



Artículo original

Relación entre estrés durante el embarazo y nacimiento pretérmino espontáneo



Roberth Alirio Ortiz Martínez^{a,*} y Alejandro Castillo^b

^a Esp. Ginecología y Obstetricia, Magister Epidemiología, Profesor universitario, Universidad del Cauca, Colombia

^b Esp. Psiquiatría, Magister Epidemiología, Profesor Universitario, Universidad del Valle, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de mayo de 2015

Aceptado el 23 de julio de 2015

On-line el 8 de septiembre de 2015

Palabras clave:

Parto pretérmino

Estrés y embarazo

Eventos de vida

Apoyo social

RESUMEN

Introducción: El nacimiento pretérmino es el que ocurre antes de completar las 37 semanas; sus causas son multifactoriales y varían según la edad gestacional y el contexto étnico y geográfico. Aunque varios factores médicos/sociales han sido bien identificados, en más del 50% de los casos no son conocidos o no son claros, pero los componentes psicopatológicos emergen como factores de riesgo potencialmente importantes.

Objetivo: Determinar la relación entre el estrés durante el embarazo y el nacimiento pretérmino espontáneo.

Métodos: Estudio de casos y controles en un hospital de tercer nivel, con una muestra de 360 pacientes a los que, durante el periodo de marzo a noviembre de 2013, además de recopilar las características sociodemográficas, se les aplicaron escalas de reajuste social, estrategias de afrontamiento y apoyo social. Se desarrollaron modelos de regresión logística, psicológico, biológico y social. Con base en las variables significantes en cada uno de estos, se generó uno final.

Resultados: En el modelo final se encontró que el estrés durante el embarazo aumenta la oportunidad de parto pretérmino espontáneo en 1,91 veces (*odds ratio* ajustada = 2,91; intervalo de confianza del 95%, 1,67-5,08; $p < 0,05$). Otras variables significantes son: antecedentes de parto pretérmino, gestación no planeada, ausencia de apoyo afectivo, residencia rural, control prenatal no adecuado y pareja no estable.

Conclusiones: Los hallazgos confirman la hipótesis de que el estrés durante la gestación está relacionado con parto pretérmino espontáneo.

© 2015 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: roberthni@yahoo.com (R.A. Ortiz Martínez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2015.07.006>

0034-7450/© 2015 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Relation Between Stress During Pregnancy and Spontaneous Preterm Birth

A B S T R A C T

Keywords:

Preterm labor
Stress and pregnancy
Life events
Social support

Background: Preterm birth occurs before 37 completed weeks, its causes are multifactorial and vary according to the gestational age, ethnicity and geographical context. Although several medical/social factors have been clearly identified, over 50% of cases are unknown or unclear; however, psychopathological components emerge as potentially important risk factors.

Objective: To determine the relationship between the presence of stress during pregnancy and spontaneous preterm birth.

Material and methods: Through a study of cases and controls in a level III hospital, with a sample of 360 patients during the period from March to November of 2013, where socio-demographic characteristics were collected. In addition, they were applied scales social adjustment, coping strategies and social support. Logistic regression models were developed; psychological, biological and social. Based on the significant variables in each of these generated a final one.

Results: The final model was found that stress during pregnancy increases the odds of spontaneous preterm birth 1.91 times (adjusted OR = 2.91; 95%CI, 1.67-5.08; P<.05). Other significant variables were: history of preterm delivery, unplanned pregnancy, no emotional support, rural residence, inadequate prenatal care and non-stable partner.

Conclusions: The findings support the hypothesis that stress during pregnancy is associated with spontaneous preterm delivery.

© 2015 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El nacimiento pretérmino es el que ocurre antes de completar las 37 semanas, una de las principales causas de morbilidad infantil y de morbilidad en la vida adulta¹⁻⁵. Alrededor de un 70% de la mortalidad perinatal en los países desarrollados se debe a prematuridad³; cada año nacen 15 millones de prematuros y 1,1 millones mueren por sus consecuencias⁷. Sus implicaciones no son solo de índole social y familiar, sino también económicas. Las tasas de pretérminos presentan variaciones regionales, desde un 5% en países con altos ingresos a un 25% en los pobres^{7,8}; globalmente es del 9,6%; en América Latina y el Caribe, el 8,1%; en Europa, el 6,2%; en Norteamérica, el 10,6%, y en Colombia, un 10-12%^{7,9}.

A pesar de décadas de investigación, su incidencia no ha disminuido, sus causas son multifactoriales y varían según edad gestacional y contexto étnico y geográfico. Se han identificado factores de riesgo como antecedentes de parto pretérmino, infecciones, fumar, consumo de alcohol y bajo peso preconcepcional; estas vías pueden estar influidas por interacciones ambientales y variabilidad genética, por lo que es importante discernir lo multicausal de la prematuridad⁶⁻¹⁰. No obstante, en más del 50% de los casos sus causas no son conocidas o no están claras¹¹; sin embargo, los factores psicopatológicos han emergido como factores de riesgo potencialmente importantes. Algunos estudios reportan que las gestantes con altos niveles de estrés psicosocial parecen tener un 25-60% de más riesgo de prematuridad; factores estresantes psicosociales como los grandes acontecimientos vitales negativos (muerte o enfermedad crónica de un

familiar) y catastróficos en la comunidad (desastres, terremotos, terrorismo), eventos crónicos estresantes, depresión, ansiedad en general y la específica del embarazo, percepción de seguridad, de discriminación y pobre apoyo social, son ejemplos de estos¹¹⁻¹⁸. Estos mismos hallazgos se ven en grupos étnicos diferentes^{14,19-26}. Basándose en esto, los investigadores y expertos en salud pública están cada vez más interesados en poner de relieve la necesidad de investigación en esta área y la integración a la práctica clínica de todos estos procesos biopsicosociales¹¹. La pregunta de la contribución del estrés al nacimiento pretérmino es un reto, pero la evidencia dada hasta ahora respalda esta hipótesis. Sin embargo, teniendo en cuenta que nuestra población tiene diferencias de contexto e individuales respecto al lugar de donde son originarias la mayoría de las investigaciones, son necesarios estudios en nuestro medio que permitan evaluar el estrés materno, por lo que se planteó la presente investigación con el objetivo de determinar la relación entre el estrés durante el embarazo y el nacimiento pretérmino espontáneo.

Métodos

Mediante un estudio de casos y controles, se buscó determinar la relación entre el estrés durante el embarazo y el nacimiento pretérmino espontáneo. Se definió como caso a madres con parto pretérmino espontáneo y producto único vivo; se excluyó a las madres con parto pretérmino indicado o secundario, malformaciones congénitas, embarazo múltiple, nacido muerto y no aceptado de la madre para el estudio. Como control se incluyó a púerperas de menos de 48 h, con

neonato único vivo a término y sin malformaciones congénitas. La edad gestacional se obtuvo de la ecografía del primer trimestre y/o por el examen clínico realizado por el pediatra, primando el estudio ecográfico. Para el tamaño de muestra, se tuvo en cuenta un alfa de Cronbach = 0,05, $\beta = 0,20$, tasa de exposición en los controles al estrés del 10,6% y una *odds ratio* (OR) correspondiente al incremento mínimo de la OR de interés de 2,5, con base en estudios previos^{11,27}. Para mejorar la potencia se tomó una relación de 3 controles por caso, con lo que se obtuvo un tamaño muestral de 90 casos y 270 controles. La medición del estrés se realizó con la escala de reajuste social de Holmes et al²⁸, escala validada al español^{29,30}. Se tomó como ausencia de exposición al estrés cuando la puntuación de la escala fuera < 150 y como exposición positiva la ≥ 150 , con la que, según los autores, la incidencia de alguna enfermedad se incrementa un 30-50%³¹⁻³³. Se tomaron también variables sociales (zona de residencia, estado civil, nivel educativo, raza, ocupación, aseguramiento, estrato, ingresos del hogar, percepción de inseguridad y de discriminación, atención preconcepcional, planificación familiar, atención prenatal adecuada —número de controles ≥ 4 e inicio del control en el primer trimestre— y asistencia a curso psicoprofiláctico), psicológicas (consumo de alcohol, cigarrillos y psicoactivos, estrategias de afrontamiento a través del cuestionario *Cope brief-28*³⁴⁻³⁷, apoyo social por medio del cuestionario MOS³⁸⁻⁴² y planeación del embarazo) y biológicas (edad, fórmula obstétrica, peso preconcepcional y antecedente de parto pretérmino). Antes de iniciarse el estudio, se capacitó a los encuestadores, y una vez se identificó al caso y los controles, se explicó el objetivo y los procedimientos de la investigación; si las madres aceptaban participar, se les aplicaron las escalas y los cuestionarios respectivos, se realizó control de calidad de los datos, se elaboró una base de datos y el análisis de la información se hizo con el programa Stata versión 10.0.

Plan de análisis

Las variables de interés se analizaron individualmente desde el punto de vista exploratorio para mirar la normalidad de su distribución; se identificaron valores extremos y perdidos que pudieran incidir en el resultado, se describió la población, se compararon las distribuciones de las características de interés entre los casos y los controles usando la prueba de la χ^2 y la exacta de Fisher según correspondiera; para las variables continuas con distribución normal se utilizó la prueba de la t de Student, previo análisis de varianza; para variables con distribución no normal, se utilizó la U de Mann-Whitney, previa aplicación de test de normalidad de Shapiro-Wilk. Se determinó la fuerza de la asociación (OR) y sus intervalos de confianza del 95% (IC95%), entre la variable dependiente y las independientes (análisis bivariable), con lo que se generaron tablas de contingencia de las posibles variables explicativas. Con base en los hallazgos del bivariable, se generaron modelos multivariables por medio de regresión logística: biológico, psicológico y social, y a partir de estos, uno final. Para seleccionar las variables incluidas en cada uno de los modelos y en el final, se tomaron en cuenta criterios teóricos y estadísticos. Para ello se empleó el procedimiento *stepwise* con una probabilidad de entrada de 0,2 y de salida de 0,15; se generó

el área bajo la curva para el modelo final, se evaluó la colinealidad y finalmente se realizó diagnóstico del modelo final con el estadístico de Hosmer-Lemeshow (HL). Las variables continuas fueron categorizadas para introducirlas en los diferentes modelos.

El presente estudio está regido por normas bioéticas internacionales vigentes, como el código de Núremberg, la declaración de Helsinki y el reporte Belmont; igualmente, las normas del Código Civil Colombiano, en su artículo 1502, la ley 23 del 1981, decreto 3380 de 1981 y la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, las pacientes que aceptaron participar de manera voluntaria en el estudio firmaron el consentimiento informado, y se obtuvo el aval ético del Hospital Universitario San José de Popayán y de la Universidad del Valle para su realización.

Resultados

Este estudio se llevó a cabo de marzo a noviembre de 2013; no se presentaron rechazos ni pérdidas. La edad promedio era 26 años, el 58,61% se identificó como de raza mestiza; el 20,83%, de raza indígena, y un menor porcentaje, de razas blanca y negra; el 55,5% procede de área urbana; la mayoría (82,5%) pertenece a estratos bajos; el 63,3% pertenece al régimen subsidiado; el 58,3% son amas de casa y en promedio tienen 9 años de escolaridad. En el 37,5% de la población se encontró exposición al estrés. Las enfermedades más frecuentes de los controles fueron: trastornos hipertensivos, diabetes gestacional, gran multiparidad, cesáreas previas y colagenopatías, entre otras. En la [tabla 1](#) se describen las características generales de la población según sea caso o control. Destaca que el antecedente de parto pretérmino fue más frecuente en los casos (el 20,83 frente al 7,98%). Respecto a la dimensión psicológica, ambos grupos manifestaron baja frecuencia de conductas de riesgo. Los casos reportaron más exposición al estrés (el 54,44 frente al 31,86%). Las estrategias de afrontamiento fueron similares en ambos grupos; el grupo control manifestó tener mejor apoyo social y planeó más frecuente el embarazo. Respecto a lo social, variables como el control prenatal, la planificación familiar, la consulta preconcepcional y el curso psicoprofiláctico se catalogaron como adecuadas con mayor frecuencia en los controles. No hubo diferencias respecto a raza. Tener pareja estable fue más frecuente en los controles (el 83,33 frente al 63,33%). Pertenecer a régimen subsidiado, residencia rural, estrato socioeconómico bajo e ingresos bajos fueron más frecuentes en el grupo de casos.

En la [tabla 2](#) se muestran las OR brutas de las posibles variables explicativas. Al ser brutas (no ajustadas) pueden estar permeadas por potenciales variables de confusión. Se encontró OR significantes en: antecedentes de parto pretérmino (OR = 3,03; IC95%, 1,09-8,11), actual embarazo no planeado (OR = 2,66; IC95%, 1,47-5,01), estrés durante el embarazo (OR = 2,55; IC95%, 1,52-4,28), apoyo social instrumental no adecuado (OR = 2,36; IC95%, 1,01-5,35), apoyo social afectivo no adecuado (OR = 7,38; IC95%, 1,98-33,47), control prenatal no adecuado (OR = 2,71; IC95%, 1,61-4,57), zona de residencia rural (OR = 1,93; IC95%, 1,15-3,22), unión no estable (OR = 2,89; IC95%, 1,62-5,10), pertenecer al régimen subsidiado (OR = 1,83; IC95%, 1,05-3,25) y el grupo de edad < 18 años mostró tendencia a la significación estadística (OR = 1,88; IC95%,

Tabla 1 – Características biológicas, psicológicas y sociales de la población en estudio

| Características | Parto pretérmino espontáneo (casos) (n = 90) | Parto a término (controles) (n = 270) |
|---|--|---------------------------------------|
| Edad (años) | 24,66 ± 7,70 | 26,44 ± 6,86 |
| Gravídeces | | |
| Nuligestante | 42 (46,67) | 108 (40,00) |
| 2 a 3 embarazos | 42 (46,67) | 145 (53,70) |
| Más de 4 embarazos | 6 (6,66) | 17 (6,30) |
| Antecedente de parto pretérmino* | 10 (20,83) | 13 (7,98) |
| Infección urinaria en este embarazo | 20 (22,22) | 63 (23,33) |
| Vaginosis en este embarazo | 16 (17,78) | 41 (15,19) |
| Peso preconcepcional (kg) | 55,33 ± 0,90 | 57,78 ± 0,63 |
| Consumo de alcohol | 2 (2,22) | 8 (2,96) |
| Consumo de cigarrillos | 1 (1,11) | 1 (0,37) |
| Exposición pasiva al cigarrillo | 13 (14,44) | 32 (11,85) |
| Otras sustancias psicoactivas | 1 (1,11) | 1 (0,37) |
| Estrés alto durante el embarazo | 49 (54,44) | 86 (31,86) |
| Estrategias de afrontamiento | 37 | 38 |
| Apoyo social estructural (cuantitativo) | 4 | 4 |
| Apoyo social-emocional adecuado | 75 (83,33) | 243 (90,00) |
| Apoyo social-instrumental adecuado | 77 (85,56) | 252 (93,33) |
| Apoyo social-interacción social adecuado | 82 (91,11) | 260 (96,30) |
| Apoyo social-afectivo adecuado | 81 (90,00) | 266 (98,52) |
| Planeación y búsqueda del embarazo | 18 (20,00) | 108 (40,00) |
| Percepción de inseguridad | 16 (17,78) | 40 (14,81) |
| Percepción de discriminación | 13 (14,44) | 37 (13,70) |
| Uso de planificación familiar antes de esta gestación | 71 (78,89) | 189 (70,00) |
| Atención preconcepcional | 13 (14,44) | 64 (23,70) |
| Control prenatal adecuado | 44 (48,89) | 195 (72,22) |
| Asistir a curso psicoprofiláctico | 13 (14,44) | 64 (23,70) |
| Raza | | |
| Blanca | 6 (6,67) | 39 (14,44) |
| Mestiza | 54 (60,00) | 157 (58,15) |
| Indígena | 21 (23,33) | 54 (20,00) |
| Negra | 9 (10,00) | 20 (7,41) |
| Nivel educativo (años) | 9,5 ± 4,23 | 10,1 ± 4,04 |
| Zona de residencia | | |
| Urbana | 39 (43,33) | 161 (59,63) |
| Rural | 51 (56,67) | 109 (40,37) |
| Con pareja estable | 57 (63,33) | 225 (83,33) |
| Ocupación | | |
| Amas de casa | 52 (57,78) | 159 (58,89) |
| Empleadas | 13 (14,44) | 53 (19,63) |
| Estudiantes | 22 (24,45) | 45 (16,67) |
| Trabajo independiente | 3 (3,33) | 13 (4,81) |
| Aseguramiento | | |
| Contributivo | 24 (26,67) | 108 (40,00) |
| Subsidiado | 66 (73,33) | 162 (60,00) |
| Estrato socioeconómico | | |
| Bajo | 77 (85,56) | 220 (81,48) |
| Medio | 13 (14,44) | 50 (18,52) |
| Ingresos del hogar | | |
| < 1 SMLV | 54 (60,00) | 133 (49,26) |
| ≥ 1 SMLV | 36 (40,00) | 137 (50,74) |

SMLV: salario mínimo legal vigente en 2013.

* Solo se toma a las gestantes que han tenido algún embarazo previo. Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana. Fuente: datos propios.

0,98-3,51). Las demás variables de este análisis no resultaron significativas.

En la **tabla 3** se muestran los modelos desarrollados con sus respectivas OR ajustadas (ORa). Se encontró que en el biológico

el antecedente de parto pretérmino sigue siendo significativo (ORa = 1,33; IC95%, 1,16-7,16; p < 0,05), al igual que el estrés en el psicológico (ORa = 2,61; IC95%, 1,61-4,48; p < 0,05), la dimensión afectiva (ORa = 6,70; IC95%, 1,72-26,05; p < 0,05)

Tabla 2 – Tabla de contingencias de posibles variables explicativas del parto pretérmino espontáneo

| Posibles variables explicativas | Parto pretérmino (casos) (n = 90) | Parto a término (controles) (n = 270) | OR (IC95%) | p |
|--|-----------------------------------|---------------------------------------|-------------------|--------|
| <i>Antecedente de parto pretérmino^a</i> | | | | |
| Sí | 10 (20,83) | 13 (7,98) | 3,03 (1,09-8,11) | 0,01 |
| No (ref.) | 38 (79,17) | 150 (92,02) | | |
| <i>Edad</i> | | | | |
| ≤ 18 años | 23 (25,56) | 42 (15,56) | 1,88 (0,98-3,51) | 0,03 |
| 19-34 años (ref.) | 55 (61,11) | 189 (70,00) | | |
| ≥ 35 años | 12 (13,33) | 39 (14,44) | 1,05 (0,47-2,23) | 0,87 |
| <i>Peso preconcepcional</i> | | | | |
| ≤ 45 kg | 12 (13,33) | 26 (9,63) | 1,44 (0,63-3,12) | 0,32 |
| > 45 kg (ref.) | 78 (86,67) | 244 (90,37) | | |
| <i>Raza</i> | | | | |
| Negra-indígena | 30 (33,33) | 74 (27,40) | 1,32 (0,76-2,27) | 0,28 |
| Mestiza-blanca (ref.) | 60 (66,67) | 196 (72,60) | | |
| <i>Exposición pasiva al humo de cigarrillo</i> | | | | |
| Sí | 13 (14,44) | 32 (11,85) | 1,25 (0,57-2,60) | 0,51 |
| No (ref.) | 77 (85,56) | 238 (88,15) | | |
| <i>Percepción de discriminación</i> | | | | |
| Sí | 13 (14,44) | 37 (13,70) | 1,06 (0,49-2,17) | 0,86 |
| No (ref.) | 77 (85,56) | 233 (86,30) | | |
| <i>Percepción de inseguridad</i> | | | | |
| Sí | 16 (17,78) | 40 (14,81) | 1,24 (0,61-2,42) | 0,50 |
| No (ref.) | 74 (82,22) | 230 (85,19) | | |
| <i>Planeación y búsqueda del embarazo</i> | | | | |
| No planearon | 72 (80,00) | 162 (60,00) | 2,66 (1,47-5,01) | < 0,01 |
| Sí planearon (ref.) | 18 (20,00) | 108 (40,00) | | |
| <i>Estrés durante el embarazo</i> | | | | |
| Alto | 49 (54,44) | 86 (31,85) | 2,55 (1,52-4,28) | < 0,01 |
| Sin estrés o bajo (ref.) | 41 (45,56) | 184 (68,15) | | |
| <i>Apoyo social emocional</i> | | | | |
| No adecuado | 15 (16,67) | 27 (10,00) | 1,80 (0,84-3,71) | 0,08 |
| Adecuado (ref.) | 75 (83,33) | 243 (90,00) | | |
| <i>Apoyo social instrumental</i> | | | | |
| No adecuado | 13 (14,44) | 18 (6,67) | 2,36 (1,01-5,35) | 0,02 |
| Adecuado (ref.) | 77 (85,56) | 252 (93,33) | | |
| <i>Apoyo interacción social</i> | | | | |
| No adecuado | 8 (8,89) | 10 (3,70) | 2,53 (0,83-7,38) | 0,05 |
| Adecuado (ref.) | 82 (91,11) | 260 (96,30) | | |
| <i>Apoyo social afectivo</i> | | | | |
| No adecuado | 9 (10,00) | 4 (1,48) | 7,38 (1,98-33,47) | < 0,01 |
| Adecuado (ref.) | 81 (90,00) | 266 (98,52) | | |
| <i>Atención preconcepcional</i> | | | | |
| Sin atención | 77 (85,56) | 206 (76,30) | 1,84 (0,93-3,84) | 0,06 |
| Con atención (ref.) | 13 (14,44) | 64 (23,70) | | |
| <i>Control prenatal</i> | | | | |
| No adecuado | 46 (51,11) | 75 (27,78) | 2,71 (1,61-4,57) | < 0,01 |
| Adecuado (ref.) | 44 (48,89) | 195 (72,22) | | |
| <i>Curso psicoprofiláctico</i> | | | | |
| Sin curso | 77 (85,56) | 206 (76,30) | 1,84 (0,93-3,84) | 0,06 |
| Con curso (ref.) | 13 (14,44) | 64 (23,70) | | |
| <i>Zona de residencia</i> | | | | |
| Rural | 51 (56,67) | 109 (40,37) | 1,93 (1,15-3,22) | < 0,01 |
| Urbana (ref.) | 39 (43,33) | 161 (59,63) | | |
| <i>Pareja estable</i> | | | | |
| No | 33 (36,67) | 45 (16,67) | 2,89 (1,62-5,10) | < 0,01 |
| Sí (ref.) | 57 (63,33) | 225 (83,33) | | |

Tabla 2 (Continuación)

| Posibles variables explicativas | Parto pretérmino (casos) (n = 90) | Parto a término (controles) (n = 270) | OR (IC95%) | p |
|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|------------------|------|
| Aseguramiento | | | | |
| Subsidiado | 66 (73,33) | 162 (60,00) | 1,83 (1,05-3,25) | 0,02 |
| Contributivo (ref.) | 24 (26,67) | 108 (40,00) | | |
| Nivel educativo | | | | |
| < 9 años | 31 (34,44) | 82 (30,37) | 1,20 (0,69-2,05) | 0,47 |
| ≥ 9 años (ref.) | 59 (65,56) | 188 (69,63) | | |
| Ingresos del hogar | | | | |
| < 1 SMLV | 54 (60,00) | 133 (49,26) | 1,54 (0,92-2,59) | 0,07 |
| > 1 SMLV (ref.) | 36 (40,00) | 137 (50,74) | | |

IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio; SMLV: salario mínimo legal vigente en 2013.

*Solo se toma a las gestantes que han tenido algún embarazo previo. Los valores expresan n (%). Fuente: datos propios.

y el embarazo actual no planeado (ORa = 2,51; IC95%, 1,38-4,54; $p < 0,05$). Finalmente, en el tres se encontró que tener un control prenatal no adecuado (ORa = 2,01; IC95%, 1,18-3,44; $p < 0,05$) y no tener pareja estable (ORa = 2,41; IC95%, 1,36-4,26; $p < 0,05$) aumentan la oportunidad de parto prematuro espontáneo.

En la tabla 4 se muestra el modelo final. El estrés continúa siendo significativo después de ajustar por las otras variables de los diferentes modelos (OR = 2,91; IC95%, 1,67-5,08; $p < 0,05$), y lo mismo sucede con el embarazo no planeado, el apoyo social afectivo no adecuado, la residencia rural y el control prenatal no adecuado. El antecedente de parto pretérmino mostró un intervalo de confianza próximo a la significación

estadística (OR = 1,05; IC95%, 0,98-1,11; $p = 0,10$); el estado civil, que en el social fue significativo, no lo fue al entrar al final. En la evaluación del modelo, se encontró con el estadístico dfe HL $\chi^2 = 6,66$ (gl, 8; $p = 0,57$), con lo que se concluye que el modelo tiene buen ajuste; el área bajo la curva del modelo final fue 0,75, con una sensibilidad del 28,89% y especificidad del 95,19%; el modelo final clasifica correctamente el 78,61% de los casos. No se encontró colinealidad.

Discusión

El objetivo de este estudio es determinar si existe relación entre el estrés durante el embarazo y el nacimiento pretérmino espontáneo, lo cual se ha demostrado. El estrés siguió siendo significativo después de ajustar por las diferentes variables tanto en el modelo psicológico como en el final. Además se encontró que el antecedente de parto pretérmino y el control prenatal no adecuado son factores de riesgo, como se ha evaluado y referido en la literatura científica mundial⁷. También el pobre apoyo social, en especial el factor afectivo, y el embarazo no planeado son componentes esenciales en el presente modelo. En el modelo final hay una variable que pierde significación (estado civil), por lo que se tomó la decisión de realizar un modelo que no la incluyera, y para observar su comportamiento se lo comparó con el modelo final por medio del *likelihood-ratio test*, y se encontró $p > 0,10$, lo que

Tabla 3 – Modelos del parto pretérmino espontáneo

| | OR | ORa (IC95%) | p |
|-------------------------------|------|-------------------|--------|
| Modelo 1, biológico | | | |
| Historia de parto pre término | 3,03 | 1,33 (1,16-7,16) | 0,02 |
| ≤ 18 años | 1,88 | 1,74 (0,46-6,62) | 0,41 |
| ≥ 35 años | 1,05 | 1,12 (0,52-2,43) | 0,75 |
| Modelo 2, psicológico | | | |
| Estrés alto durante gestación | 2,55 | 2,69 (1,61-4,48) | < 0,01 |
| Sin apoyo emocional | 1,80 | 1,03 (0,40-2,62) | 0,94 |
| Sin apoyo instrumental | 2,36 | 1,25 (0,42-3,72) | 0,67 |
| Sin apoyo social | 2,53 | 1,07 (0,31-3,67) | 0,91 |
| Sin apoyo afectivo | 7,38 | 6,70 (1,72-26,05) | < 0,01 |
| Embarazo no planeado | 2,66 | 2,51 (1,38-4,54) | < 0,01 |
| Modelo 3, social | | | |
| Control prenatal no adecuado | 2,71 | 2,01 (1,18-3,44) | 0,01 |
| Sin atención preconcepcional | 1,84 | 1,23 (0,61-2,48) | 0,50 |
| Sin curso psicoprofiláctico | 1,84 | 1,61 (0,81-3,19) | 0,17 |
| Zona residencia rural | 1,93 | 1,60 (0,90-2,84) | 0,10 |
| Pareja no estable | 2,89 | 2,41 (1,36-4,26) | < 0,01 |
| Aseguramiento subsidiado | 1,83 | 0,96 (0,50-1,85) | 0,91 |
| Ingresos del hogar < 1 SMLV | 1,54 | 1,07 (0,60-1,89) | 0,81 |

IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio; ORa: OR ajustada; SMLV: salario mínimo legal vigente en 2013.

* Modelo 1, biológico: historia de parto pretérmino, edad; modelo 2, psicológico: estrés, apoyo emocional, apoyo instrumental, apoyo social, apoyo afectivo, planeación del embarazo; modelo 3, social: control prenatal, atención preconcepcional, curso psicoprofiláctico, zona de residencia, estado civil, aseguramiento, ingresos del hogar. Fuente: datos propios.

Tabla 4 – Modelo final biopsicosocial del parto pretérmino espontáneo

| | ORa (IC95%) | p |
|----------------------------------|-------------------|--------|
| Estrés alto en la gestación | 2,91 (1,67-5,08) | < 0,01 |
| Embarazo no planeado | 1,94 (1,03-3,66) | 0,04 |
| Sin apoyo afectivo | 8,39 (2,27-31,03) | < 0,01 |
| Antecedentes de parto pretérmino | 1,05 (0,98-1,11) | 0,10 |
| Control prenatal no adecuado | 1,78 (1,03-3,09) | 0,04 |
| Zona residencia rural | 2,11 (1,22-3,67) | 0,01 |
| Pareja no estable | 1,59 (0,87-2,92) | 0,12 |

IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio ajustada. Modelo final: estrés, embarazo no planeado, apoyo afectivo, antecedentes de parto pretérmino, control prenatal, zona de residencia, estado civil. Fuente: datos propios.

implicaría que desde el criterio estadístico esta variable no aportaría al modelo; sin embargo, teniendo en cuenta que en su respectiva dimensión es estadísticamente significativo y que desde lo teórico se considera que esta variable aportaría al modelo explicativo multifactorial, se decidió dejarla en el modelo final. Los resultados de esta investigación concuerdan con los de otros estudios: en uno de tipo cohorte prospectiva, publicado en 2001, se desarrollaron diferentes modelos, y en uno se incluyó el apoyo social y los eventos de vida con impacto negativo, y se encontró $RR = 2,3$ (IC95%, 1,4-3,7)⁴³; en la misma dirección, uno de cohorte poblacional hecho en Dinamarca encontró que los eventos de vida graves antes de la gestación incrementan el riesgo de parto pretérmino ($RR = 1,16$; IC95%, 1,08-1,23)¹⁵; otro de casos y controles en Canadá también llegó a conclusiones similares⁴⁴. Estudios más recientes, como el sueco de base poblacional con más 2,6 millones de gestantes, han encontrado que el estrés durante los meses 5 y 6 de gestación incrementan el riesgo para parto pretérmino ($OR = 1,24$; IC99%, 1,08-1,42)⁴⁵. Otro de cohorte llevado a cabo en China en 2008 evidenció, ajustando por ingresos, apoyo social, edad de la madre y escolaridad, que hubo incremento de parto pretérmino entre las mujeres con altos niveles de estrés durante el primer trimestre (RR ajustado = 2,4; IC95%, 1,13-5,09) y en el segundo (RR ajustado = 2,86; IC95%, 1,26-6,47). Se llega a la conclusión de que los eventos de vida graves, especialmente en el primer trimestre, son importantes en el incremento de los partos pretérmino y el bajo peso al nacer¹¹. De modo similar, en su estudio sobre estrés percibido y ansiedad en el embarazo, Glynn concluye, después de ajustar por otros confusores, que existe un riesgo elevado de parto pretérmino espontáneo para las gestantes con estrés alto o ansiedad durante el embarazo; además, se confirma la posibilidad de que la declinación del estrés durante la gestación pueda ayudar a proteger a las gestantes de sus efectos⁴⁶. Otro estudio en Carolina del Sur, cuyo objetivo era evaluar el efecto del estrés en el bajo peso al nacer y el parto pretérmino y las variaciones a través de su contexto de residencia, encontró que el estrés materno era significativo asociado con el incremento de riesgo de bajo peso al nacer y parto pretérmino. Además, en los modelos de interacción encontraron que la relación entre parto pretérmino y bajo peso al nacer se modificaba con el contexto, con mayor riesgo para las gestantes en mayor desventaja social⁴⁷. Otro hallazgo de la investigación es que no planear un embarazo aumenta la probabilidad de parto pretérmino espontáneo, lo que concuerda con los resultados de una revisión sistemática de 2011 cuyo objetivo era la revisión de estudios sobre el riesgo de parto pretérmino y bajo peso al nacer asociados con el embarazo no intencionado. Los autores encontraron un significativo incremento de la probabilidad de parto pretérmino y embarazo no buscado ($OR = 1,5$; IC95%, 1,41-1,61)⁴⁸. Investigadores de Quebec realizaron un estudio de cohorte prospectiva con seis cuestionarios autoaplicables validados, en dos momentos de la gestación —10 y 20 semanas y 25 y 30 semanas—; se evidenció un promedio de estrés percibido más alto a las 10 y 20 semanas entre las gestantes que se complicaron con parto pretérmino al compararlas con las a término ($34,4 \pm 11,5$ frente a $29,3 \pm 10,3$; $p < 0,05$)⁴⁹. Nuestros hallazgos son diferentes que los de otros estudios; en uno que investigó los diferentes estresores durante el embarazo, solo se encontró que la ansiedad sí aumenta el riesgo de parto

pretérmino, pero no el estrés agudo o crónico⁵⁰. Un estudio de cohorte en Sri Lanka tampoco evidenció esta relación⁵¹. En definitiva, la mayoría de los estudios respaldan la hipótesis sobre esta relación y se considera que el presente estudio puede entrar a formar parte del cuerpo del conocimiento que está a favor de esta; además, es de anotar que se apoya en la plausibilidad biológica.

Finalmente, se puede decir que, según el modelo biopsicosocial, es posible pensar que las condiciones sociales y psicológicas facilitan la casada «neuroinmunoendocrina»⁵² y explicaría que las poblaciones más vulnerables en los aspectos social y psicológico tengan mayor incidencia de parto pretérmino espontáneo como una expresión del desequilibrio de estos factores⁵³.

El presente estudio tiene como fortalezas que se cumplió el tamaño de la muestra, no se presentaron pérdidas ni rechazos, las escalas y los cuestionarios que se utilizaron están validados al español con buenas propiedades psicométricas y la medición de la exposición se realizó de modo similar en ambos grupos. Por otra parte, uno de los sesgos que pudo haberse presentado es el de memoria. Teniéndolo en cuenta, se escogió como controles a pacientes de base hospitalaria de gestante de alto riesgo y no se les reveló la hipótesis evaluada que consiste en recordar una exposición más o menos en búsqueda de explicar por qué se presentó el evento o un recuerdo inexacto de la exposición pasada, lo que lleva a un recuerdo diferencial entre casos y controles ya que, al ser los controles de gestantes de alto riesgo, se asume que ambos grupos tendrán similitud en esta búsqueda, y si se produjese, generaría una mala clasificación no diferencial que llevaría la OR hacia un valor nulo, es decir, subestimación de la asociación. En lo referente al diagnóstico de edad gestacional, se hizo de manera clara a partir de la ecografía temprana o, de no haberla, con el examen clínico hecho por el pediatra (Capurro), con lo que se controlaba el sesgo de identificación de desenlace, respecto al del entrevistador. Aunque no fue posible enmascarar la condición de caso o de control, se implementaron procedimientos para minimizar la probabilidad de que ocurriera: entrenamiento de los entrevistadores, monitorización de actividades de recolección de datos y estandarización de protocolos. Respecto a las limitaciones, cabe la probabilidad de un sesgo de selección, ya que la mayor parte de la población es de estratos bajos, por lo que tiene mayor riesgo de estar expuestos al estrés por esta condición; sin embargo, las dos poblaciones respecto a esta variable son comparables y desde un principio se las seleccionó de poblaciones de referencia definidas. Otra es que, a pesar de que la escala empleada considera algunos aspectos laborales, no toma en cuenta otros, como el trabajo por turnos nocturnos, la permanencia en un sola posición más de 3 h, la insatisfacción laboral y la exigencia física, que en algunos estudios muestran asociación con parto pretérmino^{54,55}, lo cual limita la generalización de nuestros hallazgos a estos grupos. Sin embargo, solo el 18% de nuestra población estaba empleada, la mayoría son amas de casa y los grupos son comparables respecto a esta variable. Con respecto al sesgo de lo socialmente deseable, puede haberlo, pero se debe tener en cuenta que la población de estudio presenta características sociales y demográficas similares, de ahí que compartan patrones culturales y de crianza.

Para poner en contexto los alcances de este estudio, se debe enfatizar que la prematuridad es un problema de salud pública, por lo que todos los esfuerzos que se realicen para comprenderlo están justificados, sus implicaciones no son solo de índole económico, sino que también tienen un gran costo social⁸, de ahí que las intervenciones en los factores psicopatológicos que al parecer tienen un papel como factores de riesgo de parto pretérmino podrían generar un gran impacto. Finalmente, se puede concluir que los hallazgos respaldan la hipótesis de que el estrés durante la gestación está relacionado con parto pretérmino espontáneo y de su multicausalidad; como vemos, todas las variables incluidas en el modelo final son susceptibles de intervención por medio de estrategias planeadas; con la participación de diferentes sectores y disciplinas, se podría generar impacto, de ahí que sea prioritario definir grupos de riesgo de parto pretérmino—según los resultados de este estudio, las mujeres con mayor estrés, procedentes de zona rural, con embarazo no planeado, con bajo apoyo social afectivo y sin pareja estable—, e incluirlos en las guías de atención prenatal.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Hospital Universitario San José, el Departamento de Ginecología y Obstetricia, la Escuela de Salud Pública de la Universidad del Valle y a las madres y sus hijos que participaron en este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med.* 2008;359:262-73.
2. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med.* 2005;352:9-19.
3. Hille ET, Den Ouden AL, Saigal S, Wolke D, Lambert M, Agnes W, et al. Behavioural problems in children who weigh 1000 g or less at birth in four countries. *Lancet.* 2001;357:1641-3.
4. Strauss RS. Adult functional outcome of those born small for gestational age. *JAMA.* 2000;283:625-32.
5. Barker DJP, Forsen T, Uutela A, Osmond C, Eriksson JG. Size and birth and resilience to effects of poor living conditions in adult life: longitudinal study. *BMJ.* 2001;323:1273-6.
6. Flood K, Malone FD. Prevention of preterm birth. *Semin Fetal & Neonatal Med.* 2012;17:e58-63.
7. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born too soon: the global action report on preterm birth. Geneva: World Health Organization; 2012.
8. Steer P. The epidemiology of preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol.* 2005;112 Suppl: 1-3.
9. Arango M, Aroca A, Caicedo C, Castaño R, Castaño J, Cifuentes V, et al. Factores de riesgo para parto pretermino en el departamento de caldas entre el 2003 al 2006. *Arch Med.* 2008;8.
10. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet.* 2008;371:261-9.
11. Zhu P, Tao F, Hao J, Sun Y, Jiang X. Prenatal life events stress: implications for preterm birth and infant birthweight. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203, 34.e1-e8.
12. Orr ST, Reiter JP, Blazer DG, James SA. Maternal prenatal pregnancy-related anxiety and spontaneous preterm birth in Baltimore, Maryland. *Psychosom Med.* 2007;69:566-70.
13. Rondo PH, Ferreira RF, Nogueira F, Ribeiro MC, Lobert H, Artes R. Maternal psychological stress and distress as predictors of low birth weight, prematurity and intrauterine growth retardation. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57:266-72.
14. Lobel M, Dunkel-Schetter C, Scrimshaw SCM. Prenatal maternal stress and prematurity: a prospective study of socioeconomically disadvantaged women. *Health Psych.* 1992;11:32-40.
15. Khashan AS, McNamee R, Abel KM, Mortensen PB, Kenny LC, Pedersen MG, et al. Rates of preterm birth following antenatal maternal exposure to severe life events: a population-based cohort study. *Hum Reprod.* 2009;24:429-37.
16. Khashan AS, McNamee R, Abel KM, Pedersen MG, Webb RT, Kenny LC, et al. Reduced infant birthweight consequent upon maternal exposure to severe life events. *Psychosom Med.* 2008;70:688-94.
17. Dunkel Schetter C. Psychological science on pregnancy: stress processes, biopsychosocial models, and emerging research issues. *Annu Rev Psychol.* 2011;62:531-58.
18. Xiong X, Harville FW, Mattison DR, Elkin-Hirsch K, Pridjian G, Buekens P. Exposure to Hurricane Katrina, posttraumatic stress disorder and birth outcomes. *Am J Med Sci.* 2008;336:111-5.
19. Ibanez G, Charles MA, Forhan A. et al.; the EDEN Mother-Child Cohort Study Group. Depression and anxiety in women during pregnancy and neonatal outcome: Data from the EDEN mother-child cohort. *Early Hum Dev.* 2012;88:643-9.
20. Mancuso RA, Dunkel-Schetter C, Rini C, Roesch SC, Hobel CJ. Maternal prenatal anxiety and corticotrophin-releasing hormone associated with timing of delivery. *Psychosom Med.* 2004;66:762-9.
21. Hedegaard M, Henriksen TB, Secher NJ, Hatch M, Sabroe S. Do stressful life events affect duration of gestation and risk of preterm delivery. *Am J Epidemiol.* 1996;7:339-45.
22. Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med.* 2010;362:529-35.
23. Culhane JF, Rauh V, McCollum KF, Elo IT, Hogan V. Exposure to chronic stress and ethnic differences in rates of bacterial vaginosis among pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:1272-6.

24. Herrera J, Alvarado J, Martinez J. The psychosocial environment and the cellular immunity in the pregnant patient. *Stress Med.* 1988;4:49-56.
25. Rini CK, Dunkel-Schetter C, Wadhwa PD, Sandman CA. Psychological adaptation and birth outcomes: the role of personal resources, stress, and sociocultural context in pregnancy. *Health Psych.* 1999;18:333-45.
26. Menon R, Dunlop Kramer MR, Fortunato SJ, Hogue CJ. An overview of racial disparities in preterm birth rates: caused by infection or inflammatory response. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90:1325-31.
27. Pearce BD1, Grove J, Bonney EA, Bliwise N, Dudley DJ, Schendel DE, et al. Interrelationship of cytokines, hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones, and psychosocial variables in the prediction of preterm birth. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;70:40-6.
28. Holmes TH, Rahe RH. The social readjustment rating scale. *J Psychosom Res.* 1967;11:213-8.
29. Buner C, Acuña L, Gallardo L, Atri R, Hernández A, Rodríguez W, et al. La Escala de Reajuste Social (SRRS) de Holmes y Rahe en México. *Rev Latinoam Psicol.* 1994;26:253-69.
30. Acuña L. Gravedad de eventos vitales estresantes en función de la ocupación, estado civil y nivel de escolaridad de personas adultas. *Interam J Psychol.* 2012;46:283-96.
31. Bertel De la Hoz AM. Riesgo a enfermar y sobrecarga del cuidador principal del anciano dependiente. *Rev Ciencias Biomed.* 2012;3:77-85.
32. Reyes C, Hincapié M, Herrera Moyano P. Factores de estrés y apoyo psicosocial en pacientes con infarto agudo de miocardio. Cali, 2001-2002. *Colomb Med.* 2004;35:199-224.
33. Campo J, Reyes J, Ortiz C, Quintero L, Herrera J. Niveles de la presión arterial y de estrés psicosocial en estudiantes de la Facultad de Salud, Universidad del Valle. Cali, Colombia, 2003-2004. *Colomb Med.* 2006;37 Supl 1:21-5.
34. Morán C, Landero R, González MT. COPE-28: un análisis psicométrico de la versión en español del Brief COPE. *Universitas Psychologica.* 2010;9:543-52.
35. Vargas-Manzanares SP, Herrera-Olaya GP, Rodríguez-García L, Sepulveda-Carrillo G. Confiabilidad del cuestionario Brief COPE Inventory en versión en español para evaluar estrategias de afrontamiento en pacientes con cáncer de seno. *Investigación en Enfermería: Imagen y Desarrollo.* 2010;12:7-24.
36. Sebastián Urquijo, Alicia Monchietti y Deisy Krzemien anales de psicología 2008, vol. 24, n° 2 (diciembre), 299-311.
37. Krsemien D. Estilos de personalidad y afrontamiento situacional frente al envejecimiento en la mujer. *Interam J Psychol.* 2015;41:139-50.
38. Sherbourne CD, Stewart AL. The MOS Social Support Survey. *Soc Sci Med.* 1991;32:705-14.
39. Berkman IF, Syme SL. Social networks, host resistance and mortality: A nine year follow-up study of Alameda County residents. *Am J Epidemiol.* 1979;109:186-204.
40. Williams AW, Ware JE Jr, Donald CA. A model of mental health, life events and social supports applicable to general populations. *J Hlth Soc Behav.* 1981;22:324-36.
41. Sherbourne CD. Social functioning: social activity limitations measure. En: Stewart AL, Ware JE Jr, editores. *Measuring functioning and well-being: the Medical Outcomes Study approach.* Durham: Duke University Press; 1992.
42. López FM, Cuenca M, Viciano D, Rodríguez MI, Martín EM, Acosta M, et al. Evaluación psicosocial de los ancianos de una zona básica de salud. *Semergen.* 2000;26:387-92.
43. Dole N, Savitz DA, Hertz-Picciotto I, Siega-Riz AM, McMahon MJ, Buekens P. Maternal stress and preterm birth. *Am J Epidemiol.* 2003;157:14-24.
44. Heaman MI, Blanchard JF, Gupton AL, Moffatt ME, Currie RF. Risk factors for spontaneous preterm birth among Aboriginal and non-Aboriginal women in Manitoba. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2005;19:181-93.
45. Class QA, Lichtenstein P, Langstrom N, D'Onofrio BM. Timing of prenatal maternal exposure to severe life events and adverse pregnancy outcomes: a population study of 2.6 million pregnancies. *Psychosom Med.* 2011;73:234-41.
46. Glynn LM, Schetter CD, Hobel CJ, Sandman CA. Pattern of perceived stress and anxiety in pregnancy predicts preterm birth. *Health Psychol.* 2008;27:43-51.
47. Nkansah-Amankra S, Luchok KJ, Hussey JR, Watkins K, Liu X. Effects of maternal stress on low birth weight and preterm birth outcomes across neighborhoods of South Carolina, 2000-2003. *Matern Child Health J.* 2010;14:215-26.
48. Shah PS, Balkhair T, Ohlsson A, Beyene J, Scott F, Frick C. Intention to become pregnant and low birth weight and preterm birth: a systematic review. *Matern Child Health J.* 2011;15:205-16.
49. Roy-Matton N, Moutquin JM, Brown C, Carrier N, Bell L. The impact of perceived maternal stress and other psychosocial risk factors on pregnancy complications. *Obstet Gynaecol Can.* 2011;33:344-52.
50. Kramer MS, Lydon J, Seguin L, Goulet L, Kahn SR, McNamara H, et al. Stress pathways to spontaneous preterm birth: the role of stressors, psychological distress, and stress hormones. *Am J Epidemiol.* 2009;169:1319-26.
51. Abeysena C, Jayawardana P, Seneviratne RA. Effect of psychosocial stress and physical activity on preterm birth: a cohort study. *Obstet Gynaecol Res.* 2010;36:260-7.
52. Ruiz RJ, Fullerton J, Dudley DJ. The interrelationship of maternal stress, endocrine factors and inflammation on gestational length. *Obstet Gynecol Survey.* 2003;58.
53. Erickson K, Thorsen P, Chrousos G, Grigoriadis DE, Khongsaly O, McGregor J, et al. Preterm birth: associated neuroendocrine, medical, and behavioral risk factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2544-52.
54. Mozurkewich EL, Luke B, Avni M, Wolf FM. Working conditions and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2000;95:623-35.
55. Snijder CA, Brand T, Jaddoe V, Hofman A, Mackenbach JP, Steegers EA, et al. Physically demanding work, fetal growth and the risk of adverse birth outcomes. The Generation R Study. *Occup Environ Med.* 2012;69:543-50.