

## II. TEMAS DE REVISION

### EL PREMATURO Y SU MANEJO

Dres. Miguel Oliveros Donohue<sup>1</sup>, Luis Retamozo Pino<sup>2</sup>,  
Orlando Franco Valdivia<sup>2</sup>, Carlos Loayza Ventura<sup>2</sup>,  
César Livia Becerra<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Profesores de la Universidad Nac. Mayor de San Marcos.

<sup>2</sup> Médicos de la Unidad de Cuidados intensivos (UCI) de RN del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati, IPSS. Lima.

Menos se conoce la incidencia de recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP) a nivel nacional y las referencias que se dan son de índole institucional. En el Hospital E. Rebagliati la incidencia de pretérminos ha sido de 3.5% a 4% y la de RNMBP de 0.7%-0.8%. A partir de 1993 con el cambio de política del Dpto. de Obstetricia y la aceptación única de embarazos de alto riesgo estos grupos poblacionales se han incrementado.<sup>(8)</sup>

#### INTRODUCCION

El nacimiento antes de las 37 semanas de edad gestacional, trae como resultado un infante con órganos y sistemas con incompleto desarrollo, hecho que se traduce en alteraciones específicas de éstos, lo que lleva a una morbilidad o mortalidad con patrones muy definidos, típicos de la prematuridad<sup>(1-3)</sup>. Avances en el conocimiento de la fisiología fetal y en el manejo de las enfermedades del prematuro, así como el progreso tecnológico, han llevado a mejorar las tasas de supervivencia, sobre todo de los neonatos nacidos con menos de 1,000 gramos de peso, pero también a la aparición de nuevas enfermedades, resultante de los avances terapéuticos.<sup>(4-5)</sup>

Las mejoras en la supervivencia, lamentablemente no se han acompañado de disminución en la incidencia de sequeles, hecho que todavía no se ha conseguido revertir.<sup>(6)</sup>

El trabajo sincronizado de obstetras y neonatólogos, además de un plan organizado de cuidados intensivos, minimizarán la morbilidad y mejorarán el pronóstico a largo plazo.

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión del tema, y comentar nuestros artículos publicados con anterioridad.

#### INCIDENCIA

En nuestro país la incidencia de recién nacidos de bajo peso (RNBP) es de 11% y conociendo que en los países en vías de desarrollo predominan los Recién Nacidos a Término (RNT) con retardo en el crecimiento intrauterino (RCIU) sobre los pretérminos, la prematuridad se puede estimar de 4 a 5%. En el Perú se reportan aproximadamente 650,000 nacimientos anuales y la cifra de nacimientos de prematuros sería alrededor de 30,000. De ellos 10,000 serían prematuros de menos de 33 semanas de edad gestacional, con mayores complicaciones y alta mortalidad.<sup>(7)</sup>

#### EPIDEMIOLOGIA

La incidencia de RCIU en la población de pretérminos alrededor de 32 semanas es de 50% y en la tercera parte de los sobrevivientes se encuentra el antecedente de pre-eclampsia.<sup>(8)</sup>

Al igual que en otras latitudes los resultados de riesgos no patológicos con significado estadístico han sido: edad materna, antecedentes de abortos, partos prematuros y el embarazo gemelar. Los factores de riesgo patológico estadísticamente significativas han sido: toxemia, ruptura de membranas y hemorragia del tercer trimestre. Los factores de riesgo sin significado estadístico aparecen consignados en el Cuadro N°1.

La infección urinaria no tuvo en este estudio significado estadístico.<sup>(30)</sup>

#### GRADOS DE PREMATURIDAD

La prematuridad leve es la predominante y va acompañada de menor morbilidad y mortalidad; conforme disminuye la edad gestacional se incrementa notablemente la morbimortalidad. Cuadro N°2.

#### CUADRO N°1

##### FACTORES EPIDEMIOLOGICOS DE RIESGO EN PRE TERMINO (PT)<1500 gr.

NO PATOLOGICOS		PATOLOGICOS	
A) Con significado estadístico		B) Con significado estadístico	
- Edad materna	0.001	- Toxemia	0.001
- Antec. abortos	0.001	- RPM>12 hs	<0.001
- Antec. parto prematuro	0.036	- Hemorr. 3er trimestre	<0.001
-----		-----	
C) Sin significado estadístico		D) Sin significado estadístico	
- Grado de instrucción	0.74	- Infección urinaria	0.75
- Estado civil	0.61		
- Condición socioeconóm.	0.67		
- Trabajo fuera de casa	0.19		
- Control prenatal	0.18		
- Per. internatal corto	0.34		
- Multiparidad	0.06		

**CUADRO N°2****INCIDENCIA DE GRADOS DE PREMATURIDAD**

Prematuridad Leve	34 - 36 s	(82%)
Prematuridad Moderada	30 - 33 s	(10%)
Prematuridad Extrema	26 - 29 s	(6%)
Prematuridad muy Extrema	≤25 s	(2%)

En EEUU en 1988, 6.9% de RN tuvieron bajo peso al nacimiento y 59.2% de la mortalidad infantil ocurrió entre estos infantes. En la población blanca la causa líder fue anomalías congénitas y en la negra prematuridad.<sup>(2)</sup>

En general, los embarazos no complicados de 34-36 semanas completas pueden ser manejados en centros de primer y segundo nivel. Las gestaciones de 30 a 33 semanas con neonatos de 1000 a 1500 g. de peso que comprenden la prematuridad moderada (RNMBP) debían ser manejadas en Centros de tercer nivel.

Los fetos con prematuridad extrema y problemas congénitos o quirúrgicos serán mejor manejados en centros de cuarto nivel. Por otro lado, la "transferencia in útero" a centros con mejor infraestructura y tecnología ha dado excelentes resultados.<sup>(2)</sup>

En un medio como el nuestro, es importante clasificar al RN prematuro relacionando el peso con su edad gestacional en: Adecuados (percentil 10-90), Pequeños bajo el percentil 10 y Grandes sobre el percentil 90 (9).

**SUPERVIVENCIA Y PESO AL NACER**

La supervivencia y el pronóstico se han relacionado con la distribución porcentual del peso del nacimiento.<sup>(10-13)</sup>

Ambas mejoraron con la instalación de Programas de Cuidados Intensivos Perinatales/Neonatales en otros países del continente.<sup>(13-14)</sup>

No tenemos información a nivel país, pero en el HERM del IPSS la supervivencia del grupo poblacional comprendido entre 1001-1500g ha mejorado hasta alcanzar 65%. El grupo incluido entre 501-1000g el último año ha tenido 20% de supervivencia, en base a neonatos con pesos comprendidos entre 750 y 1000g en su mayoría. Cuadro N°3.

**CUADRO N°3****SUPERVIVENCIA RN PREMATURO MODERADO Y EXTREMO (1981 - 1994)**

PER. ESTUDIO	N° RNV	≤1000 g (%)	1001 - 1500 g (%)
1981 - 1985	535	229 (3.94)	306 (26.55)
1986 - 1989	485	215 (11.17)	270 (55.93)
1990 - 1992	380	146 (12.33)	234 (55.50)
1994	107	40 (20.00)	67 (65.00)
<b>TOTALES</b>	<b>1,507</b>	<b>630</b>	<b>877</b>

( ) porcentaje de supervivencia

En el condado de Ontario en Canadá en 1982 se reportaba una supervivencia de 77.2% entre los RNMBP de mayor peso y de 22.4% en los menores (14). La supervivencia en Denver, Colorado entre 1990 y 1992 para los RN comprendidos entre 751-1000 gr. ha sido de 79%.<sup>(15)</sup>

**MORTALIDAD**

El Centro Latinoamericano de Perinatología (CLAP) señala que la incidencia de RNBP en la región es de 9% y de RNMBP 1.2%, contribuyendo a la mortalidad neonatal precoz los RNBP con 78% y los RNMBP con 48%.<sup>(16)</sup>

El riesgo de morir para un RN en nuestra institución es inferior a 3 x 1000 si pesa > 2500g. Esta cifra es 68 veces mayor si pesa <2500g y 246 veces si el peso es de 1500g ó menos.<sup>(17)</sup>

Las causas más frecuentes de muerte estudiadas durante 1994 figuran a continuación. Cuadro N°4.

**CUADRO N°4****CAUSAS DE MUERTE EN RN PREMATUROS MODERADOS (1994)**

Etiología	N° Casos	%
Enf. membrana hialina	24	42.0
Hemorragia Intracraneana	14	25.0
Sepsis	13	23.2
Asfíxia	12	21.4
Malformaciones múltiples	5	8.9
Cardiopatía congénita	4	7.1
Coagul. Intrav. diseminada	3	5.3
Hemorragia pulmonar	3	5.3
Enterocolitis necrosante	1	1.8
Neumotórax	2	3.6
Taquípnea transitoria	1	1.8

La enfermedad por membrana hialina (EMH), la sepsis, la hemorragia intracraneana y la asfíxia han sido las causas líderes. La EMH afecta con mayor frecuencia al pretérmino AEG, más aún si es menor de 32 semanas. La carencia de surfactante pulmonar aumenta la tensión superficial de los alvéolos, resultando en colapso alveolar progresivo (atelectasia). En 68 pacientes ventilados, pretérminos, (las ¾ partes nacidos en nuestro hospital) quienes no recibieron surfactante, la mitad de ellos con diagnóstico de membrana hialina predominaron las complicaciones infecciosas en 26 (78.8%) y el neumotórax en 5 (15.2%).

La mortalidad fue de 44.9%. La muerte se debió a hemorragia intraventricular y a procesos infecciosos sistémicos.

La insuficiencia respiratoria consecuencia del déficit de surfactante, las infecciones debidas a la inmadurez inmunológica y la asfíxia resultante de la pobre madurez neurológica son responsables del 86.6% de las muertes. La mortalidad neonatal en el Perú según ENDES es de 24 x 1000 nacidos vivos (RNV)

**MORBILIDAD**

Conviene enfatizar que además de poner en riesgo la vida de estos niños, algunas entidades son susceptibles de dejar secuelas como la hemorragia intraventricular, meningitis, retinopatía de la hemorragia, hipertensión pulmonar, enterocolitis necrosantes extensas. Muchos de los problemas que presentan los RNMBP son expresión de inmadurez funcional como las apneas, persistencia del ductus y membrana hialina.

En 70 pretérminos estudiados entre 1993-1995, 35 eran hijos de madres con Enfermedad hipertensiva del embarazo (EHE) y 35 controles. El grupo de estudio con edad gestacional de  $33.17 \pm 1.90s$  y el control con  $31.85 \pm 2.19s$ . Los dos grupos tuvieron similar incidencia de morbilidad en SDR, hipoglicemia, hiperglicemia, ictericia y persistencia del ductus arterioso abierto.

El promedio al de la primera glicemia fue 35.5mg y 34.54mg/d en los dos grupos respectivamente y se resalta que la mitad de ellos tuvieron hipoglicemia a su arribo a la UCI.<sup>(18)</sup>

Existieron algunas condiciones que sólo se apreciaron en el grupo en estudio como Enfermedad diarreica aguda (EDA), Colestasis y Enterocolitis necrosante. Fue más común el hallazgo en los RNMBP de madres con (EHE) condiciones anoxigénicas como hipoxia al nacimiento, policitemia, retinopatía de la prematuridad y enterocolitis necrosante, siendo la diferencia estadísticamente significativa sólo en la policitemia ( $p < 0.05$ ). Se necesitó intervención quirúrgica en el grupo de estudio en un paciente con persistencia del ductus, tres con retinopatía de la prematuridad y uno con enterocolitis necrosante grado III. En el grupo control se necesitó cirugía en dos pacientes con retinopatía. Cuadro N°5.

	<b>Control</b>	<b>Estudio</b>
Ictericia	48.6	45.7
Hiperbil.	28.6	17.1 *
Hipoglicemia	45.8	48.6
Policitemia	22.86	5.71 **
S. Dif Resp II	37.1	34.3
Neumonía Nosoc.	2.86	--
Hipoxia	8.6	17.1 *
Hiperglicemia	7.1	7.1
Sepsis	5.7	5.7
Hidrocefalia	2.8	--
Hemorr. IC	--	2.86
Persist. ductus	5.7	2.86 (cirug)
Coag Intrav Dis	--	2.86
EDA	--	5.7
Colestasis	--	2.86
Retinop Prem III	8.57	14.28 (cirug) *
Enterocol Nec I	--	11.42 *
Enterocol Nec III	--	2.86 (cirug) *
* diferente incidencia		** $p < 0.05$

**MANEJO**

En el Cuadro N°6 presentamos los cuidados inmediatos del recién nacido pretérmino:

Reanimación o resucitación adecuada
Control de temperatura
Instalación de incubadora
Administración de oxígeno
Corrección de acidosis
Control de hipoglicemia
Administración de dextrosa al 10% (6 - 8 mg/kg)
Control de patrón respiratorio y Tx SDR
Alimentación precoz
Control de policitemia e hiperbilirrubinemia
Detección y manejo de infecciones
Seguimiento en consultorio de alto riesgo: equipo
Rehabilitación precoz
Descarte de anomalías congénitas

La asfixia y la necesidad de reanimación es más necesaria en los RN pretérmino. El evitar la asfixia al nacimiento puede reducir la incidencia de membrana hialina y hemorragia intraventricular. Las pautas usadas en reanimación son las recomendadas por la Academia Americana de Pediatría.<sup>(38)</sup>

En muchas unidades neonatales es una política establecida la intubación selectiva de RN con menos de 1000 gr. ó 28 semanas de edad gestacional. En reanimación se individualiza la conducta a seguir en base a la *vitalidad* y a la *respuesta a la reanimación*, más que en función de peso o edad gestacional.

Un estudio demuestra que los RN comprendidos entre 751-1000 gr. que precisan masaje cardiaco suelen tener supervivencia y evolución normales; los que reciben adrenalina además del masaje cardiaco tienden a sobrevivir y tener evolución neurológica a corto plazo también normal. De manera similar los RN de peso entre 501-750g que responden bien a la intubación y limpieza endotraqueales evolucionan satisfactoriamente.

Es recomendable, como lo señalan los diferentes autores, evitar la hipotermia, más aún en los pretérminos pequeños para edad gestacional, los que representan en nuestro medio más de la tercera parte de los sobrevivientes, a quienes el enfriamiento puede ocasionar cuadros serios de hipoglicemia.<sup>(8,18)</sup>

Esta medida se puede resolver con el uso de incubadoras, buscando el ambiente térmico neutral; o en caso de carencia de éstas con el modelo madre-canguro, favoreciendo la utilización del calor corporal materno.<sup>(19)</sup>

En los pretérminos más pequeños se debe instalar un endovenoso de preferencia para favorecer la adaptación al medio extrauterino y evitar la presentación de hipoglicemia,

por las secuelas neurológicas que pueden ocasionar. Esta es más seria si son pequeños para edad gestacional.

Es conveniente recordar que los RN pretérmino tienen mayor contenido de agua que los a término. Los resultados de la administración excesiva o muy escasa de líquidos tiene efecto más dañino que en los de mayor peso y edad gestacional. En Lima, por la excesiva humedad ambiental, comenzamos con 60ml/kg/día y aumentamos progresivamente el aporte, llegando a 100ml/kg/día al tercer día.

Se debe mantener una adecuada oxigenación con el uso de oxígeno adicional, dado en un *cabezal* y monitorizar gases en sangre arterial, de contarse con la tecnología adecuada. El monitoreo cardiopulmonar se hace con transductores sensores, impartiendo órdenes para recoger señales que nos proporcione el monitor.<sup>(20)</sup>

En pretérminos pequeños para edad gestacional es infrecuente la membrana hialina y con mayor frecuencia vemos SDR Tipo II. La utilización de monitores de apnea es importante para la detección temprana de éstas, los que de acuerdo a la programación nos darán señales si las pausas respiratorias se prolongan, mucho antes de que el paciente presente bradicardia o cianosis.<sup>(20)</sup>

De no contar con esta facilidad, se recomienda el uso del modelo madre-canguro, ya que se ha observado que bajo estas circunstancias los pretérminos hacen menos episodios de apnea; paralelamente la estimulación del centro respiratorio con la administración oral de aminofilina a razón de 5mg/kg cada 6 horas ha dado buenos resultados como medida preventiva.

La utilización de los ventiladores y el concurso del surfactante artificial son fundamentales para combatir con éxito la membrana hialina.<sup>(21)</sup> En centros donde no se cuente con la infraestructura adecuada es conveniente hacer saber que un estudio amplio dirigido por el CLAP, ha reconfirmado la utilidad del uso de corticoides en la madre para disminuir la incidencia de membrana hialina.<sup>(22)</sup>

No debemos olvidar la importancia de los antimicrobianos en los pretérminos con antecedentes de riesgo, llámense ruptura prolongada de membrana-trabajo de parto prolongado-fiebre materna-infección del tracto urinario-coniointeramnionitis, etc. La toma de muestras para cultivo de sangre, líquido cefalorraquídeo y otros debe ser previa. Se debe adoptar una actitud vigilante en los pretérminos con estancias prolongadas por la posibilidad de adquirir infecciones nosocomiales.<sup>(23)</sup>

Se recomienda a partir de la sexta semana de vida el estudio del fondo de ojo, para diagnosticar tempranamente casos de retinopatía de la prematuridad.<sup>(9)</sup>

El inicio y modo de alimentación del pretérmino es motivo de controversia entre los neonatólogos. En nuestra institución durante las primeras 48 hs el prematuro de menos de 33 semanas recibe dextrosa al 10% por vía endovenosa, con una velocidad de infusión de 4-6mg/kg/min, monitorizándose la glicemia. Si las condiciones generales son buenas se inicia la vía oral al tercer día, con leche de sus propias madres y fórmulas para prematuros; en caso contrario se continúa con alimentación parenteral. Los re-

querimientos específicos de la mayoría de nutrientes para los pretérminos están bien especificados.<sup>(24)</sup>

En la actualidad se acepta que la alimentación enteral debe iniciarse tempranamente, que debe ser de preferencia hipocalórica y con volúmenes progresivamente en aumento.<sup>(25-28)</sup>

De iniciar la alimentación parenteral, para evitar la pérdida de peso y el deterioro metabólico que son consecuencias de las escasas reservas energéticas que poseen, utilizamos la vía periférica. En caso de usarse la vía central, sobre todo en prematuros extremos para minimizar la manipulación, se prefieren los catéteres de silastic que son menos trombógenos y se busca colocar la punta del catéter en la unión de la vena cava con la aurícula derecha. Las soluciones glucosadas se inician con velocidades de infusión de glucosa (VIG) de 4-8mg/kg/min y en los muy prematuros con VIG de 5mg/kg/min. El incremento en la concentración de glucosa debe ser gradual (1-1.5mg/kg/min diario), hasta alcanzar concentraciones de 12.5% por vía periférica y 20% por vía central. El aporte proteico se inicia al tercer día con 1.5g/kg/d, junto con vitaminas y oligoelementos aumentando 0.5g/kg/d hasta alcanzar 3g/kg/d de proteínas. La infusión de lípidos la iniciamos al 4to día a razón de 0.5g/kg/d progresando a diario hasta alcanzar 2.5-3g/kg/d. En todo momento la relación calorías/nitrógeno debe ser mayor de 150. La nutrición parenteral debe ser siempre monitorizada y no está exenta de complicaciones, siendo las más frecuentes las infecciones y alteraciones metabólicas (hiperglicemia, hipoglicemia, azotemia, trastornos electrolíticos, hiperlipidemias). El retardo en la alimentación oral asociado al uso prolongado de la alimentación parenteral predispone a la colestasis.

Los Indicadores nutricionales son de utilidad para evaluar el estado nutricional de los recién nacidos y los de mayor relevancia han sido el porcentaje de pérdida de peso a la semana, el número de días necesarios para recuperar el peso de nacimiento, la estancia hospitalaria y la ganancia de peso diario (g/kg/d). Hemos procurado lograr un pronto aporte de 120 Cal/kg/d en los pequeños prematuros, pero recién lo hemos conseguido a los 22 días.<sup>(29)</sup>

Los prematuros moderados y extremos son alimentados en la UCI de recién nacidos en el Hospital E. Rebagliati con leche de sus propias madres y fórmulas para prematuros, con el agregado de 1,000 U diarias de vitamina D.

Enfatizamos que la alimentación enteral con fórmulas hiposmolares, estimulan la producción de gastrina y mejoran la tolerancia oral por el efecto trófico de la gastrina en el estómago, páncreas e intestino inmaduros de estos pequeños pacientes.<sup>(25)</sup>

En el Cuadro N°7 les presentamos la ganancia de peso diario, en 100 pretérminos nacidos con  $1312 \pm 365$  g de peso y  $31.7 \pm 0.5$  semanas de edad gestacional, alimentados con el régimen mencionado. Se aprecia claramente que existe una relación directa entre peso al nacimiento y ganancia de peso diario.

**CUADRO N° 7**  
**GANANCIA DE PESO DIARIO ESTIMADO**  
**PARA PREMATUROS DE DIFERENTES PESOS**  
**AL NACIMIENTO**

Peso al nacimiento (g)	Ganancia de peso promedio ± D.S. (g)
800	15.30 ± 0.51
850	16.25 ± 0.54
900	17.21 ± 0.57
950	18.16 ± 0.61
1000	19.12 ± 0.64
1050	20.08 ± 0.67
1100	21.03 ± 0.70
1150	21.09 ± 0.73
1200	22.94 ± 0.76
1250	23.90 ± 0.80
1300	24.86 ± 0.83
1350	25.81 ± 0.86
1400	26.77 ± 0.89
1450	27.72 ± 0.92
1500	28.68 ± 0.96

**PREVENCION**

La Salud Pública Perinatal es una nueva área, en constante innovación y desarrollo, en la que son pilares para disminuir la incidencia de la prematuridad: la planificación familiar, el control prenatal de buena calidad con pesquisa permanente del alto riesgo, el cuidado de la nutrición materna, el parto hospitalario y la participación de las comunidades. <sup>(7-9,31-32)</sup>

Paralelamente se ha enfatizado el trabajo en riesgo productivo y en procedimientos de tecnología no convencional como alojamiento conjunto, el modelo madre-canguro y la lactancia materna exclusiva. <sup>(19,33,35)</sup>

Ultimamente ha merecido comentarios elogiosos la aparición de un artículo sobre cuidado preventivo perinatal, en el cual se resalta el consenso del beneficio de los esteroides para la prevención de enfermedad por membrana hialina, fruto de un metanálisis de 15 ensayos controlados randomizados efectuados entre 1972-1994, que incluyó 3,650 neonatos y evidencia observacional de beneficio en más de 35.000 infantes; información aportada por 5 bases de datos perinatales de 617 sitios de EEUU, Canadá, Australia y Europa. <sup>(42, 36-37)</sup>

El año 1995 ha sido señalado como el año de conocimiento y disseminación definitiva del raro ejemplo de una tecnología que sustancialmente salvará vidas y economizará dinero, como viene a ser el uso de esteroides antenatales en el trabajo de parto prematuro. <sup>(22)</sup>

**BIBLIOGRAFIA**

1. Ikenoue T. Resultado de manejo en recién nacidos de alto riesgo. V Curso Internacional "Actualización en Pediatría". 9-11 Marzo 1995. Asoc. Peruano Japonesa del Perú. Lima.
2. Mastrogiannis DS, Knuppel RA. Critical management of the very low birth weight infant and macrosomic fetus. Clin. Perinatol 1996; 23(1): 51-59.
3. Behrman RE, Kliegman RM, Textbook of Pediatric. W.B. Saunders. Phil 1992. pp 452-492.
4. Harvey D, Cooke RWI, Gillian Ga. The baby under 1000g. Wright. London 1969.
5. The Micropremie: The next Frontier. Report of the 99<sup>th</sup> Ross Conference on Pediatric Research. Ross Lab, Ohio 1990.
6. Stewart AL, Reynolds EOR, Lipscomb AP. Outcome for infants of very low birth weight. Survey of world literature. Lancet 1981; 1: 1038-42.
7. Denegri J. El recién nacido prematuro: Un problema de Salud Pública prioritario. En Medicina Fetal y del Recién Nacido. Ed Oliveros M. CONCYTEC pág 381-5. 1997. Lima.
8. Oliveros M, Livia C, Makabe D, Gordillo L. El recién nacido de muy bajo peso. Diagnóstico 1995; 34(1): 34-41.
9. Lubchenco L, Hausman C, et al. Intrauterine growth as estimated from live born birth weight data at 24 to 42 weeks of gestation. Pediatrics 1963; 32:793
10. Alden ER, Mandelkorn T, Woodrum DE. Morbidity and mortality of infants weighing 1000g in the intensive care nursery Pediatrics 1972; 50:40.
11. Stewart AL, Turcan DM, Rawlings E et al. Prognosis for weighting 1000g or less at birth. Arch Dis Child 1977; 52:97.
12. Yu VYH, Holligsworth E. Improving prognosis for infants weighing 1000g or less at birth. Arch Dis Child 1980; 66:438.
13. Saigal S, Rosenbaum P, Stoskopf B et al. Follow - up of infants 501 to 1500 g birth weight delivered to residents of a geographically defined region with perinatal intensive care facilities. J. Pediatr 1982; 100:606.
14. Horwood SP, Boyle MH, Torrance GW, Sinclair JC. Mortality and morbidity of 500 to 1499g birth weight infant live-born to resident of a defined geographic region before and after neonatal intensive care. Pediatrics 1982; 69(5): 613-620.
15. Hernández J, Villanueva D. El prematuro y sus problemas. Curso Internacional de la Asoc. de Ex - residentes de Pediatría 1997. Lima.
16. Martínez G. Tecnologías Perinatales. Pub. Cientif CLAP 1166 pag 11-23.

17. Oliveros M, Livia C, Loayza C. Análisis de la mortalidad perinatal durante dos décadas en el Hosp. Nac. E. Rebagliati, IPSS (1970-1990). *Diagnóstico* 1993; 32:22-26.
18. Societa L, Hernández J. Problemas metabólicos del prematuro. *Diagnóstico* 1977; 2:18-22.
19. Urquiza R. Manejo ambulatorio del prematuro. Método madre-canguro. *Salud Materna y Perinatal*. Ed Pacheco J. Red Peruana de Perinatología. 1990, Lima.
20. Estrada F. Monitorco Fisiológico Invasivo y No-invasivo en Medicina Fetal y del Recién Nacido. Ed M. Oliveros. CONCYTEC 1997. Pag 202- 211.1997, Lima.
21. Horbar JD, Wright EC, Onstad L et al. Decreasing mortality associated with the introduction of Surfactant Therapy: An observational study of neonates weighing 601-1300 grams at birth. *Pediatrics* 1992; 92(2): 191-196.
22. Hayward PE, Díaz Rosello JL. New evidence for preventive perinatal care. *Lancet* 1995; 346:S17.
23. Candela J. Infecciones nosocomiales en los RNMBP en la UCI de RN. Hosp. Edgardo Rebagliati, IPSS 1991. Trabajo de Investigación para optar el título de Especialidad. UNMSM, 1991. Lima-Perú.
24. Committee on Nutrition of the Preterm Infant. European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *Acta Paed. Scand Suppl* 336-1987.
25. Meetze WH, Valentine CH, McGuigan JE, Conlon M, Sacks N and Neu J. Gastrointestinal priming prior to full enteral nutrition in very low birth weight infants. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 15:163-170.
26. Berseth CL. Effect of early feeding on maturation of the preterm infants small intestine. *J of Pediatr* 1992; 120:947-953.
27. Dunn L, Hulman S, Weiner J, Eliegan R. Beneficial effect of early hypocaloric enteral feeding on neonatal gastrointestinal function: Preliminary report of randomized trial. *J. Pediatr* 1988; 112: 622-629.
28. Currao WJ, Cox CH, Shapiro DL. Diluted formula for beginning the feeding of premature infants. *AJDC* 1988; 142: 730-1.
29. Oliveros M, Ramírez L, Meléndez G, Yacolca C, Van Oordt J y col. Indicadores nutricionales y curva de crecimiento postnatal para recién nacidos de muy bajo peso. *Diagnóstico* 1995; 34(5): 7-14.
30. Mucha J, Muñoz I, Hidalgo H. Epidemiología y evolución intrahospitalaria del RNMBP, nacido en el Hosp. E. Rebagliati en 1991. Trabajo de Investigación para optar el título de especialidad. UNMSM, 1991. Lima-Perú.
31. Vivar A. Propuestas para un programa de reducción de mortalidad perinatal. *Niños* 1990; 9: 33-36.
32. Amer. Acad of Pediatrics. Amer. College of Obstet and Gynecol. *Guidelines for Perinatal Care*. 2da Edit. 1988.
33. *Salud materna y perinatal*. Red peruana de perinatología. Edit Pacheco J, Távara L, Denegri J, Urquiza R. Lima-Perú 1990.
34. Siegel E. A controlled evaluation of rural regional perinatal care: impact on mortality and morbidity. *Am J. Pub Health* 1985; 75(3): 246-253.
35. Primer Encuentro Internacional Programa madre canguro. UNICEF. Bogotá , Colombia 1990.
36. Crowley p. Antenatal corticosteroid therapy: a metanalysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 322-335.
37. Díaz Rosello J, Estol P, Martell M et al. Use of exogenous surfactant in Latin América :impact on neonatal mortality due to hyaline membrane disease. *Pediatr Res* 1995; 37:254 A.
38. *Manual de Resucitación Neonatal* 1995. American Academy of Pediatrics/American Heart Association.