

SUPERVIVENCIA EN NIÑOS DE MUY BAJO PESO AL NACIMIENTO, 1996-2004

Ordóñez Jaime E*,
Ochoa Francisco L**,
Manrique Rubén D***,
Osorio Jorge J****,
Orozco C*****.-.

Resumen

El objetivo de esta investigación fue establecer la probabilidad de supervivencia y la morbilidad de los neonatos con muy bajo peso al nacimiento, en un hospital de tercer nivel de Colombia. Para este fin se evaluaron todos los neonatos nacidos vivos con peso inferior a 1500g en el Hospital General de Medellín, entre 1996 y 2004.

Resultados: durante el período de estudio ingresaron 1443 neonatos. 54% de las madres recibió esteroides antenatales y 17.1% de los neonatos recibió surfactante pulmonar. La media del tiempo de supervivencia de los neonatos con peso inferior a 1000g fue menor a un día. Ningún neonato de 23 semanas o menos egresó vivo. La probabilidad de ingresar a la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal fue significativamente menor entre los neonatos menores de 1000g, que entre los neonatos de 1000 a 1490 g, y el RR = 0.54 (IC95%: 0.44-0.65). La mortalidad de este grupo fue mayor de manera estadísticamente significativa, que entre los de 1000 a 1490 g, y el RR = 3.8 (IC 95% = 3.3-4.3). La fracción atribuible en la población (RAP%) debida al extremo bajo peso al nacer fue de 47.8%.

Palabras clave: muy bajo peso al nacimiento, unidad de cuidado intensivo neonatal, mortalidad neonatal, tasa de supervivencia, surfactante pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria del neonato, displasia broncopulmonar.

* MD Candidato a Doctor en Epidemiología. Grupo Observatorio de la Salud Pública del CES.
** MD MSc en Epidemiología, Grupo Observatorio de la Salud Pública del CES.
*** QF MSc en Epidemiología, Grupo Observatorio de la Salud Pública del CES.
**** MD MSc en Salud Pública, Grupo Observatorio de la Salud Pública del CES.
***** MD Residente de Pediatría del Instituto de Ciencias de la Salud CES.

Conclusiones: hay menor probabilidad de ingreso a la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal en los neonatos con peso inferior a 1000 g, lo cual afecta la probabilidad de sobrevivir de esta población. La alta probabilidad de morir debido al extremo bajo peso al nacimiento debe llamar la atención de las autoridades sanitarias, porque esto evalúa de manera indirecta la calidad de atención obstétrica que reciben las pacientes. Deben diseñarse estudios de cohorte en esta población, con el fin de evaluar el pronóstico a largo plazo que permitan diseñar políticas de atención materna y neonatal.

Abstract

The aim of this trial was to measure the neonatal survival rate and the morbidity of the very low birth weight infants in a third level hospital in Colombia. In the Hospital General of Medellín were evaluated all the neonates born between 1996 and 2004 with a birth weight less than 1500g.

Results: 1443 neonates were enrolled to this cohorte-study 54% of the mothers got antenatal steroids and 17.1% of the neonates got pulmonary surfactant. The neonates with a birth weight less than 1000g had a survival time median less than one day. No one neonate with 23 weeks or less of gestational age went away live. The likelihood of enter to the neonatal intensive care unit was significant lower in neonates with a birth weight less than 1000g that in the neonates with a birth weight between 1000 to 1490 g, RR = 0.54 (CI95%: 0.44-0.65), the mortality in the first group was greater than in the second group, RR = 3.8 (CI95%: 3.3-4.3). The percentage of attributable risk in the population (%PAR) was 47.8% caused to have a birth weigh lower than 1000 g.

Conclusions: There is a lower risk to enter at the neonatal intensive care unit in those neonates with a birth weight less than 1000g, and the survival rate of this population is diminished because of this. The high likelihood of dying due to the extreme low birth weight must call the attention of the sanitary authorities, because this evaluates of indirect way the quality of attention that receive the obstetrical patients. Cohort studies should to carry out in this population for evaluating the long time prognosis and would allow design policies of maternal and neonatal health.

Key words: very low birth weight infant, neonatal intensive care unit, neonatal mortality, survival rate, pulmonary surfactant, neonatal respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia.

Introducción

El parto pretérmino es un importante problema de salud pública en muchos países del mundo, presentándose en el 6 a 7% de los nacimientos de los países desarrollados y es el mayor factor asociado con la mortalidad perinatal, la admisión a la unidad de cuidado intensivo neonatal (UCIN), la morbilidad severa en las primeras semanas de vida, una prolongada estancia hospitalaria después del parto y el reingreso al hospital en el primer año de vida. Los lactantes sobrevivientes, especialmente aquellos nacidos antes de las 32 semanas, tienen un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad pulmonar crónica, así como discapacidades mayores y menores.

La tasa de mortalidad infantil en los niños menores de un año es un indicador de la calidad de los servicios de salud. Posiblemente el grupo mejor estudiado, sea el de los recién nacidos, es decir, cuando ocurre la muerte durante los primeros 28 días de vida (muertes neonatales). Para los cálculos de la tasa de mortalidad, dentro de este grupo, se hace una subdivisión en la primera semana de vida, definida como muerte neonatal temprana, y las demás son las muertes neonatales tardías. Las comparaciones de mortalidad neonatal entre diversos países pueden tener limitaciones por la diferencia en los registros de los datos de peso y madurez, lo que conlleva a no tener suficiente claridad sobre el estado actual de la misma, así como de sus factores asociados, para el diseño de políticas nacionales o internacionales, que impacten en el problema.

El nacimiento de un bebé es un evento alegre y su supervivencia se da por

sentada. Cada año más de 700.000 familias en Colombia llevan desde los hospitales a sus hogares a un bebé sano, que tiene todo el potencial para una vida plena y productiva. Pero una familia en 100 sufrirá la pérdida de un hijo, poco después del parto. Los neonatos de muy bajo peso al nacimiento (MBPN), se constituyen en una población de alto riesgo para dichas pérdidas; de hecho, ellos contribuyen con el 46% de las muertes infantiles.

La atención en las UCIN ha cambiado mucho en la última década, como por ejemplo con la ventilación oscilatoria de alta frecuencia y el uso del óxido nitroso. Igualmente, los corticosteroides antenatales han llegado a ser la terapia estándar para las mujeres con amenaza de parto prematuro, disminuyendo ostensiblemente la morbi-mortalidad entre los recién nacidos, pero el conocimiento que se tiene en relación con los bebés de MBPN es escaso en nuestro medio, lo que dificulta su caracterización y la predicción de su pronóstico y calidad de vida. El objetivo de la presente investigación fue establecer la supervivencia y otras características clínicas y epidemiológicas en bebés de muy bajo peso al nacer en una ciudad latino-americana.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo. Previa aprobación del Comité de Investigaciones del Hospital General de Medellín (HGM), se hizo una revisión retrospectiva de las historias clínicas de todos los recién nacidos vivos con peso inferior a 1500 g, que hubieran nacido en el HGM entre el 1 de enero de 1996 y el 31 de diciembre de 2004. En vista de que se tenía información de toda la

población y había facilidades para la captación de la misma, no se hizo un cálculo de tamaño de muestra probabilístico, además, no se conocen datos nacionales sobre el tema y por tanto no se tienen criterios para calcular el tamaño de la misma. Asimismo, por falta de datos nacionales sobre el tema no se excluyeron los neonatos con malformaciones incompatibles con la vida, que aunque no se incluyeron para el análisis final se consideraron para establecer la incidencia de estas patologías.

Se tomaron los datos de las historias clínicas de los neonatos y en caso de morir éstos en la sala de partos, se tomaron entonces de la historia clínica de las madres; cuando la muerte neonatal ocurrió en las primeras 24 horas se asignó 0.5 días de vida, independientemente del tiempo que hubiera alcanzado a vivir; si el neonato era remitido por falta de UCIN en la institución, se consideraba censado. Los datos se tomaron en un formato prediseñado para ser leído en el programa Teleform® y así disminuir errores en la digitación.

Se realizó un análisis de Kaplan-Meier según el peso neonatal y la edad gestacional; en el primer caso se comparó a los menores de 1000g, es decir aquellos recién nacidos con extremo bajo peso al nacer (EBPN), con los que tenían entre 1000 y 1499 g; en el segundo caso se compararon los menores de 28 semanas y los de 28 semanas o más. La condición de censura se establece con la muerte o el alta hospitalaria del paciente. La base de datos se elaboró en Excel y todos los

análisis se hicieron en el software SPSS 12.0

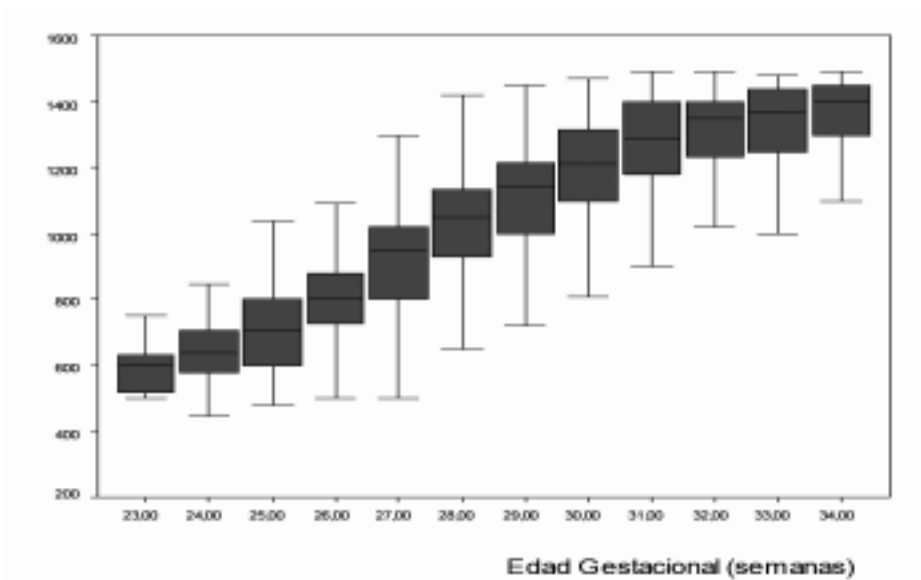
Resultados

En el período comprendido entre el 1 de enero de 1996 y 31 de diciembre de 2004 se registraron 1443 ingresos de neonatos con peso menor de 1500 g, de los cuales 743 (51.5%) eran de género masculino y 239 (16.6%) de todos los bebés eran producto de embarazo múltiple. El 4.7% (n=68) de la población en estudio presentó malformaciones congénitas mayores (incompatibles con la vida). La edad gestacional de los bebés osciló entre 20 y 42 semanas, con promedio, moda y mediana alrededor de las 30 semanas y desviación estándar (DS) de 3.3 semanas. El peso al nacer fluctuó entre 450 y 1490 g, con promedio de 1089 ± 279 g (promedio ± 1 DS) y una mediana de 1140 g. Una tercera parte de los niños ingresó a la UCIN, con 6.7 días en promedio de estancia en la misma y un rango muy amplio que fluctuó entre 0.5 y 76 días (Cuadro 1 1).

El peso promedio según la edad gestacional fue 595 g entre los nacidos de 23 semanas, 1038g entre los de 28 semanas y hasta 1346 g en los de 34 semanas. La gráfica 1 ilustra la tendencia creciente de los percentiles de peso al nacer al aumentar la edad gestacional. Los registros indicaron que las madres del 54% de los niños recibieron esteroides antenatales y en 17.1% de los bebés se utilizó surfactante pulmonar.

Cuadro 1. Edad gestacional, peso al nacimiento y tiempo de ventilación de los neonatos con MBPN en el HGM entre 1996 y 2004.

Características	N	Media	DE	Mediana	Moda	Rango
Edad gestacional (semanas)	1443	29.3	3.3	30	30	20-42
Peso al nacer (gramos)	1443	1089.1	279.1	1140	1400	450-1490
Tiempo de ventilación mecánica en UCIN (días)	468	6.7	8	5	2	0.5-76



Gráfica 1. Peso al nacer según la edad gestacional en neonatos con MBPN en el HGM entre 1996 y 2004.

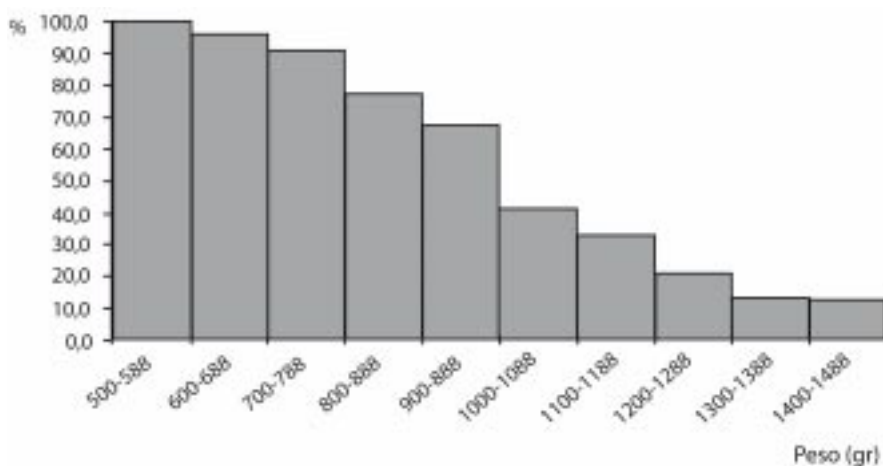
Las principales causas de morbilidad fueron el síndrome de membrana hialina, la hemorragia intraventricular, la displasia broncopulmonar y las convulsiones neonatales (Cuadro 2).

Cuadro 2. Morbilidad en los neonatos de MBPN en el HGM entre 1996 y 2004.

Morbilidad	%
Síndrome de Membrana Hialina	51.5
Hemorragia intraventricular	31.9
Displasia broncopulmonar	22.7
Convulsiones neonatales	1.4

La mortalidad registrada en el período fue de 43.4%, (n=693). La mayor mortalidad se presentó entre los niños con extremo bajo peso al nacer (EBPN),

siendo del 100% en los menores de 600 gramos, mientras que entre los de 1300 a 1490 gramos la mortalidad fue del 13% (Gráfica 2).



Gráfica 2. Proporción de mortalidad según peso en neonatos con MBPN en el HGM entre 1996 y 2004.

La comparación de la mortalidad entre los niños menores y mayores de 1000 gramos mostró un riesgo relativo (RR) en los niños con EBPN de 3.8 (IC 95%=3.3-4.3). El promedio del tiempo de supervivencia en los neonatos fallecidos

durante el período de observación fue muy variable, con promedio de 5 días y una desviación estándar de 9.9 días, mientras que en los neonatos que egresaron vivos de la institución fue de 32.2 ± 21.1 días (Cuadro 3).

Cuadro 3. Estancia hospitalaria según la supervivencia en neonatos con MBPN en el HGM entre 1996 y 2004.

Estado al egreso	n	Mínimo	Días de vida		Desviación absoluta mediana
			Máximo	Mediana	
Fetos vivos	787	3	192	26	21.1
Fetos fallecidos	601	0.5	88	0.5	9.9

En los neonatos con 34 semanas de edad gestacional o menos, el uso de esteroides antenatales se encontró asociado con la prevención del síndrome de membrana hialina, con un RR de 0.88 (IC95%=0.76-0.99).

neonatos con 23 semanas o menos egresó vivo, pero esta probabilidad ascendió hasta un máximo de 91% en la semana 33. La edad gestacional fue un factor de riesgo para la mortalidad, encontrándose que entre los menores de 28 semanas la mortalidad fue 50% y disminuyó de manera constante en los de mayor edad gestacional (Cuadro 4).

Respecto a la probabilidad de egresar vivo del hospital, ninguno de los 75

El promedio del tiempo de supervivencia de toda la población de estudio fue de 97.4 días (IC95%: 88.7-106.7) y una mediana de 75 días. La probabilidad de egresar vivo de la UCIN en los neonatos de 27 semanas o menos fue de 38.8%, y llegó a un máximo de 81.5% a las 31 semanas de edad gestacional, asimismo, el mayor porcentaje de ingresos a la UCIN se registró en los niños entre 900 y 1300 gramos (Cuadro 5).

La comparación de la probabilidad de ingreso a la UCIN entre los neonatos menores y mayores de 1000g mostró un riesgo significativamente menor en los niños con EBPN, con RR = 0.54 (IC95%: 0.44-0.65). En cuanto a la función de supervivencia los niños con EBPN tuvieron un promedio de 25.8 días de vida (IC95%: 20.8-30.7), una mediana de 0.5 días y una probabilidad de superviven-

cia del 15.6%, mientras que los neonatos entre 1000 y 1499g tuvieron un promedio de 130.3 días de vida (IC95%: 114.3-146.3), una mediana de 27 días y una probabilidad de supervivencia del 77.9%, encontrándose una relación estadísticamente significativa entre el EBPN y la probabilidad de morir, RR = 3.82 (IC95%: 3.33-4.34), con respecto a los neonatos entre 1000 a 1499 g, log rank test = 604.2 (df = 1, p≤0,0000) (Gráfica 3).

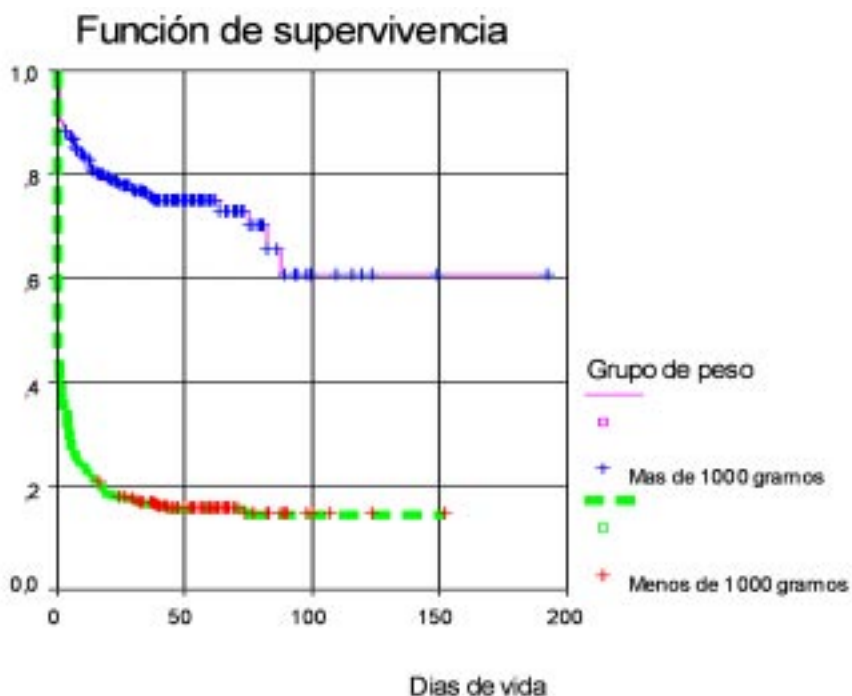
Finalmente, la fracción atribuible en la población (RAP%) debida al EBPN fue de 47.8%, esta es la magnitud en que se reduciría el riesgo de morir en esta población controlando sólo un factor de riesgo (EBPN), esto se explica por la alta prevalencia de exposición de esta población a dicho factor de riesgo: 34.1%.

Cuadro 4. Probabilidad de egresar vivo del hospital de neonatos con MBPN en el HGM entre 1996 y 2004.

Semanas de edad gestacional	Número de egresos fallecidos	Número de egresos vivos	Probabilidad de Egresar vivo
22 y menos	41	0	0%
23	34	0	0%
24	59	4	6.3%
25	54	2	3.6%
26	86	12	12.2%
27	67	20	23.0%
28	77	76	49.7%
29	49	75	60.5%
30	62	154	71.3%
31	20	126	86.3%
32	26	143	84.6%
33	10	101	91.0%
34	8	34	81.0%
35 y más	10	40	80.0%
Total	603	787	56.6%

Cuadro 5. Probabilidad de egresar vivo de la UCIN de neonatos con MBPN en el HGM entre 1996 y 2004.

Semanas de Edad gestacional	Número de egresos fallecidos	Número de egresos vivos	Probabilidad de Egresar vivo
27 y menos	41	26	38.8%
28	28	40	58.8%
29	20	30	60.0%
30	35	73	67.6%
31	10	44	81.5%
32	18	35	66.0%
33 y más	10	31	75.6%
Total	162	279	63.3%



Gráfica 3. Función de sobrevivencia entre los neonatos menores y mayores de 1000g de los neonatos con MBPN en el HGM entre 1996 y 2004.

Discusión

12 La mortalidad neonatal es uno de los principales problemas de salud pública

en todo el mundo. El MBPN es uno de los principales factores de riesgo de muerte en el primer año de vida. Las tasas de mortalidad en bebés de MBPN han sido estudiadas ampliamente y se

han encontrado numerosos factores de riesgo¹². El aumento en la remisión prenatal, el tratamiento con esteroides prenatales, la asistencia ventilatoria al momento del parto y la terapia con surfactante, entre otros, han sido asociados con un aumento sustancial de la supervivencia en los neonatos con MBPN.

La inmadurez de los neonatos está asociada con altos niveles de morbilidad y mortalidad. En las últimas cuatro décadas se ha reportado una disminución de la mortalidad de los neonatos con EBPN que ingresan a la UCIN, debido al soporte de ventilación artificial y a la implementación de nuevas estrategias terapéuticas, aunque el mejor pronóstico que se observa en los embarazos de 24 semanas o más de gestación no se evidencia en los de menor edad gestacional.

Sólo la tercera parte de la población de estudio tuvo acceso a la asistencia ventilatoria mecánica en la UCIN; de hecho, sólo el 22% de los neonatos con 27 semanas de edad gestacional o menos ingresaron a dicho servicio, proporción que se duplica a las 28 semanas y alcanza el 59.3% en los de 30 semanas. Si la probabilidad de supervivencia es del 23% a las 27 semanas de edad gestacional y alcanza el 71.3% a las 30 semanas, ello demuestra las bondades del tratamiento en la UCIN. También se observa una menor probabilidad de ingreso a este servicio a menor edad gestacional, lo que indica que hay un sesgo al momento de admitir un neonato con EBPN, que podría deberse a una demanda insatisfecha en este servicio y por tanto se decide el ingreso al mismo en aquellos neonatos que teóricamente podrían tener un mejor pronóstico.

La prevalencia de embarazo múltiple en esta población fue de 16.6%, que es similar al 19% que los textos clásicos de obstetricia reportan en esta población. Asimismo, la incidencia de hemorragia intraventricular de este grupo fue similar a la de otros estudios¹⁷, que han reportado esta patología en uno de cada tres neonatos con MBPN.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa como factor de protección entre la aplicación antenatal de corticosteroides y el síndrome de membrana hialina, con una frecuencia de aplicación de este medicamento sólo del 51.5%, que es baja al compararse con la del estudio de Horbar y cols que fue del 71.6% en 1999. Llama la atención la baja utilización de este medicamento, más aun cuando ha demostrado sus beneficios desde hace más de tres décadas y confirmados en una reciente revisión Cochrane. Aunque el presente estudio no determinó la presentación de betametasona que fue utilizada, la literatura es taxativa^{17,18} al establecer que deben aplicarse 6mg de acetato de betametasona y 6mg de fosfato disódico de betametasona, por tratarse de una presentación con acción inmediata y prolongada simultáneamente.

La mortalidad de esta población fue de 43.3%, que es alta al compararse con la de estudios en poblaciones similares de países industrializados¹⁶ pero similar a la de estudios hechos en Sur África; asimismo hay diferencias entre los países industrializados y similitudes con los que están en vía de desarrollo respecto a la incidencia del EBPN^{16,19}. Es importante establecer esta similitud entre el EBPN y la mortalidad en los países en vía de desarrollo, porque la fracción atribuible poblacional de este factor de ries-

go a la mortalidad de los neonatos con MBPN fue casi del 50%, lo que indicaría que el solo mejoramiento de la tecnología en atención neonatal no sería suficiente para impactar la mortalidad de esta población, lo cual debe acompañarse de un control prenatal de la mejor calidad y con cobertura universal, con el objeto de disminuir al máximo el EBPN.

La mediana del tiempo de supervivencia de los neonatos con EBPN fue de 0.5 días, es decir, al menos la mitad de esta población falleció en las primeras 24 horas, esta duración es menor a la reportada por Meadow y cols¹⁴ que fue de cuatro días. La importancia de esta diferencia radica no sólo en que quienes fallecen se demoran más en hacerlo, sino en que la mayoría de esa población accede a la UCIN lo que mejora de manera importante su pronóstico. La mortalidad que hallaron los autores en este subgrupo poblacional fue de 84.4%, a diferencia de la de Meadow y cols¹⁴ que sólo reportaron un 35.7% en poblaciones similares respecto al peso al nacimiento; este hallazgo confirma la importancia de la atención médica en la UCIN independientemente del peso al nacer, pues la probabilidad de supervivencia de estos neonatos es mejor al ingresar a la UCIN.

La marcada diferencia en la función de supervivencia entre los neonatos mayores y menores de 1000g, no sólo establece las ventajas naturales que tienen aquellos neonatos que nazcan con mayor peso, sino que además les aumenta la probabilidad de ingresar a la UCIN, pues si bien es cierto que hay una demanda insatisfecha al respecto en los países en vía de desarrollo, que obliga a utilizar este servicio en aquellos con un mejor pro-

nóstico, también es cierto que se le está negando la prestación de este servicio a los que más lo necesitan por ser más inmaduros fisiológicamente, lo que lleva a un círculo vicioso que contribuye a que la mortalidad de esta población jamás disminuya, pues si no ingresan a la UCIN continuará habiendo una alta mortalidad de los neonatos con EBPN, lo que perpetuaría la creencia de su pésimo pronóstico que otros estudios han desvirtuado¹⁴.

La utilización del surfactante pulmonar en esta población fue muy bajo (17.1%) si se compara con la del estudio de Harbor y cols¹⁶ (62.3%) cuya población fue similar, y más aun si se considera que el diagnóstico de síndrome de membrana hialina (SMH) se hizo en más de la mitad de la población de estudio. La baja utilización de este medicamento está asociada con la baja probabilidad de ingreso de esta población a la UCIN, pues la aplicación del mismo debe hacerse por el tubo oro-traqueal y si el paciente no está intubado no se le aplicará el medicamento aunque se le diagnostique el SMH. Esta es una situación compleja, pues aunque desde hace más de treinta años¹⁷ se ha establecido que esta es la principal causa de muerte en los neonatos prematuros, la mayoría de la población en riesgo de morir por SMH no tiene acceso ni a la UCIN ni al surfactante.

En la revisión de la literatura no se encontraron estudios en Colombia que permitieran evaluar la magnitud de este problema, por esa razón no se hacen consideraciones al respecto con base en datos regionales. De hecho, se consideró incluir la incidencia de malformaciones congénitas mayores que suelen excluirse en la literatura internacional, porque

tampoco se encontró información local que permitiera establecer esta frecuencia.

Esta es una cohorte de nueve años que permite establecer la importante desventaja que tienen los neonatos con EBPB en este medio, que probablemente sea aun más grave, pues sólo se consideró la población nacida en un hospital de tercer nivel, que le ofrece todas las garantías posibles que permite el actual Sistema General de Seguridad Social a esta población, pero que no son el común denominador en el resto del país. El alcance del presente estudio es la primera aproximación que se hace a la supervivencia de esta población en el país, y sólo se consideró la evaluación hasta el momento del alta. La pretensión es poder establecer un estudio de cohorte multicéntrico, que permita evaluar el desarrollo neuromotor y mental, las discapacidades auditivas y visuales, o la costo-efectividad del tratamiento de esta población entre muchas otras posibilidades.

El estado actual del conocimiento que tiene nuestra sociedad científica sobre

los neonatos con MBPN es relativamente incipiente con respecto al que se produce en otros países, y con pronósticos muy pobres al compararlos con los de los países desarrollados, brecha que se aumenta mucho más a medida que disminuyen el peso y la edad gestacional. Aunque la probabilidad de supervivencia es directamente proporcional a la edad gestacional debido a los mejores mecanismos de adaptación fisiológica que tiene un neonato de tiempo completo, tampoco es tan baja como la que se observó en el presente estudio; este es un llamado de atención para las autoridades sanitarias para que le garanticen una atención de la mejor calidad a los neonatos, pues esta es una población muy vulnerable y permite evaluar de manera indirecta el estado de salud de una sociedad.

Conflictos de intereses

Los investigadores no refieren conflictos de intereses.

Agradecimientos

Esta investigación fue posible gracias al patrocinio de COLCIENCIAS con el código 12280416504 y el contrato 404 de 2004.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Lumley J. *The epidemiology of preterm birth*. Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology. 1993;7:477-98.
- ² Donohue D, Darlow B, Henderson-Smart D, Lancaster P. *Australian and New Zealand Neonatal Network 1996-7*. Report No.: AIHW Cat No PER11.
- ³ Doyle LW, Ford GW, Olinsky A, Knoch AM, Callahan C. *Bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight: lung function at 11 years of age*. Journal of Pediatrics and Child Health. 1996; 32:339-43.
- ⁴ Sargal S, Hoult LA, Streiner DL, Stoskopf BL, Rosenbaum PL. *School difficulties at adolescence in a regional cohort of children who were extremely low birth weight*. Pediatrics. 2000; 105:325-31.
- ⁵ DANE. *Estadísticas vitales*. Disponible en: www.dane.gov.co
- ⁶ Prager K. *Infant mortality by birth weight and other characteristics: United States, 1985 birth cohort*. Hyattsville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Vital and Health Statistics Series 20, No. 24, DHHS Pub. No. (PHS) (94-1852); July 1994.
- ⁷ DANE Medellín. (Bases de datos preliminares 2000-2003), Secretaría de Salud de Medellín.
- ⁸ Henderson-Smart DJ, Bhuta T, Cools F, Offringa M. *Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants*. Cochrane Databases Syst Rev, 2002; 2: CK00014.
- ⁹ Wright LL, Verter J, Younes N, et al. *Antenatal corticosteroid administration and neonatal outcome in very low birth weight infants: the NICHD Neonatal Research Network*. Am J Obstet Gynecol, 1995; 175: 269 – 274.
- ¹⁰ Crowley PA. *Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994*. Am J Obstet Gynecol, 1995; 173: 322 – 335.
- ¹¹ Leviton LC, Goldenberg RL, Baker C, et al. *Methods to encourage the use of antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation: a randomized controlled trial*. JAMA, 1999; 281: 46 – 52.
- ¹² Lee KS, Paneth N, Gartner LM, Pearlman M. *The very-low-birth-weight rate: Principal predictor of neonatal mortality in industrialized populations*. J Pediatr 1980; 97: 759 – 764.
- ¹³ Hack M, Fanaroff AA. *Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990's*. Early Human Dev 1999; 53: 193 – 218.
- ¹⁴ Meadow W, Lee G, Lin K, Lantos J. *Changes in mortality for extremely low birth weight infants in the 1990s: implications for treatment decisions and resource use*. Pediatrics 2004; 113: 1223-1229.
- ¹⁵ Tin W, Wariya U, Hey E. *Changing prognosis for babies of less than 28 weeks' gestation in the north of England between 1983 and 1994*. BMJ 1997; 314: 107.
- ¹⁶ Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hankins GDV, Clark SL. *Williams Obstetrics 20th ed*, 1997. Appleton & Lange, Stamford, Connecticut.
- ¹⁷ Harbor HD, Badger J, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M, Phibbs R, Soll RF. *Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants 1991-1999*. Pediatrics 2002; 110: 143-151.
- ¹⁸ Liggins GC, Howie RN. *A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants*. Pediatrics 1972; 50; 515-525.
- ¹⁹ Crowley P. *Corticosteroides con fines profil-cticos para el parto prematuro (Cochrane Review)*. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software.
- ²⁰ Cooper PA, Sandler DL. *Outcome of very low birth weight infants at 12 to 18 months of age in Soweto, South Africa*. Pediatrics 1997; 99; 537-544.