sup> Solamente en 16 estudios se aplicaron técnicas, como el análisis de sensibilidad, para analizar las implicancias de las muestras seleccionadas o la falta de certeza sobre los parámetros.<sup>29,30,32,39,41,42,46,47,49,55,60-62,65,66,74</sup>

### Costos asociados con la hospitalización inicial

A partir del trabajo presentado en dos artículos de revisión previos,<sup>23,75</sup> en la *Tabla 1* se resumen las características de los estudios donde se detallan los costos asociados con el parto prematuro durante la hospitalización inicial del neonato. Los costos hospitalarios asociados con la internación inicial variaron entre £ 584 por cada neonato nacido a término<sup>41</sup> y £ 317.166 por cada neonato extremadamente prematuro que sobrevivía.<sup>10</sup> La variabilidad de estos cálculos de costos puede deberse a diversos factores. Uno de ellos es el amplio marco de tiempo durante el cual se realizaron los estudios, ya que varios de los estudios más antiguos fueron realizados antes de la difusión de ciertas prácticas perinatales eficaces, como el uso de corticosteroides prenatales, nuevos modos de ventilación, administración de surfactante exógeno y mejor nutrición parenteral, entre otros. También puede mencionarse la diversidad geográfica de los estudios, que probablemente refleje variaciones en las prácticas de cuidado de la salud y los modelos organizativos, y variaciones en el registro de los costos según la edad gestacional o según el peso al nacer. No obstante, cuando se analizaron los estudios según su fecha de publicación, país de publicación o enfoque de costos general, se identificó una relación inversa clara entre la edad gestacional al nacer y los costos hospitalarios asociados con la internación inicial. Se identificó una relación inversa similar entre el peso al nacer y los costos hospitalarios asociados con la internación inicial.

Un segundo inconveniente de este conjunto de artículos es que los costos de hospitalización inicial suelen guardar relación con la mortalidad de los neonatos. En algunos estudios se calcularon por separado los costos relacionados con los neonatos fallecidos, y las estimaciones de los costos relacionados con neonatos de bajo peso o corta edad gestacional muestran que el costo suele ser mayor para los neonatos que sobreviven que para los que mueren.<sup>76</sup> Estos datos pueden implicar que los costos de la hospitalización inicial aumentarán debido a la mejora de la posibilidad de sobrevivida de los neonatos más pequeños.

Un tercer inconveniente del corpus analizado es que los costos hospitalarios asociados con la internación inicial guardan relación con el grado de intervención quirúrgica al que se somete al neonato y con el nivel de ventilación asistida que recibe. En varios estudios se proporciona información detallada sobre la utilización de recursos, lo cual elimina la necesidad de asignar un valor económico a cada unidad de uso de recursos.<sup>25,29,31-33,35,39,41,42</sup> Comúnmente, se calcula la cantidad de días de ventilación asistida o la duración general de la internación para cada grupo de neonatos. La duración media de la internación varió entre 1,8 días para los neonatos nacidos a término sobrevivientes<sup>31</sup> y 128 días para los neonatos nacidos a las 23 semanas de gestación (sobrevivientes y no sobrevivientes).<sup>36</sup> Al analizar los datos según el peso al nacer, la duración media de la internación varió entre 1,7 días para los neonatos de 3000 a 4500 g<sup>33</sup> y 125 días para los neonatos con menos de 500 g de peso (sobrevivientes y no sobrevivientes).<sup>36</sup>

Los estudios recientes no sólo calculan la carga económica de los partos prematuros, sino que también calculan los ahorros potenciales, en término de costos y de duración de la internación, ocasionados por el aumento incremental de la edad gestacional para los neonatos prematuros.<sup>35,36</sup> El objetivo es proporcionar datos poblacionales que puedan utilizarse para evaluar los beneficios económicos potenciales de las intervenciones que postergan el parto prematuro. De esta forma, los datos son más adecuados para la evaluación económica, que se concentra en los costos y las ganancias de salud incrementales asociados con las actividades del cuidado de la salud. Un ejemplo interesante de esta línea de análisis es el estudio realizado por Phibbs y Schmitt.<sup>35</sup> A partir de datos de una cohorte de todos los nacimientos ocurridos en California entre los años 1998 y 2000, los autores calcularon que la mediana de ahorro derivado de un aumento de dos semanas de la edad gestacional al nacer sería

de entre USD 28.870 y USD 64.021 para los neonatos con una edad gestacional inferior a 33 semanas, y que el ahorro sería mayor cuanto más se postergara el parto (precios de 2003). Postergar el parto de menos de 29 semanas de gestación hasta la fecha a término se traducía en un ahorro superior a USD

122.000 por caso, con ahorros superiores a USD 206.000 por caso para los partos antes de las 26 semanas de gestación.

En cuatro estudios se calcularon los costos no vinculados con el cuidado de la salud correspondientes al período inicial de hospitalización.<sup>6</sup>En el

**Tabla 1.** Estudios sobre costos de la hospitalización inicial (desde 1980)

Referencia	Fecha de la cohorte	Ubicación de la cohorte	Tipo de cohorte	Tamaño de la muestra	Edad gestacional	Peso al nacer	Tipo de costos
Adams y col. <sup>25</sup>	1996	EE.UU.	Muestra por conveniencia	Total: 12.125 PT normal: 456 PT extremo: 513 A término: 9.179	No especificada	No especificado	Hospitalarios, profesionales
Brazier y col. <sup>26</sup>	No especificada	Reino Unido	Hospitalaria	Total: 38	No especificada	No especificado	Viáticos
Chollet y col. <sup>27</sup>	1989-1991	EE.UU.	Muestra por conveniencia	Total: 58.904 PT normal: 946 PT extremo: 986 A término: 44.041	Todas	Todos	Hospitalarios, profesionales
Dorling y coal <sup>28</sup>	1993-1997	Reino Unido (East Anglia)	Geográfica (región)	Total: 1.244	No especificada	<1.500 g	Hospitalarios
Doyle <sup>29</sup>	1997	Australia (Victoria)	Geográfica (estado)	Total: 233	No especificada	500-999 g	Hospitalarios
Giacoaia y col. <sup>30</sup>	1983-1984	EE.UU.	Hospitalaria	Total: 167	No especificada	Todos	Viáticos
Gilbert y col. <sup>31</sup>	1996	EE.UU. (California)	Geográfica (estado)	5-38 semanas: 2.147.224 500-3.000 g: 458.366	25-38 semanas	500-3.000 g	Hospitalarios
Kilpatrick y col. <sup>10</sup>	1990-1994	EE.UU. (California)	Hospitalaria	Total: 138	24-26 semanas	No especificado	Hospitalarios
Luke y col. <sup>32</sup>	1991-1992	EE.UU. (Illinois)	Hospitalaria	Embarazo simple: 106 Embarazo doble: 111	Todas	Todos	Hospitalarios
Marbella y col. <sup>33</sup>	1989-1994	EE.UU. (Wisconsin)	Geográfica (estado)	PT: 26.668 A término: 368.955	No especificada	Todos	Hospitalarios
McLoughlin y col. <sup>34</sup>	No especificada	Reino Unido	Hospitalaria	Total: 109	22-37 semanas	<2.500 g	Viáticos
Phibbs, Schmitt y col. <sup>35</sup>	1998-2000	EE.UU. (California)	Geográfica (estado)	Total: 193.167	Todas	Todos	Hospitalarios
Ringborg y col. <sup>36</sup>	1998-2001	Suecia	Nacional	Total: 24.583	Todas	Todos	Hospitalarios
Rogowski <sup>37</sup>	1993-1994	EE.UU.	25 hospitales seleccionados	Total: 3.288	No especificada	501-1.500 g	Hospitalarios
Rogowski <sup>38</sup>	1997-1998	EE.UU.	29 hospitales de la red neonatal	Total: 6.797	No especificada	501-1.500 g	Hospitalarios
Schmitt y col. <sup>39</sup>	2000	EE.UU. (California)	Geográfica (estado)	Total: 518.697	Todas	Todos	Hospitalarios
St John y col. <sup>40</sup>	1989-1992	EE.UU. (Alabama)	Hospitalaria	Total: 958	24-32 y 33-42 semanas	No especificado	Hospitalarios, profesionales
Tommiska y col. <sup>41</sup>	1996-1997	Finlandia	Geográfica (hospital regional)	<1.000 g: 105 Control: 75	>22 semanas	<1.000 g	Hospitalarios, directos no médicos, disminución de la productividad
VICSG <sup>42</sup>	1991-1992	Australia (Victoria)	Geográfica (estado)	Total: 429	No especificada	500-999 g	Hospitalarios

PT: prematuro. VICSG: grupo Victorian Infant Collaborative Study Group.

estudio más reciente sobre Finlandia se calcularon los costos directos no médicos y la disminución de la productividad antes del alta que debían enfrentar los padres de neonatos con muy bajo peso al nacer en € 2.755, o 4% del costo total (precios de 1997).<sup>41</sup> Los costos de viajes representaron el principal componente de los costos no médicos, ya que representaban el 64%, y el resto se atribuye a pérdida de ganancias (30%) y a costos de alojamiento de la familia (6%). En un estudio anterior del Reino Unido se evaluaron los costos de viajes vinculados con las visitas a los niños en cuidado neonatal y se determinó que más de un tercio de las familias viajaban más de 21 millas, generalmente a diario (88%), y que la mediana de gasto total era de entre £ 100 y £ 200, según los precios de 1990.<sup>34</sup>

### Costos posteriores al alta hospitalaria inicial

En la *Tabla 2* se resumen las características de los estudios donde se analizaron los costos asociados con el parto prematuro después del alta hospitalaria inicial del neonato. Se observó una variación considerable en los cálculos de los costos del cuidado de la salud tras el período de hospitalización inicial, porque es difícil establecer comparaciones directas entre los cálculos de costos puesto que la especificación de la cohorte, las categorías de costos, las metodologías de cálculo y los períodos de obtención de datos diferían.

Asimismo, en algunos estudios se consideró el bajo peso al nacer como prematuridad y, por lo tanto, se evaluó un grupo de neonatos heterogéneo en cuanto su desarrollo fetal y posiblemente se hayan omitido consecuencias económicas relevantes del parto prematuro.

Las fechas de las cohortes de los estudios varían entre 1970 y 2004, período durante el cual hubo varios avances en el cuidado de la salud, la educación sobre necesidades especiales y los servicios sociales, cambios que podrían afectar los costos de la atención. Las tasas de mortalidad y la morbilidad también se modificaron durante este período, algo que probablemente haya afectado la demanda de servicios después del alta hospitalaria inicial. Por lo tanto, la posibilidad de aplicación de los estudios más antiguos al contexto actual probablemente sea limitada.

La mayoría de los estudios se concentró en los costos del cuidado de la salud y, en algunos casos, solamente en los costos hospitalarios, aunque con diferentes períodos de seguimiento. Los resultados permiten demostrar que existe una relación inversa entre los costos del cuidado de la salud posteriores al alta hospitalaria inicial y la edad gestacional y el

peso al nacer. Por ejemplo, McLaurin y col., analizaron los datos de una amplia base de datos nacional de los Estados Unidos que contiene información sobre pacientes con seguro comercial y observaron que el costo total para el primer año era aproximadamente tres veces superior para los neonatos prematuros tardíos que para los nacidos a término, y que además se registraba una mayor morbilidad y una mayor frecuencia de rehospitalización entre los neonatos prematuros.<sup>56</sup> La causa más frecuente de rehospitalización fue la insuficiencia respiratoria y los trastornos digestivos (incluidas afecciones gastrointestinales). De forma similar, Underwood y col., tomando como base el trabajo de otros investigadores,<sup>60,61</sup> analizaron los registros de alta hospitalaria de neonatos en California durante el período 1992-2000 y observaron una clara relación inversa entre la edad gestacional al nacer y la cantidad media de días de rehospitalización durante el primer año de vida, donde la causa más frecuente de rehospitalización fue la insuficiencia respiratoria.<sup>71</sup> El costo total de rehospitalización fue más elevado entre los neonatos con 35 semanas de gestación, ya que una gran cantidad de los neonatos dentro de esta categoría nacen tras gestaciones más complicadas.

En varios de los estudios incluidos en la revisión, se analizaron los costos durante el primer o los primeros dos años de vida.<sup>27,36,41-43,45,46,50,53-57,64,65,67,71</sup>

En otros estudios se calcularon los costos para un horizonte temporal más amplio,<sup>44,48,51,60-63,68-70,72,73</sup> aunque en los estudios donde se incluyeron períodos de seguimiento más largos se demostró que la mayoría de los costos del cuidado de la salud correspondían a los primeros 12 meses de vida.

En una serie de estudios realizados por un grupo basado en Merseyside, Inglaterra, se informaron los costos asociados con una cohorte poblacional de neonatos con bajo peso al nacer (<2.000 g) nacidos entre 1979 y 1981.<sup>68-70</sup> Para los niños con bajo peso al nacer que no tenían discapacidades, el costo de los servicios hospitalarios y de médico de cabecera fue superior que para los integrantes del grupo de control con peso normal al nacer. Se calculó que el costo medio durante el período de seguimiento de 8 a 9 años era de £ 253 para los neonatos con menos de 2.000 g al nacer, en comparación con £ 181 para los neonatos con peso normal al nacer (según precios de 1979).<sup>69</sup> Los costos fueron significativamente mayores para los niños con discapacidades: el costo medio de los servicios de salud calculado para el período de seguimiento de 8 a 9 años fue de £ 3.475 para los neonatos con menos de 1000 g de peso, £ 2.886 para los nacidos con 1001 a 1500 g y

**Tabla 2.** Estudios sobre costos después del alta inicial (desde 1980)

Referencia	Fecha de la cohorte	Ubicación de la cohorte	Tipo de cohorte	Edad gestacional/ peso al nacer	Tipo de costos	Período
Backhouse y col. <sup>43</sup>	1987-1990	América del Norte	Cohorte de prueba	>1.250 g	Salud	Primeros 12 meses
Boyle y col. <sup>44</sup>	1964-1979 y 1973-1977	Canadá (condado de Hamilton-Wentworth)	Regional	<1.500 g	Salud, servicios sociales y educación	Entre el nacimiento y la muerte calculada
Brooten y col. <sup>45</sup>	1982-1984	EE.UU. (Pensilvania)	Hospitalaria	<1.500 g	Salud	Primeros 18 meses
Broyle y col. <sup>46</sup>	1988-1996	EE.UU. (Texas)	Hospitalaria	<1.000 g o <1.500 g	Hospitalarios (internos y ambulatorios) sin contar medicamentos	Primeros 12 meses (edad ajustada)
Chaikind y Corman <sup>47</sup>	1987-1988	EE.UU.	Nacional	<2.500 g	Educativos	6 a 15 años
Chollet y col. <sup>27</sup>	1989-1991	EE.UU.	Muestra por conveniencia	Todo: EG y PN	Hospitalarios, profesionales	Primeros 2 años
Clements y col. <sup>48</sup>	1999-2000	EE.UU. (Massachusetts)	Geográfica (estado)	Todos	Salud y servicios sociales	Alta hasta 3 años
Gennaro <sup>49</sup>	1990-1994	EE.UU. (Pensilvania)	Hospitalaria	<1.500 g y 1.500-2.000 g	Gastos directos, disminución de la productividad	Alta hasta 6 meses
Goetze y col. <sup>50</sup>	1988-1990	EE.UU. (Ohio)	Geográfica (estado)	<1.500 g	Salud	Primeros 2 años
Javitt y col. <sup>51</sup>	Cohortes hipotéticas	N/A	N/A	500-749 g, 750-999 g, 1.000-1.249 g	Salud, servicios sociales, educación, disminución de la productividad	Entre el nacimiento y la muerte calculada
Kirkby y col. <sup>52</sup>	2001-2004	EE.UU.	Hospitalaria	32-34 semanas	Hospitalarios	Nacimiento hasta 2 semanas después del alta inicial
Lewit y col. <sup>53</sup>	1998	EE.UU.	Nacional	<2.500 g	Salud, servicios sociales y educación	Primeros 12 meses
McCallum y Tuberville <sup>54</sup>	1985-1991	EE.UU. (Texas)	Hospitalaria	<1.500 g	Salud	Primeros 2 años
McCormick y col. <sup>55</sup>	1983-1984	EE.UU. (Filadelfia)	Hospitalaria	<1.500 g	Sanitarios, gastos directos	Primeros 12 meses
McLaurin y col. <sup>56</sup>	2004	EE.UU.	Nacional (sólo pacientes asegurados)	33-36 semanas	Hospitalarios	Nacimiento hasta 1 año
Medstat <sup>57</sup>	2001	EE.UU.	Muestra por conveniencia	Todos: PN	Salud	Primeros 12 meses
Papiernik <sup>58</sup>	Cohorte hipotética	N/A	N/A	BPN	Salud	No especificado
Papiernik y Keith <sup>59</sup>	Cohorte hipotética	N/A	N/A	Todos: PN	Salud, disminución de la productividad	No especificado
Petrou <sup>60</sup>	1978-1988	R.U. (Oxfordshire y West Berkshire)	Geográfica (región)	Todos: EG	Hospitalarios	Primeros 10 años
Petrou y col. <sup>61</sup>	1970-1993	R.U. (Oxfordshire y West Berkshire)	Geográfica (región)	Todos: EG	Hospitalarios	Primeros 5 años
Petrou y col. <sup>62</sup>	1995	R.U. e Irlanda	Nacional	<26 semanas	Salud, educación, servicios sociales, gastos directos, disminución de la productividad	6º año de vida
Pharoah y col. <sup>63</sup>	1979-1981	R.U. (Merseyside)	Geográfica (región)	<1.500 g	Salud, servicios sociales y educación	Alta hasta 4 años
Ringborg y col. <sup>36</sup>	1998-2001	Suecia	Nacional	Todo: EG y PN	Hospitalarios	Primeros 12 meses
Rogowski <sup>64</sup>	1986-1987	EE.UU. (California)	Geográfica (estado)	<1.500 g	Hospitalarios	Primeros 12 meses
Rolnick y col. <sup>65</sup>	1993,1995	EE.UU. (Minnesota)	Hospitalaria	>1.500 g	Hospitalarios	Alta hasta 1 año
Roth y col. <sup>66</sup>	1990-1991	EE.UU. (Florida)	Geográfica (estado)	Todos	Educativos	Período de jardín de infantes
Russell y col. <sup>67</sup>	2001	EE.UU.	Hospitalaria	Todos	Hospitalarios	Primeros 12 meses
Stevenson y col. <sup>68</sup>	1979-1981	R.U. (Merseyside)	Geográfica (región)	<1.500 g	Salud, servicios sociales y educación	Alta hasta 4 años
Stevenson y col. <sup>69</sup>	1979-1981	R.U. (Merseyside)	Geográfica (región)	<1.500 g	Salud (hospital & PB)	Alta hasta 8-9 años
Stevenson y col. <sup>70</sup>	1979-1981	R.U. (Merseyside)	Geográfica (región)	<1.500 g	Salud, educación	Alta hasta 8-9 años
Tommska y col. <sup>41</sup>	1996-1997	Finlandia	Hospital regional	<1.000 g	Hospitalarios, no médicos, disminución de la productividad	Primeros 24 meses
Underwood y col. <sup>71</sup>	1992-2000	EE.UU. (California)	Geográfica (estado)	Todos	Hospitalarios	Alta hasta 1 año
VICSG <sup>42</sup>	1979-1980, 1985-1987, 1991-1992	Australia (Victoria)	Geográfica (estado)	500-999 g	Salud	Primeros 2 años
Walker y col. <sup>72</sup>	1977-1981	EE.UU. (Rhode Island)	Geográfica (región)	<1.000 g	Salud, servicios sociales y educación	Entre el nacimiento y la muerte calculada
Walker y col. <sup>73</sup>	1974-1975 y 1979-1980	EE. UU. (Rhode Island)	Geográfica (región)	<1.500 g	Salud y educación	Entre el nacimiento y la muerte calculada

PN: peso al nacer. EG: edad gestacional. BPN: bajo peso al nacer. N/A: no aplicable. VICSG: Victorian Infant Collaborative Study Group.

£ 1719 para los neonatos con 1501 a 2000 g (precios de 1979).<sup>70</sup>

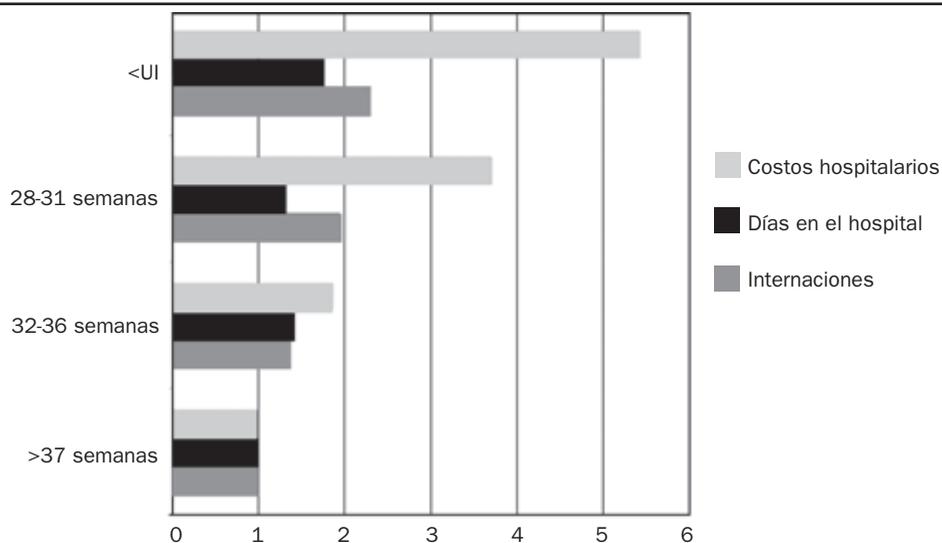
Petrou y col. realizaron varios estudios empíricos a partir de datos obtenidos del estudio Oxford Record Linkage Study, una amplia recopilación de registros anónimos interrelacionados de nacimientos, muertes y resúmenes estadísticos de internaciones y servicios ambulatorios del Servicio Nacional de Salud (NHS) correspondientes a la región sur de Inglaterra.<sup>60,61</sup> Una regresión binomial negativa multivariable realizada sobre el perfil de utilización de servicios hospitalarios durante 5 años correspondiente a 239.694 niños nacidos en Oxfordshire y West Berkshire entre los años 1970 y 1993 reveló que la cantidad total de días de internación para los niños nacidos antes de las 28 semanas de gestación y entre las 28 y las 31 semanas fue 85 y 16 veces superior, respectivamente, que la de los neonatos nacidos a término, teniendo en cuenta la duración de la vida.<sup>61</sup> Un modelo de regresión múltiple de varios niveles realizado posteriormente permitió revelar que el efecto ajustado de las internaciones, los días de internación y los costos durante los primeros 10 años de vida fue de 2,30, 1,77 y 5,43, respectivamente, para los niños nacidos antes de las 28 semanas

de gestación, en comparación con los niños nacidos a término (*Figura 1*).<sup>60</sup>

En diez de los estudios incluidos en nuestra revisión se analizaron los costos educativos relacionados con el parto prematuro.<sup>44,47,51,53,62,63,66,68,70,72</sup> Roth y col. analizaron los registros de nacimientos y los antecedentes educativos de 120.554 niños nacidos en el estado de Florida entre septiembre de 1990 y agosto de 1991 y observaron que el costo medio del jardín de infantes para los niños nacidos con un peso inferior a 1.000 g era 60% mayor que el de los niños con un peso al nacer superior a 2500 g.<sup>66</sup> Chai-kind y Corman informaron que los niños que nacían con menos de 2.500 g tenían una posibilidad 50% mayor de ser incluidos en algún tipo de programa de educación especial que los niños con un peso al nacer normal.<sup>47</sup> Stevenson y col. calcularon el costo de los servicios de educación especial para los niños de la cohorte de Merseyside con bajo peso al nacer entre 1979 y 1981 que tenían discapacidades. El costo medio calculado para los servicios educativos netos brindados entre los 8 y 9 años de edad (aproximadamente cinco años de educación) fue de £ 10.083, según los precios de 1979.<sup>70</sup> Más recientemente, el trabajo de Petrou y col. sobre los costos

**Figura 1.** Efectos ajustados relacionados con las internaciones, los días y los costos acumulativos durante los primeros 10 años de vida, según los datos del estudio Oxford Record Linkage Study, calculados a partir de un modelo de regresión múltiple de varios niveles\*.

\*Control de regresión múltiple para los siguientes factores de confusión: embarazos previos, peso materno en la primera consulta prenatal, cantidad de cigarrillos fumados por la madre durante el embarazo, días de hospitalización durante el embarazo, complicaciones del parto, operaciones maternas durante el parto, modo de parto, nacimientos múltiples, bajo peso para la edad gestacional del neonato, edad materna en el momento del parto, clase social según la ocupación de la pareja de la madre, adopción o cuidado en hogar sustituto del niño cerca de la fecha de nacimiento y duración de la supervivencia. \*\*Categoría de referencia. Fuente: Petrou.<sup>60</sup>



sociales anuales de atención durante el sexto año de vida de los niños incluidos en el estudio EPICure reveló que los costos educativos para los neonatos extremadamente prematuros superaban en £ 4.150 los costos correspondientes al grupo de control de niños nacidos a término (precios de 2003).<sup>62</sup>

Solamente en unos pocos estudios se tuvieron en cuenta los costos sociales más amplios relacionados con el parto prematuro, tales como los gastos directos para las familias y los costos de oportunidad asociados con la menor productividad. El principal artículo analizado es un estudio de McCormick y col. realizado en los EE.UU., donde el costo promedio de los viáticos para recibir servicios de salud y asistencia social era de USD 15 por mes, el costo del cuidado infantil era de USD 47 promedio por mes, y el promedio de otros gastos era de USD 62 por mes durante el primer año de vida después del alta de la unidad de cuidados neonatales, dentro de una cohorte de neonatos con bajo peso al nacer (no se informa la fecha de los precios).<sup>55</sup> En el estudio realizado por Tommiska y col. en Finlandia se registró una reducción del salario de los padres de € 5.990 durante el primer año de vida de los neonatos con un peso al nacer inferior a 1.000 g, en comparación con las pérdidas mucho menores de € 880 registradas para el grupo de control con peso al nacer normal (precios de 1997).<sup>41</sup> Por último, Petrou y col., evaluaron los gastos domésticos y la reducción de la productividad relacionados con el cuidado de los niños incluidos en el estudio EPICure.<sup>62</sup> Observaron que el gasto adicional promedio, por año, para las familias de los niños extremadamente prematuros era de £ 453, y que la pérdida adicional de ganancias por año debido a la asistencia a citas médicas a causa de problemas de salud del niño fue de £ 39, en promedio, durante el sexto año de vida del niño (precios de 2003).

### **Costos durante la niñez y etapas posteriores**

En dos estudios incluidos en esta revisión se calcularon de forma detallada los costos asociados con el parto prematuro a lo largo de la niñez.<sup>5,74</sup> En el primer estudio, realizado por un comité del Instituto de Medicina (IOM) de Estados Unidos, se recopilaron en un modelo analítico de toma de decisiones los datos obtenidos de diferentes fuentes, que incluían varias organizaciones de cuidado de la salud estadounidenses.<sup>5</sup> Se calcula que la carga económica social relacionada con el parto prematuro en los Estados Unidos es de al menos USD 26.200 millones, o USD 51.600 por neonato prematuro (por encima de los costos asociados con los

neonatos nacidos a término) por año (precios de 2005).<sup>5</sup> El comité informó que la mayoría de los costos estaban vinculados con la asistencia médica (USD 33.200 por neonato prematuro), especialmente aquellos relacionados con la hospitalización inicial, ya que el 85% de los servicios fueron prestados durante el primer año de vida. Otras áreas de gastos incluyeron aquellos relacionados con el parto (USD 3.800 por neonato prematuro) y los servicios de intervención temprana (USD 1.200 por neonato prematuro). Se calculó que los costos de educación especial asociados con parálisis cerebral, retrasos mentales, problemas de visión y defectos auditivos eran de USD 2.200 por neonato prematuro. Por último, se calculó que la reducción de la productividad doméstica y laboral vinculada con estas discapacidades equivalía a USD 11.200 por neonato prematuro. Este estudio destacó la concentración de los costos de asistencia médica entre los neonatos extremadamente prematuros, que representan el 6% de los partos prematuros pero también más de un tercio de los costos médicos totales vinculados con la prematuridad hasta los 7 años de edad.<sup>5</sup> Sin embargo, la mayoría de los costos sociales están vinculados con los neonatos prematuros nacidos después de las 26 semanas de gestación, que representan la mayor parte de los nacimientos prematuros. Los autores también destacan la amplia variabilidad y las desviaciones que afectan varios de los cálculos de costos, incluso dentro de cada categoría de edad gestacional. Los autores atribuyen gran parte de esta variabilidad al aumento de los costos promedio correspondientes a un escaso porcentaje de neonatos prematuros con afecciones gravemente discapacitantes. Este estudio presenta varias limitaciones, reconocidas por los mismos autores. Especialmente, el hecho de que los autores contaron con datos limitados sobre los costos relacionados con las discapacidades, como el costo que implica para los cuidadores. Además, los autores no hacen referencia a ningún análisis de sensibilidad, que proporcionaría una indicación sobre la incertidumbre que afecta estos cálculos de costos.

Más recientemente, Mangham y col., desarrollaron un modelo analítico de toma de decisiones para evaluar las consecuencias económicas del parto prematuro.<sup>74</sup> Se consideraron los costos desde la perspectiva del sector público y se realizó un cálculo para toda la niñez. En consecuencia, en este estudio se adoptó una perspectiva y un plazo más limitados que en el estudio realizado por el comité del Instituto de Medicina de los Estados Unidos, donde se adoptó una perspectiva social y se evaluaron los costos hasta la adultez.<sup>5</sup> Los autores

elaboraron un modelo de Markov para una cohorte hipotética de niños, compuesta por 669.601 integrantes, a fin de reflejar la cantidad de nacimientos con vida en Inglaterra y Gales para 2006. Los datos de los parámetros del modelo se obtuvieron principalmente de tres estudios de cohorte: (i) la cohorte del estudio EPICure de niños nacidos en el Reino Unido e Irlanda entre marzo y diciembre de 1995 con menos de 26 semanas de gestación; (ii) la cohorte de neonatos de los años 1991 y 1992 del grupo Victorian Infant Collaborative Study Group (VICSG) nacidos en el estado de Victoria, Australia, tras 26 o 27 semanas de gestación; y (iii) el estudio Oxford Record Linkage Study de niños nacidos en Oxfordshire o Berkshire entre 1990 y 1993 con al menos 28 semanas de gestación.<sup>74</sup> Los autores calcularon que el costo total del parto prematuro para el sector público en Inglaterra y Gales era de £ 2.946 millones (CI: 95% £ 2.073 millones a £ 4.048 millones) durante el horizonte temporal de 18 años del modelo, expresado según los precios de 2006 tras aplicar una tasa de descuento anual del 3,5%. De este monto, £ 989 millones (CI 95%, £ 512 millones a £ 1.620 millones) correspondían a los neonatos muy prematuros, y £ 242 millones (CI 95%, £ 89 millones a £ 465 millones) a los extremadamente prematuros. Se calculó que el costo incremental por cada neonato prematuro que vive hasta los 18 años era de £ 22.855, en comparación con un niño nacido a término. Los cálculos correspondientes para un neonato muy prematuro y extremadamente prematuro fueron significativamente mayores: £ 61.781 y £ 94.740, respectivamente. Estos cálculos de costos coinciden ampliamente con los obtenidos por el comité del Instituto de Medicina de los Estados Unidos, a pesar de las diferencias existentes entre la elaboración del modelo, la perspectiva, el horizonte temporal y la obtención de datos para los parámetros del modelo.

## DISCUSIÓN

En este artículo se revisaron las publicaciones recientes sobre las consecuencias económicas del parto prematuro para los servicios de salud, para otros sectores de la economía, para las familias, para los cuidadores y para la sociedad en general. Además de los costos de los servicios de salud correspondientes a la hospitalización inicial, el artículo reveló que los nacimientos prematuros pueden también implicar costos significativos para los servicios de salud durante la niñez y representar una carga económica importante a través de los programas de educación especial y otros servicios para las familias y los cuidadores de los niños.

Además de los costos mencionados en la revisión, el parto prematuro también puede tener consecuencias que requieran una evaluación más detallada desde una perspectiva económica. No se han informado en detalle los costos de institucionalización de los pacientes con discapacidades físicas y dificultades de aprendizaje durante la niñez y la adultez, a pesar de las prácticas de internación continuas aplicadas en varios países industrializados. Asimismo, el uso de los servicios ambulatorios y asistencia de relevo ha sido mayormente omitido de los estudios económicos sobre el parto prematuro. Otros costos que no suelen tenerse en cuenta incluyen aquellos a cargo de las autoridades locales y de organizaciones voluntarias, por ejemplo, los relacionados con adaptaciones en el hogar del paciente en función de su estado de salud, y otros costos adicionales que deben afrontar las familias debido a la modificación de sus actividades cotidianas. Además de los costos de viáticos, cuidado infantil y alojamiento, otros costos potenciales que deben afrontar las familias y los cuidadores informales incluyen gastos cada vez mayores en servicios de salud, como tratamientos alternativos, y otros tipos de servicios, como alimentos especiales, lavado de ropa, implementos para calefacción y reformas en el hogar. Asimismo, tampoco se ha intentado realizar una valoración monetaria de las consecuencias intangibles del parto prematuro, como el dolor, el temor, el sufrimiento y el aislamiento emocional y social que padecen los niños y sus cuidadores. La escasez relativa de estimaciones sobre los costos a largo plazo del parto prematuro, especialmente correspondientes a la edad adulta, puede explicarse en gran parte por la falta de recopilación rutinaria de datos epidemiológicos relevantes. Sin embargo, a medida que mejora la sobrevivencia de los neonatos prematuros y se obtiene mayor información sobre su desarrollo durante la adolescencia y la adultez, deberían presentarse más oportunidades de investigación económica.

¿Cómo podrían usarse los datos identificados en esta revisión? En un plano, los cálculos de costos pueden utilizarse para planificar servicios y pueden servir como base para evaluar diferentes estrategias de investigación y prevención. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los datos sobre costos por sí mismos no permiten identificar la asignación más eficaz de los recursos de salud. En cambio, la información sobre costos incrementales y mejoras de salud incrementales atribuibles a intervenciones sanitarias específicas permite identificar la combinación de conductas humanas y situaciones materiales que ayudan a mejorar al máximo la salud y

otras medidas de bienestar social. Para ello, debe utilizarse un marco general de evaluación económica.<sup>77</sup> Varias intervenciones resultan eficaces para mejorar la tasa de morbilidad y mortalidad asociada con el parto prematuro. En contraste, sólo se ha demostrado la eficacia de relativamente pocas intervenciones para prevenir o retrasar el parto prematuro. A fin de asignar los recursos de esta área de forma eficaz, es fundamental realizar evaluaciones económicas sobre las intervenciones de prevención y tratamiento. Los datos identificados en esta revisión resultan de interés y utilidad para los investigadores que deseen evaluar intervenciones nuevas o existentes desde una perspectiva económica, especialmente si desean incorporar dentro de un marco analítico de toma de decisiones el impacto económico a largo plazo del parto prematuro y la rentabilidad de las estrategias de prevención y tratamiento. Las investigaciones económicas recientes permiten sugerir que los ahorros potenciales derivados de intervenciones que actualmente despiertan el interés de los profesionales, como la administración de progesterona vaginal a las mujeres durante el embarazo, probablemente sean leves y deban valorarse en función de los efectos a mayor plazo durante la niñez.<sup>78</sup>

Cabe destacar que los analistas que recopilaban datos de los estudios individuales incluidos en esta revisión y los incorporaron en modelos analíticos de toma de decisiones pueden enfrentar un desafío metodológico particular al intentar expandir el horizonte temporal de los modelos a la niñez y la adultez. En esta situación es posible, y probable, que los estudios individuales revelen valores que difieran significativamente según la edad. Estas diferencias pueden explicarse, en parte, por la diversidad geográfica de los estudios, que puede reflejar variaciones de las prácticas sanitarias y los modelos organizativos y una diversidad de modelos de costos aplicados en cada estudio. Sin embargo, también pueden explicarse a partir del impacto directo de la edad sobre los costos y la utilización de recursos. Idealmente, el impacto de la edad sobre los costos debe calcularse a partir de datos obtenidos en estudios longitudinales de gran escala, a medida que estén disponibles. De no contar con estos datos, sin embargo, pueden usarse técnicas como la metarregresión de datos de varios estudios como forma de explicar el impacto de la edad.

En conclusión, en este artículo se proporciona una visión general sobre las publicaciones científicas recientes sobre las consecuencias económicas del parto prematuro. Se necesitan específicamente más estudios sobre las consecuencias económicas

del parto prematuro moderado y los costos del parto prematuro acumulados hasta la adultez.

### Reconocimientos

Los autores desean agradecer a los colegas de la Universidad de Oxford por sus útiles comentarios sobre este artículo.

### Financiamiento

SP es financiado por una beca senior para investigación no clínica del Consejo de Investigación Médica (MRC) del Reino Unido. La Unidad de Epidemiología Perinatal Nacional de la Universidad de Oxford cuenta con el financiamiento del Departamento de Salud de Inglaterra. El Centro de Investigación sobre Economía de la Salud de la Universidad de Oxford cuenta con el financiamiento del Centro Nacional de Coordinación para el Desarrollo de Investigaciones de Inglaterra. Las opiniones vertidas en este artículo son responsabilidad de los autores y no necesariamente reflejan la opinión de las entidades de financiamiento.

### Conflictos de intereses

Ninguno.

### Procedencia y revisión científica

Por encargo, revisión científica externa. •

### Referencias

1. Macfarlane A, Mugford M. Birth counts: statistics of pregnancy and childbirth. 2nd ed. London, UK: The Stationery Office, 2000.
2. Wen SW, Smith G, Yang Q, et al. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004;9:429-35.
3. Nuffield Council on Bioethics. Critical care decisions in fetal and neonatal medicine: ethical issues. London, UK: Nuffield Council on Bioethics, 2006.
4. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *BMJ* 2004;329:675-8.
5. Institute of Medicine. Preterm birth: causes, consequences and prevention. Washington, D.C., USA: The National Academies Press, 2007.
6. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet* 2002;360:1489-97.
7. Lefebvre F, Glorieux J, St-Laurent-Gagnon T. Neonatal survival and disability rate at age 18 months for infants born between 23 and 28 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:833-8.
8. O'Shea TM, Klinepeter KL, Goldstein DJ, et al. Survival and developmental disability in infants with birth weights of 501 to 800 grams, born between 1979 and 1994. *Pediatrics* 1997;100:982-6.
9. Allen MC, Donohue PK, Dusman AE. The limit of viability—neonatal outcome of infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *N Engl J Med* 1993;329:1597-601.

10. Kilpatrick SJ, Schlueter MA, Piecuch R, et al. Outcome of infants born at 24-26 weeks' gestation: I. Survival and cost. *Obstet Gynecol* 1997;90:803-8.
11. Hack M, Friedman H, Fanaroff AA. Outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 1996;98:931-7.
12. Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990's. *Early Hum Dev* 1999;53:193-218.
13. Bracewell M, Marlow N. Patterns of motor disability in very preterm children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8:241-8.
14. Saigal S, den Ouden L, Wolke D, et al. School-age outcomes in children who were extremely low birth weight from four international population-based cohorts. *Pediatrics* 2003;112:943-50.
15. Wolke D, Meyer R. Cognitive status, language attainment, and prereading skills of 6-year-old very preterm children and their peers: the Bavarian Longitudinal Study. *Dev Med Child Neurol* 1999;41:94-109.
16. Botting N, Powls A, Cooke RW, et al. Cognitive and educational outcome of very-low-birthweight children in early adolescence. *Dev Med Child Neurol* 1998;40:652-60.
17. Hall A, McLeod A, Counsell C, et al. School attainment, cognitive ability and motor function in a total Scottish very-low-birthweight population at eight years: a controlled study. *Dev Med Child Neurol* 1995;37:1037-50.
18. Horwood LJ, Mogridge N, Darlow BA. Cognitive, educational, and behavioural outcomes at 7 to 8 years in a national very low birthweight cohort. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79:F12-20.
19. Hille ET, den Ouden AL, Saigal S, et al. Behavioural problems in children who weigh 1000 g or less at birth in four countries. *Lancet* 2001;357:1641-3.
20. Botting N, Powls A, Cooke RW, et al. Attention deficit hyperactivity disorders and other psychiatric outcomes in very low birthweight children at 12 years. *J Child Psychol Psychiatry* 1997;38:931-41.
21. Wolke D. Psychological development of prematurely born children. *Arch Dis Child* 1998;78:567-70.
22. Pharoah PO, Stevenson CJ, Cooke RW, et al. Prevalence of behaviour disorders in low birthweight infants. *Arch Dis Child* 1994;70:271-4.
23. Petrou S, Sach T, Davidson L. The long-term costs of preterm birth and low birth weight: results of a systematic review. *Child Care Health Dev* 2001;27:97-115.
24. Curtis L. Unit costs of health and social care. Canterbury, UK: Personal Social Services Research Unit, 2008.
25. Adams EK, Nishimura B, Merritt RK, et al. Costs of poor birth outcomes among privately insured. *J Healthcare Finance* 2003;29:11-27.
26. Brazier L, Harper K, Marrington S. Hospital visiting costs. An exploratory study into travelling expenses incurred in parents with babies in a regional neonatal unit. *J Neonat Nurs* 1995;1:29-31.
27. Chollet DJ, Newman JF Jr, Sumner AT. The cost of poor birth outcomes in employer-sponsored health plans. *Med Care* 1996;34:1219-34.
28. Dorling J, D'Amore A, Salt A, et al. Data collection from very low birthweight infants in a geographical region: methods, costs, and trends in mortality, admission rates, and resource utilisation over a five-year period. *Early Hum Dev* 2006;82:117-24.
29. Doyle LW. Evaluation of neonatal intensive care for extremely low birth weight infants in Victoria over two decades: II. Efficiency. *Pediatrics* 2004;113:510-14.
30. Giacoia GP, Rutledge D, West K. Factors affecting visitation of sick newborns. *Clin Pediatr (Phila)* 1985;24:259-62.
31. Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B. The cost of prematurity: quantification by gestational age and birth weight. *Obstet Gynecol* 2003;102:488-92.
32. Luke B, Bigger HR, Leurgans S, et al. The cost of prematurity: a case-control study of twins vs singletons. *Am J Public Health* 1996;86:809-14.
33. Marbella AM, Chetty VK, Layde PM. Neonatal hospital lengths of stay, readmissions, and charges. *Pediatrics* 1998;101:32-6.
34. McLoughlin A, Hillier VF, Robinson MJ. Parental costs of neonatal visiting. *Arch Dis Child* 1993;68:597-9.
35. Phibbs CS, Schmitt SK. Estimates of the cost and length of stay changes that can be attributed to one-week increases in gestational age for premature infants.
36. Ringborg A, Berg J, Norman M, et al. Preterm birth in Sweden: what are the average lengths of hospital stay and the associated inpatient costs? *Acta Paediatr* 2006;95:1550-5.
37. Rogowski J. Measuring the cost of neonatal and perinatal care. *Pediatrics* 1999;103:329-35.
38. Rogowski J. Using economic information in a quality improvement collaborative. *Pediatrics* 2003;111:e411-8.
39. Schmitt SK, Sneed L, Phibbs CS. Costs of newborn care in California: a population-based study. *Pediatrics* 2006;117:154-60.
40. St John EB, Nelson KG, Cliver SP, et al. Cost of neonatal care according to gestational age at birth and survival status. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:170-5.
41. Tommiska V, Tuominen R, Fellman V. Economic costs of care in extremely low birthweight infants during the first 2 years of life. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:157-63.
42. The Victorian Infants Collaborative Study Group. Economic outcome for intensive care of infants of birthweight 500-999 g born in Victoria in the post surfactant era. *J Paediatr Child Health* 1997;33:202-8.
43. Backhouse ME, Mauskopf JA, Jones D, et al. Economic outcomes of colfosceril palmitate rescue therapy in infants weighing 1250 g or more with respiratory distress syndrome: results from a randomised trial. *Pharmacoeconomics* 1994;6:358-69.
44. Boyle MH, Torrance GW, Sinclair JC, et al. Economic evaluation of neonatal intensive care of very-low-birthweight infants. *N Engl J Med* 1983;308:1330-7.
45. Brooten D, Kumar S, Brown LP, et al. A randomized clinical trial of early hospital discharge and home follow-up of very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 1986;315:934-9.
46. Broyles RS, Tyson JE, Heyne ET, et al. Comprehensive follow-up care and life-threatening illnesses among high-risk infants: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:2070-6.
47. Chaikind S, Corman H. The impact of low birthweight on special education costs. *J Health Econ* 1991;10:291-311.
48. Clements KM, Barfield WD, Ayadi MF, et al. Preterm

- birth-associated cost of early intervention services: an analysis by gestational age. *Pediatrics* 2007;119:e866-74.
49. Gennaro S. Leave and employment in families of preterm low birthweight infants. *Image J Nurs Sch* 1996;28:193-8.
  50. Goetze LD, Immel N, Escobar CM, et al. Does more intensive neonatal care unit follow-up service result in better outcomes? A cost-effectiveness analysis. *Early Educ Dev* 1993;4:275-89.
  51. Javitt J, Dei Cas R, Chiang YP. Cost-effectiveness of screening and cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1993;91:859-66.
  52. Kirkby S, Greenspan JS, Kornhauser M, et al. Clinical outcomes and cost of the moderately preterm infant. *Adv Neonatal Care* 2007;7:80-7.
  53. Lewit EM, Baker LS, Corman H, et al. The direct cost of low birth weight. *Future Child* 1995;5:35-56.
  54. McCallum JE, Turbeville D. Cost and outcome in a series of shunted premature infants with intraventricular haemorrhage. *Pediatr Neurosurg* 1994;20:63-7.
  55. McCormick MC, Bernbaum JC, Eisenberg JM, et al. Costs incurred by parents of very low birth weight infants after the initial neonatal hospitalization. *Pediatrics* 1991;88:533-41.
  56. McLaurin KK, Hall CB, Jackson EA, et al. Persistence of morbidity and cost differences between late-preterm and term infants during the first year of life. *Pediatrics* 2009;123:653-9.
  57. MEDSTAT. Report: The costs of prematurity to U.S. employers. New York, US: March of Dimes, 2004. (<http://www.marchofdimes.com/>).
  58. Papiernik E. Social cost of twin births. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1983;32:105-11.
  59. Papiernik E, Keith LG. The cost effectiveness of preventing preterm delivery in twin pregnancies. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1990;39:361-9.
  60. Petrou S. The economic consequences of preterm birth during the first 10 years of life. *BJOG* 2005;112 Suppl 1:10-15.
  61. Petrou S, Mehta Z, Hockley C, et al. The impact of preterm birth on hospital inpatient admissions and costs during the first 5 years of life. *Pediatrics* 2003;112:1290-7.
  62. Petrou S, Henderson J, Bracewell M, et al. Pushing the boundaries of viability: the economic impact of extreme preterm birth. *Early Hum Dev* 2006;82:77-84.
  63. Pharoah PO, Stevenson RC, Cooke RW, et al. Costs and benefits of neonatal intensive care. *Arch Dis Child* 1988;63:715-18.
  64. Rogowski J. Cost-effectiveness of care for very low birth weight infants. *Pediatrics* 1998;102:35-43.
  65. Rolnick SJ, Jackson JM, O'Connor P, et al. Impact of birthweight on healthcare charges within a managed care organization. *Am J Manag Care* 2000;6:1289-96.
  66. Roth J, Figlio DN, Chen Y, et al. Maternal and infant factors associated with excess kindergarten costs. *Pediatrics* 2004;114:720-8.
  67. Russell RB, Green NS, Steiner CA, et al. Cost of hospitalization for preterm and low birth weight infants in the United States. *Pediatrics* 2007;120:e1-9.
  68. Stevenson RC, Pharoah PO, Cooke RW, et al. Predicting costs and outcomes of neonatal intensive care. *Arch Dis Child* 1991;63:715-18.
  69. Stevenson RC, McCabe CJ, Pharoah PO, et al. Cost of care for a geographically determined population of low birthweight infants to age 8-9 years. I. Children without disability. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;74:F114-17.
  70. Stevenson RC, Pharoah PO, Stevenson CJ, et al. Cost of care for a geographically determined population of low birthweight infants to age 8-9 years. II. Children with disability. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;74:F118-21.
  71. Underwood MA, Danielsen B, Gilbert WM. Cost, causes and rates of rehospitalization of preterm infants. *J Perinatol* 2007;27:614-19.
  72. Walker DB, Feldman A, Vohr BR, et al. Cost-benefit analysis of neonatal intensive care for infants weighing less than 1000 grams at birth. *Pediatrics* 1984;74:20-5.
  73. Walker DJ, Vohr BR, Oh W. Economic analysis of regionalized neonatal care for very low-birth-weight infants in the state of Rhode Island. *Pediatrics* 1985;76:69-74.
  74. Mangham L, Petrou S, Doyle LW, et al. The childhood costs of preterm birth in England and Wales: A decision-analytic Markov modelling study. *Pediatrics* 2009;123:e312-27.
  75. Zupancic JAF. A systematic review of costs associated with preterm birth. In: Institute of Medicine. *Preterm Birth: Causes, Consequences and Prevention*. Washington, DC: The National Academies Press, 2007:688-724.
  76. Petrou S. Economic consequences of preterm birth and low birthweight. *BJOG* 2003;110 (suppl 20):17-23.
  77. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, et al. *Methods for economic evaluation of healthcare programmes*. 3rd ed. Oxford, UK: Oxford University Press, 2005.
  78. Eddama O, Petrou S, Norrie J, et al. Study of Progesterone for the Prevention of Preterm Birth In Twins (STOPPIT): Findings from a cost-effectiveness analysis. *Int J Technol Assess* 2010;26:141-8.