



PERINATOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN HUMANA

www.elsevier.es/rprh



ORIGINAL

Morbilidad y mortalidad de neonatos < 1,500 g ingresados a la UCIN de un hospital de tercer nivel de atención



M.A. Rivera-Rueda^{a,*}, L.A. Fernández-Carrocera^b, C. Michel-Macías^c, S. Carrera-Muiños^b, L.M. Arroyo-Cabrales^d, I.A. Coronado-Zarco^e y J.A. Cardona-Pérez^f

^a Departamento de Seguimiento Pediátrico, Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México, México

^b Terapia Intensiva Neonatal, Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México, México

^c Residente del curso de alta especialidad en Terapia Intensiva Neonatal, Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México, México

^d Departamento de Cuidados Intermedios, Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México, México

^e Subdirectora de Neonatología, Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México, México

^f Director General, Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México, México

Recibido el 22 de noviembre de 2017; aceptado el 12 de marzo de 2018

Disponible en Internet el 23 de abril de 2018

PALABRAS CLAVE

Morbilidad neonatal;
Mortalidad neonatal;
Prematuros menores
de 1,500 g

Resumen

Introducción: Con los avances en la atención perinatal y neonatal, la sobrevivencia de recién nacidos prematuros ha aumentado, y el peso al nacer y la edad gestacional son los determinantes más importantes de la mortalidad y morbilidad neonatal. El objetivo del estudio fue determinar la morbilidad y la mortalidad en neonatos < 1,500 g al nacer egresados de la terapia intensiva neonatal de una institución de tercer nivel de atención.

Material y métodos: Se realizó un estudio de análisis de una cohorte de recién nacidos < 1,500 g ingresados a la terapia, consignando variables prenatales (uso de esteroides prenatales, sulfato de magnesio, vía de resolución del embarazo) y neonatales (peso, edad gestacional, morbilidad, destino al egreso), para el análisis estadístico, en el grupo de pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron. Se calculó prueba de t de Student y χ^2 , así como razón de momios con IC 95%.

Resultados: Se incluyeron 135 recién nacidos, de los cuales sobrevivieron 113 (83.71%) y fallecieron 22 (16.29%). El peso al nacer fue menor para los que fallecieron (969 g vs 842 g, $p=0.0074$) al igual que la edad gestacional (29 vs 27.9 SDG $p=0.01$). En los que sobrevivieron, la DBP severa se presentó en el 38%, la HIV grado III/IV en el 20%, ROP estadio 3 en el 2.6%. La sepsis fue la causa principal de mortalidad.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marivera1309@yahoo.com.mx (M.A. Rivera-Rueda).

KEYWORDS

Neonatal morbidity;
Neonatal mortality;
Premature infants
less than 1500 g

Discusión: La mortalidad en este estudio es semejante a la de países como Noruega, España y algunos países de Latinoamérica.

Conclusión: La sobrevivida se presentó a mayor peso y edad gestacional, con una mortalidad del 16.29%.

© 2018 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Morbidity and mortality in neonates < 1500 g admitted into the NICU of a tertiary care hospital

Abstract

Introduction: With the advances of perinatal and neonatal care, the survival of premature infants has increased. The birth weight and gestational age are the most important determinants of morbidity and neonatal mortality rates. The objective of this study was to determine the morbidity and mortality of neonates with birth weight < 1500 g who required admission into NICU.

Material and methods: An analysis of a cohort of neonates < 1500 g admitted to the NICU was carried out consecutively from January to December 2016, with the determination of prenatal care variables (prenatal steroids, use of magnesium sulphate, delivery mode), and neonatal variables (birth weight, gestational age, morbidity and mortality). Statistical analyses in the group of neonates who survived and those who died, included the calculation of chi squared test, Student t test, and Odds Ratio, with 95% confidence interval (OR, 95% CI).

Results: The study included 135 neonates, 113 (83.71%) of whom survived and 22 (16.29%) died. Birth weight was significantly lower for patients who died (969 g vs 842 g, $P = .0074$) as well as gestational age (29 vs 27.9, $P = .01$). As regards the morbidity of those who survived, severe BPD was present in 38%, severe IVH grade III/IV in 20%, and severe ROP in 2.6%. The principal cause of mortality was sepsis.

Discussion: In this study, mortality was similar to other countries such as Norway, Spain, and some Latin American countries.

Conclusion: Survival occurred with increasing gestational age and birth weight, with a mortality of 16.29%.

© 2018 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Con los avances en la atención perinatal y neonatal, la sobrevivencia de recién nacidos prematuros ha aumentado en comparación con el siglo pasado¹⁻³. Sin embargo, los índices de mortalidad y morbilidad neonatal grave aumentan con la disminución de la edad de gestación⁴⁻⁶. Esta tendencia es consistente entre los estudios, pero las tasas absolutas de mortalidad y morbilidad varían marcadamente según el país, el hospital y los especialistas^{4,7-10}.

El nacimiento prematuro se asocia con inmadurez a muchos sistemas, por ejemplo, respiratorio, digestivo, oftalmológico y nervioso, que se deben, entre otros, a factores que precipitan el parto prematuro¹¹, infección e inflamación¹², inestabilidad fisiológica en la transición extrauterina¹³, factores protectores endógenos insuficientes, como tiroxina, cortisol¹⁴, el uso necesario de estos sistemas de órganos inmaduros para apoyar la vida extrauterina, y efectos secundarios, conocidos y en su mayoría desconocidos, de tratamiento¹⁵. La lesión del sistema de órganos resulta en las muchas complicaciones de la

prematuridad, incluyendo la enfermedad pulmonar crónica, la enterocolitis necrosante, la lesión del sistema nervioso central (SNC) y la retinopatía de la prematuridad (ROP), entre otras. Las morbilidades neonatales ocurren con mayor frecuencia en los sobrevivientes más inmaduros, nacidos en el límite inferior de la viabilidad, y se asocian con altas tasas de mortalidad^{6,11,14,16,17}.

Por otro lado, la morbilidad y la mortalidad de una terapia intensiva son indicadores de calidad de la atención médica. Los determinantes más importantes de la mortalidad son el peso al nacer y la edad gestacional. Como ya se dijo, la morbilidad asociada a pacientes prematuros es elevada, y la Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN) reporta una gran disparidad en la tasa de mortalidad neonatal (TMN) en diferentes regiones entre países y dentro del mismo país¹⁸. En México, las principales causas de ingreso a unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) reportadas son síndrome de dificultad respiratoria (SDR), sepsis, neumonía y asfisia^{19,20}. En un estudio retrospectivo que analizó la morbimortalidad en menores de 1,500 g, nuestra institución reporta una mortalidad del 9%, siendo el choque séptico

Tabla 1 Variables maternas y neonatales en neonatos < 1,500 g UCIN

	Vivos n = 113 (%)	Muertos n = 22 (%)	p
Embarazo múltiple	45 (39.8)	12 (54.5)	0.2 ^a
Uso de esteroides prenatales	83 (73.4)	13 (59.1)	0.17 ^a
Uso de sulfato de magnesio prenatal	52 (46)	4 (18.2)	0.01 ^a
Vía de resolución del embarazo: cesárea	81 (71.7)	18 (81.2)	0.32 ^a
Peso (g), promedio ± desvío estándar	969.72 ± 192.9	842.5 ± 238.2	0.0074 ^b
Edad gestacional (semanas), promedio ± desvío estándar	29.06 ± 1.96	27.9 ± 1.8	0.01 ^b
Masculino	56 (49.5)	9 (41)	0.45 ^a
Femenino	57 (50.5)	13 (59)	0.45 ^a
Apgar ≤ 3 al 1 min de vida	26 (23)	8 (36.4)	0.18 ^a
Apgar ≤ 3 al 5 min de vida	4 (3.5)	2 (9)	0.24 ^a
Surfactante	92 (81.4)	15 (68.2)	0.16 ^a
FiO ₂ máxima en UTQ, promedio ± desvío estándar	77.4 ± 26.6	92.3 ± 19.3	0.001 ^b

^a Chi².^b T de Student.

y la hemorragia intraventricular (HIV) los diagnósticos más frecuentes; se calculó un RM 5.6 (IC 95%: 2.3-13.8) para el desarrollo de HIV entre los menores de 1,000 g²¹. En cuanto a la región del cono sur de América, se reporta una mortalidad global del 26%. En morbilidad, el 30.8% presentó ROP, el 25% displasia broncopulmonar (DBP), el 10.9% enterocolitis necrosante (ECN), el 7.2% HIV grave, y el 4.6% leucomalacia periventricular²².

Objetivo

Determinar la morbilidad y la mortalidad de neonatos < 1,500 g que ingresaron a la UCIN.

Material y métodos

Se realizó un estudio de análisis de una cohorte de recién nacidos < 1,500 g ingresados a la UCIN de manera consecutiva en el periodo comprendido entre enero y diciembre de 2016, del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Se incluyó a recién nacidos egresados de la UCIN. Para fines de comparación se dividieron en dos grupos: los que sobrevivieron y los que fallecieron. Se analizaron variables prenatales (embarazo único o múltiple, uso de esteroides prenatales, uso de sulfato de magnesio como neuroprotector) y neonatales (peso al nacer, edad gestacional [SEG], uso de surfactante, fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) máxima utilizada en sala de partos, morbilidad neonatal y destino al egreso). Se utilizó la base de datos de la Red SIBEN para la captura de las diferentes variables. Para el análisis estadístico se utilizaron medidas de tendencia central y porcentajes, prueba t de Student en variables cuantitativas y chi cuadrada en variables cualitativas, y se calculó razón de momios con intervalo de confianza del 95% (RM, IC 95%).

Resultados

Se incluyeron 135 recién nacidos egresados de la UCIN; sobrevivieron 113 (83.71%) y fallecieron 22 (16.29%). En la

tabla 1 se muestra el peso al nacer, el cual fue significativamente menor para los pacientes que fallecieron (969 g vs 842 g, p=0.0074) al igual que la edad gestacional (29.06 vs 27.9, p=0.01), además de la necesidad de oxígeno en la sala de partos (77.4% vs 92.3%, p=0.01). El uso de sulfato de magnesio aplicado en la madre como protector neurológico para el neonato fue significativamente mayor en los pacientes que sobrevivieron (p=0.01).

En la tabla 2 se muestran los riesgos para las diferentes patologías, donde sobresalen cuatro patologías: DBP con RM 35 veces mayor en los pacientes que sobrevivieron; además, la DBP severa se presentó en el 34% de toda la muestra, con diferencia significativa para los que sobrevivieron, así como la ROP, con una RM 14.41 veces más, y la grado 3 solo en 2.6%. El riesgo para todas las hemorragias cerebrales disminuyó para los que sobrevivieron (RM 0.21) como también las hemorragias grado III y IV (RM 0.06). En el resto de las patologías no hubo diferencias.

La mortalidad general de la población fue del 16.29%. De todos los pacientes que fallecieron, el 72.7% ocurrió en el periodo neonatal, el 45.4% fueron muertes tempranas (menos de 7 días), predominando la sepsis, la premadurez extrema y la HIV; la mortalidad tardía se presentó en el 27.3% (7 a 27 días), siendo la sepsis y la enterocolitis las de mayor frecuencia; la mortalidad posneonatal fue del 27.3%, y las causas más frecuentes fueron la sepsis y la DBP (tabla 3).

Discusión

Con los avances en la atención perinatal y neonatal, la sobrevivencia de recién nacidos prematuros ha aumentado en comparación con el siglo pasado¹⁻³. Sin embargo, los índices de mortalidad y morbilidad neonatal grave aumentan con la disminución de la edad gestacional⁴⁻⁶.

Los beneficios prenatales de los esteroides administrados a los fetos en riesgo de parto prematuro superan en gran medida los riesgos potenciales. En el metaanálisis más reciente de 21 estudios (3.885 mujeres y 4.269 niños)²³, además de su efecto sobre el SDR, se asoció con una reducción

Tabla 2 Morbilidad neonatal en < 1,500 g UCIN

Variables	Vivos n = 113 (%)	Muertos n = 22 (%)	RM (IC 95%)	p ^a
Displasia broncopulmonar	103 (91.1)	5 (22.7)	35 (10.6, 115.1)	< 0.001
Displasia broncopulmonar severa	43 (38.05)	3 (13.6)	3.89 (1.08-13.93)	0.04
Hemorragia intraventricular (todos los grados)	31 (27.4)	14 (63.6)	0.21 (0.08, 0.56)	0.0018
Hemorragia intraventricular (grado III-IV)	6 (5.3)	11 (50)	0.06 (0.017, 0.18)	< 0.0001
Retinopatía del prematuro	46 (40.7)	1 (4.5)	14.41 (1.87, 111)	0.01
Retinopatía del prematuro estadio 3	3 (2.6)	0		
Sepsis temprana	70 (61.9)	14 (63.6)	0.93 (0.36, 2.4)	0.88
Sepsis tardía	60 (53.1)	11 (50)	1.13 (0.45, 2.82)	0.79
Persistencia conducto arterioso	59 (52.2)	7 (31.8)	2.34 (0.88, 6.18)	0.08
Enterocolitis necrosante	19 (16.8)	5 (22.7)	0.68 (0.22, 2.09)	0.5
Enterocolitis necrosante (IIB-III A, IIIB)	9 (7.9)	4 (18.2)	0.38 (0.10, 1.4)	0.14

^a Chi².

general en HIV, con RR 0.54 (IC 95%: 0.43, 0.69) y HIV severa RR 0.28 (IC 95%: 0.16, 0.50)²⁴. Aunque en el trabajo que nos ocupa no hubo diferencias entre los grupos en el uso de esteroides, sí se observó una mayor frecuencia de la aplicación en los que sobrevivieron. El 71% de toda la muestra se beneficiaron de los esteroides.

El sulfato del magnesio (MgSO₄) se ha utilizado como agente neuroprotector prenatal y también para prevenir la eclampsia. Varios estudios observacionales reportan una reducción variable en el riesgo de parálisis cerebral, lesiones cerebrales o morbilidad perinatal en neonatos prematuros²⁵. De los cuatro ensayos aleatorizados controlados (ECA) que estudiaron el uso de MgSO₄ para la neuroprotección fetal en madres en riesgo de parto prematuro^{26,27}, ninguno de ellos reportó individualmente cualquier diferencia estadística en las tasas de su principal resultado compuesto (muerte/parálisis cerebral), aunque en nuestro trabajo existió diferencia significativa en el uso de sulfato de magnesio para los que sobrevivieron. El diseño del trabajo no alcanza para poder observar protección neurológica y muerte en los neonatos.

Con relación al peso y a la edad gestacional, diversas publicaciones documentan que la morbilidad grave y la

mortalidad se presentan en los pacientes de corta edad gestacional y bajo peso al nacer. En la mayoría de nuestros pacientes el peso fue menor de 1,000 g y la edad gestacional entre 27 y 29 semanas de gestación, lo que los hizo vulnerables a una mayor morbilidad^{4,6,24}.

Por otro lado, los efectos de la morbilidad en estos pacientes son una constante; las patologías que presentan son semejantes en diferentes países, aunque los porcentajes suelen ser diferentes. Los datos epidemiológicos recientes indican un aumento de la incidencia de DBP entre los lactantes prematuros, que pueden ser resultado de una mayor supervivencia. Terapias farmacológicas para prevenir DBP incluyen cafeína, vitamina A y corticoesteroides. Aunque existen preocupaciones con respecto a los efectos adversos del SNC de los corticoesteroides, particularmente dexametasona, su uso se ha limitado²⁸. Existen informes de tasas de DBP ≤ 15% en Israel, España, Suiza y China; para Inglaterra, del 32%, y entre el 16 y el 25% en otros países^{29,30}. Sin embargo, en Estados Unidos, Stoll et al.³¹ reportan aumento de la displasia entre 2009 a 2012 para recién nacidos de 26 a 27 semanas de edad gestacional hasta del 50 al 55%. Existen informes no publicados de SIBEN del 35.5% en DBP severa; en nuestro estudio se presentó en el 95% de toda la

Tabla 3 Causas de mortalidad en neonatos < 1,500 g en UCIN

Patología	Mortalidad neonatal temprana n = 10	Mortalidad neonatal tardía n = 6	Mortalidad posneonatal n = 6	Total n = 22 (%)
Síndrome de dificultad respiratoria	3			3 (13.6)
Displasia broncopulmonar		1	3	4 (18.2)
Hemorragia intraventricular	4	1	1	6 (27.3)
Sepsis temprana	7			7 (31.8)
Sepsis tardía	1	4	4	9 (40.9)
Enterocolitis		3	1	4 (18.2)
Premadurez extrema	5			5 (22.7)
Persistencia de conducto arterioso		1	1	2 (9.1)
Defectos al nacer	1		1	2 (9.1)
Insuficiencia renal aguda	1		1	2 (9.1)

muestra, predominando la diferencia para los que sobrevivieron, siendo la DBP severa significativa para estos mismos del 38% ($p=0.04$), confirmando que esta patología se presenta en forma crónica por el uso de oxígeno a altas concentraciones, y sobre todo en pacientes de corta edad gestacional y bajo peso.

Una de las patologías catastróficas que se presentan en las terapias intensivas es la HIV. Anderson et al.¹⁰ informan un 25% de HIV grado III/IV en pacientes entre 27 a 28 semanas de edad gestacional. La HIV se presenta con mayor frecuencia en los pacientes que fallecen, como lo demuestran Schindler et al.³² al reportar el 32% con HIV grado III/IV. Shah et al.²⁹, en un análisis de 9 países de diferentes partes del mundo, encuentran que el menor porcentaje de HIV grado III/IV se presentó en Japón, con el 4%; en España fue del 10%, y el mayor se presentó en Israel, con el 12%. En contraste con los resultados en Suiza³³, donde se informa que del 2 al 2.7% presentan grado III/IV y que en un periodo de 13 años lograron disminuir la HIV en un 7.8%.

En el estudio que nos ocupa el porcentaje para todas las hemorragias fue del 33.3%, pero las HIV III/IV se presentaron en el 12.6%, comparable con otros países, como España e Israel; así mismo, Schindler et al.³² refieren que la mayoría se produjeron en los pacientes que fallecieron, como sucedió en nuestra muestra.

Otra de las patologías de la premadurez es la ROP, que se acentúa en los menores de 30 SEG. En países industrializados, como Nueva Zelanda y Canadá, en pacientes < 29 SEG se presenta en el 8.6%, siendo la grave del 3.7 y del 9.8%, con el 5.4% de la retinopatía grave, respectivamente; Japón reporta un 16%, más elevada que en otros países, posiblemente porque la sobrevida de sus pacientes es muy alta en prematuros extremos²⁹. En resultados no publicados de la red SIBEN se informa el 28%. Nuestros resultados son del 40.7%, lejos de los resultados de los países industrializados, aunque la ROP estadio 3 fue muy baja, con solo el 2.6%, comparable con los resultados de Nueva Zelanda y Canadá.

La sepsis es una de las patologías frecuentes en las unidades de terapia intensiva neonatal. En nuestro estudio no resultó significativa cuando se compararon los grupos de estudio, y la sepsis temprana para ambos grupos ocupó el 62%. Anderson et al.¹⁰ informan el 44.2% en prematuros de 27 SEG y el 41.5% en los de 28 SEG. Schindler et al.³² refieren que la causa común de muerte en su estudio fue la sepsis 12×1000 NV en ≤ 32 SEG y de 54×1000 NV en los de 22 a 25 SEG, siendo la sepsis temprana la más frecuente. En relación con la sepsis tardía nuestros resultados aún son elevados, del 52% de toda la muestra, si la comparamos con Nueva Zelanda (23.8%) y Canadá (28.3%).

La ECN es la complicación gastrointestinal más común en los neonatos prematuros. La mortalidad por causa específica en neonatos de extremado bajo peso al nacer se estima en el 30 al 40%²⁸. Sigue siendo una patología con alta mortalidad en las UCIN. Aunque la enterocolitis necrosante no fue significativa en nuestro estudio, la grave se presentó en el 9.6%, predominando en los pacientes que fallecieron, porcentaje cerca del de Nueva Zelanda (6.1%) y Canadá (8.5%) en prematuros < 29 SEG²⁹. Anderson et al.¹⁰ reportan en California USA el 8.9% para los de 27 SEG y el 6.7 para los de 28 SEG, y Stoll et al.³¹, en 2012, el 9%.

Siguiendo las tendencias de décadas, la supervivencia continúa mejorando en neonatos prematuros. Datos recientes de varias fuentes indican mejoras en supervivencia en los Estados Unidos y otros países desarrollados⁴⁻³⁴, aunque cada semana decreciente de edad de gestación tiene un sustancial efecto sobre la mortalidad, en particular para los bebés nacidos de 22 GA a 25 SEG. Los nacidos antes de las 32 semanas de gestación representan menos del 2% de todos los nacimientos, pero hasta la mitad de las muertes infantiles³⁵.

El estudio Epicure registró una disminución de la mortalidad de 60 al 47% en lactantes de 22-26 semanas SEG entre 1995 y 2006, mientras que la proporción de los sobrevivientes afectados permaneció sin cambios¹. Los estudios de Noruega revelaron más del 50% de mortalidad y casi el 50% de discapacidad de moderada a severa en la supervivencia de menores de 26 semanas de gestación^{36,37}. Durante un tiempo similar, la red de investigación neonatal NICHD divulgó mortalidad sin cambios entre los lactantes nacidos antes de las 27 semanas, entre 2003 y 2007; durante un período más largo, de 2000 a 2009, otro estudio NICHD encontró una disminución en la mortalidad por los infantes que pesaron 501-1,500 g del 14.3 al 12.4%, pero las morbididades se mantuvieron altas: el 41.4% de los sobrevivientes en 2009. Sin embargo, Japón reporta las tasas más bajas de mortalidad, con el 5%, y las de España son del 17%²⁹. Nuestro estudio, en cuanto a mortalidad, no está lejos de algunos países, como Noruega, España o Latinoamérica, y datos no publicados de la Red SIBEN reportan el 30.5%. La muerte a menudo es ampliamente atribuible a nacimiento prematuro, pero es importante identificar las causas específicas de la muerte y de las complicaciones subyacentes del nacimiento prematuro. Nosotros estamos informando el 16.2%, siendo la mortalidad temprana la que ocupó el mayor porcentaje (45%), mientras que el 27% fueron tardías y posneonatales; las causas de muerte fueron la premadurez extrema, la sepsis y la hemorragia intraventricular, aunque Suecia, Estados Unidos e Inglaterra refieren que una mayor proporción de lactantes están muriendo de ECN en años recientes^{28,31,38}.

En conclusión, en nuestro estudio la sobrevida se presentó a mayor peso y edad gestacional. Concentraciones más elevadas de oxígeno se presentaron en los pacientes que fallecieron. Nuestra mortalidad del 16% es equiparable a la de países como España y China, entre otros. La morbilidad no es diferente a otros países, aunque hay diferencias en porcentajes. La DBP severa se presentó en el 34%, la ROP severa estuvo presente, en los neonatos que sobrevivieron, solo en el 2.6%, y la HIV grado III/IV, en el 50% de los que fallecieron.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: Comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ*. 2012;345:e7976.

2. Hintz SR, Poole WK, Wright LL, Fanaroff AA, Kendrick DE, Laptook AR, et al., NICH Neonatal Research Network. Changes in mortality and morbidities among infants born at less than 25 weeks during the post-surfactant era. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:F128-33.
3. Serenius F, Ewald U, Farooqi A, Holmgren PA, Håkansson S, Sedin G. Short-term outcome after active perinatal management at 23-25 weeks of gestation. A study from two Swedish tertiary care centres, Part 2: Infant survival. *Acta Paediatr.* 2004;93:1081-9.
4. Ancel PY, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hemandorena X, et al., EPIPAGE-2 Writing Group. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: Results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr.* 2015;169:230-8 [published correction appears in *JAMA Pediatr* 2015; 169(4):323].
5. Fellman V, Hellström-Westas L, Norman M, Westgren M, Källén K, Lagercrantz H, et al., EXPRESS Group. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA.* 2009;301:2225-33.
6. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010;126:443-56.
7. Ishii N, Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M. Outcomes of infants born at 22 and 23 weeks' gestation. *Pediatrics.* 2013;132:62-71.
8. Rysavy MA, Li L, Bell EF, Hintz SR, Stoll BJ, Vohr BR, et al. Between-hospital variation in treatment and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2015;372:1801-11.
9. Kaempf JW, Tomlinson M, Arduza C, Anderson S, Campbell B, Ferguson LA, et al. Medical staff guidelines for periviable pregnancy counseling and medical treatment of extremely premature infants. *Pediatrics.* 2006;117:22-9.
10. Anderson JG, Baer RJ, Partridge JC, Kuppermann M, Franck LS, Rand L, et al. Survival and major morbidity of extremely preterm infants: A population-based study. *Pediatrics.* 2016;138:2015-4434.
11. Institute of Medicine (U.S.). Committee on understanding premature birth and assuring healthy outcomes;. En: Behrman RE, Butler AS, editores. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention.* Washington, DC: National Academies Press; 2007.
12. Mathews TJ, Minino AM, Osterman MJ, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2008. *Pediatrics.* 2011;127:146-57.
13. Mathews TJ, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2006 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep.* 2010;58:1-31.
14. Hintz SR, Kendrick DE, Wilson-Costello DE, Das A, Bell EF, Vohr BR, et al. Early-childhood neurodevelopmental outcomes are not improving for infants born at <25 weeks gestational age. *Pediatrics.* 2011;127:62-70.
15. Field DJ, Dorling JS, Manktelow BN, Draper ES. Survival of extremely premature babies in a geographically defined population: Prospective cohort study of 1994-9 compared with 2000-5. *BMJ.* 2008;336:1221-3.
16. Allen MC. Preterm outcomes research: A critical component of neonatal intensive care. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002;8:221-33.
17. Allen MC, Cristofalo EA, Kim C. Outcomes of preterm infants: Morbidity replaces mortality. *Clin Perinatol.* 2011;38:441-54.
18. Sola A. Datos estadísticos vitales en Iberoamérica. Diferencias regionales y variabilidad intercentros. En: *Cuidados Neonatales. Descubriendo la vida de un recién nacido enfermo.* Argentina: Ediciones Médicas; 2011. p. 1411-8.
19. Pérez-Zamudio R, López-Terrones CR, Rodríguez-Barboza A. Morbilidad y mortalidad del recién nacido prematuro en el Hospital General de Irapuato. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2013;70:299-305.
20. Miranda-del Olmo H, Cardiel-Marmolejo LE, Reynoso E, Oslas LP, Acosta-Gómez Y. Morbilidad y mortalidad en el recién nacido prematuro del Hospital General de México. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2003;66:22-8.
21. Yescas-Medrano E, García-Graullera MG, Fernández-Carrocera LA. Valoración del riesgo de morbi-mortalidad en recién nacidos con peso \leq de 1500 g, en una unidad hospitalaria de tercer nivel. *Perinatol Reprod Hum.* 2005;19:87-93.
22. Fernández R, d'Apremont I, Domínguez A, Tapia JL. Red Neonatal Neocosur. Supervivencia y morbilidad en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en una red neonatal sudamericana. *Arch Argent Pediatr.* 2014;112:405-12.
23. Devender R, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of systematic reviews.* 2017. Art. No.: CD004454.
24. Favrais G, Tourneux P, Lopez E, Durrmeyer X, Gascoin G, Ramful D, et al. Impact of common treatments given in the perinatal period on the developing brain. *Neonatology.* 2014;106:163-72.
25. Marret S, Doyle LW, Crowther CA, Middleton P. Antenatal magnesium sulphate neuroprotection in the preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12:311-7.
26. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR, Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMgSO₄) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:2669-76.
27. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med.* 2008;359:895-905.
28. Patel RM. Short- and long-term outcomes for extremely preterm infants. *Am J Perinatol.* 2016;33:318-28.
29. Shah PS, Lui K, Sjörs G, Mirea L, Reichman B, Adams M, et al. Neonatal outcomes of very low birth weight and very preterm neonates: An international comparison. *J Pediatr.* 2016;177:144-52.
30. Kong X, Xu F, Wu R, Wu H, Ju R, Zhao X, et al. Neonatal mortality and morbidity among infants between 24 to 31 complete weeks: A multicenter survey in China from 2013 to 2014. *BMC Pediatr.* 2016;16:174.
31. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA.* 2015;314:1039-51.
32. Schindler T, Koller-Smith L, Lui K, Bajuk B, Bolisetty S. New South Wales and Australian Capital Territory Neonatal Intensive Care Units' Data collection, causes of death in very preterm infants cared for in neonatal intensive care units: A population-based retrospective cohort study. *BMC Pediatrics.* 2017; 17:59.
33. Chen F, Bajwa NM, Rimensberger PC, Posfay-Barbe KM, Pfister RF. Swiss Neonatal Network. Thirteen-year mortality and morbidity in preterm infants in Switzerland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016;101:F377-83.
34. Su BH, Hsieh WS, Hsu CH, Chang JH, Lien R, Lin CH. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from Taiwan: Comparison with Canada, Japan, and the USA. *Pediatr Neonatol.* 2015;56:46-52.
35. Zeitlin J, Manktelow BN, Piedvache A, Cuttini M, Boyle E, van Heijst A, et al. Use of evidence based practices to improve

- survival without severe morbidity for very preterm infants: Results from the EPICE population based cohort. *BMJ*. 2016; 354:i2976.
36. De Groote I, Vanhaesebrouck P, Bruneel E, Dom L, Durein I, Hasaerts D, et al. Outcome at 3 years of age in a population-based cohort of extremely preterm infants. *Obstet Gynecol*. 2007;110:855–64.
 37. Markestad T, Kaaresen PI, Rønnestad A, Reigstad H, Losius K, Medbø S, et al. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. *Pediatrics*. 2005;115:1289–98.
 38. Patel RM, Kandefer S, Walsh MC, Bell EF, Carlo WA, Laptook AR, et al. Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. *N Engl J Med*. 2015;372:331–40.