

El recién nacido prematuro

S. Rellan Rodríguez, C. Garcia de Ribera y M. Paz Aragón Garcia.

INTRODUCCIÓN

El parto prematuro es el mayor desafío clínico actual de la Medicina Perinatal. La mayor parte de las muertes neonatales ocurren en recién nacidos prematuros, y la prematuridad es un factor de alto riesgo de deficiencia y discapacidad, con sus repercusiones familiares y sociales.

Existe un aumento de la tasa de prematuridad en los países desarrollados, que refleja no solo el aumento de la tasa de incidencia, sino también los cambios en la práctica asistencial a estos neonatos, con avances de los cuidados obstétricos y neonatales, que permite la supervivencia de neonatos cada vez más inmaduros. Desde el punto de vista estadístico hay que tener en cuenta la limitación de la clasificación tradicional en aborto, muerte fetal y muerte neonatal precoz, y de las diferentes legislaciones nacionales, que establecen límites de obligatoriedad de registro, con edad gestacional (EG) descendente a tenor de las supervivencias conseguidas.¹

La situación en los países en desarrollo es muy diferente, con tasas de prematuridad, bajos pesos al nacimiento y mortalidad neonatal elevada, en relación con la patología nutricional e infecciosa de la población. Las medidas sanitarias estarán dirigidas a detectar y controlar las gestaciones de riesgo, evitar la infección perinatal y proveer reanimación neonatal básica. Otras medidas asistenciales avanzadas son ineficaces para mejorar la morbimortalidad neonatal.

DEFINICIÓN

Un recién nacido prematuro es aquel que nace antes de completar la semana 37 de gestación², siendo la gestación una variable fisiológica fijada en 280 días, más menos 15 días. El termino pretermino no implica valoración de madurez, como lo hace prematuro, aunque en la practica ambos términos se usan indistintamente.

La mayor parte de la morbimortalidad afecta a los recién nacidos “muy preterminos”, cuya EG es inferior a 32 s. y especialmente a los “preterminos extremos” que son los nacidos antes de la semana 28 de EG.

La dificultad de conocer inequívocamente la EG, justificó el uso del peso al nacimiento como parámetro de referencia, para clasificar al neonato como “bajo peso al nacimiento” el inferior a 2.500 gr. y los subgrupos de “muy bajo peso al nacimiento” a los de peso inferior a 1500 gr. y de “extremado bajo peso” al inferior a 1000 gr.

Al establecer la relación entre los parámetros de peso y EG, podemos subdividir a la población de preterminos, en peso elevado, peso adecuado y bajo peso para su EG, situación que condicionara la probabilidad de determinada morbilidad postnatal.

INCIDENCIA

Se constata un aumento de las tasas de prematuridad en España en los últimos 20 años,

En los datos disponibles en el Instituto Nacional de Estadística (INE)³ de los últimos 10 años, la tasa de prematuridad global varió entre 1996 y 2006 del 5,84% al 6,84%, a los que debe añadirse el infraregistro producido por nuestra legislación. Existen diferencias entre Comunidades Autónomas y entre los diferentes Hospitales que superan en algunos al 10 % del total de nacimientos⁴ Las tasas publicadas en Estados Unidos superan el 12,5%⁵, aunque un porcentaje del 8,8%, corresponde a nacidos entre la 34 y la 36 semanas.⁶ El nacimiento de preterminos con E.G inferior a 32s. se mantiene relativamente estable y variando entre el 1 y 2 % del total de nacimiento¹ El registro oficial los recién nacidos de peso inferior a 1.500 gr. era de 0,62% en el año 1996 y el 0,75% en 2006³. El número de recién nacidos en España en el año 2006 fue de 482.957, y se atendieron 3.651 neonatos de peso inferior a 1500 gr. ambas tasas referidas a los que sobrevivieron más de 24 horas.

ETIOLOGIA

La mayor parte de los prematuros son nacidos tras la presentación de un parto pretermino espontáneo o nacido tras amniorrexis prematura (>50%). La presencia de infección clínica o subclínica es sospechada, (cultivos positivos en los anexos fetales en el 60% versus al 20% de los término; vaginosis materna, marcadores inflamatorios elevados en líquido amniótico), aunque el tratamiento antibacteriano no es eficaz en el parto prematuro espontáneo. Por el contrario su uso en la amniorrexis prematura, consigue prolongar el embarazo, disminuir la tasa de coriamnionitis y mejorar los resultados neonatales (6). Otros factores asociados son la existencia de partos preterminos previos, la situación socioeconómica desfavorable de la madre y el tabaquismo materno. Las medidas que mejo-

ran el cuidado antenatal, médico, dietético y social son eficaces en corregir la desigualdad y controlar la tasa de prematuridad. La raza negra aislada se muestra como factor de riesgo en varias series.

La gestación múltiple espontánea o inducida, aumenta las tasas de prematuridad y representan aproximadamente una cuarta parte de los preterminos. La incidencia de gemelos y tripletes se multiplica en los primeros años de desarrollo de las técnicas de reproducción asistida. Más del 50% de los gemelos y la práctica totalidad de los tripletes y múltiples, son recién nacidos preterminos.

Las complicaciones maternas y fetales son la causa del 15 y el 25% de los pretermino. El mayor porcentaje viene representado por la hipertensión materna y la desnutrición intrauterina, seguidas por el polihidramnios. La prematuridad es obstetricamente inducida en determinadas patologías fetales como la fetopatía diabética, el hidrops fetal etc.

CONDUCTA PERINATAL INMEDIATA

El tipo de parto es una cuestión aun no resuelta, pero la cesárea es utilizada con un pico máximo (60-70%) a las 28 s. descendiendo conforme avanza la EG a tasas del 30% en los preterminos que superar las 34 s.⁷

El parto debe tener lugar en un ambiente hospitalario, preferentemente programado con presencia de neonatólogo y enfermera experta. Preparar todo el material necesario para la reanimación y traslado en ambiente térmico estable, provisto de los soporte asistencial para prestar ventilación mecánica, mantener perfusión y monitorización continua de saturación de oxígeno y frecuencia cardíaca por pulsoximetría. Existen estudios que demuestran que el uso de la CPAP nasal,

para la estabilización inicial de los recién nacidos prematuros (<1500 gr) se ha acompañado de una disminución en el uso de surfactante y en el número de días con suplemento de oxígeno⁸.

PATOLOGIA PREVALENTE EN EL RECIEN NACIDO PRETERMINO

La patología prevalente del pretermino es la derivada del binomio inmadurez-hipoxia, por el acortamiento gestacional y la ineficacia de la adaptación respiratoria postnatal tras la supresión de la oxigenación trasplacentaria; con frecuencia el test de Apgar es bajo y necesita reanimación neonatal. En los datos del grupo SEN 1500 del año 2006,⁹ referidos a preterminos de peso <1.500 gr. presentaban un test de Apgar < 6, el 46% al primer minuto y el 13% a los 5 mto, y precisaron alguna medida reanimación el 68%, que incluye en un 33,6% intubación endotraqueal, tasas que descienden a medida que se eleva el peso y la EG.

A continuación haremos algunos comentarios escuetos a propósito de la condición fisiológica de los diferentes órganos y aparatos¹⁰, la patología prevalente a corto y largo plazo, su terapia y los pronósticos evolutivo. Muchas de ellas son extensamente abordadas en otros capítulos

Patología Respiratoria:

La función pulmonar del pretermino esta comprometida por diversos factores entre los que se encuentran la inmadurez neurológica central y debilidad de la musculatura respiratoria, asociada a un pulmón con escaso desarrollo alveolar, déficit de síntesis de surfactante y aumento del grosor de la membrana alveolocapilar. La vascularización pulmonar tiene un desarrollo incompleto con una capa

muscular arteriolar de menor grosor y disminución del número de capilares alveolares. Por último existe una probable hiposensibilidad de quimiorreceptores responsables del servocontrol

La patología respiratoria es la primera causa de morbi-mortalidad del pretermino y viene representada por el distres respiratorio por déficit de surfactante o enfermedad de Membrana Hialina, (Cap 33) seguida de las apneas del pretermino (Cap 34) y la displasia broncopulmonar (Cap 35) en secuencia cronológica de su aparición. Otras patologías neumopáticas posibles son evolutivas como el neumotorax, la hipertensión pulmonar, ac-telectasia, enfisemas intestinal, neumatoceles, edema de pulmón, neumonías infecciosas o aspirativas etc,

La administración de corticoides prenatales y el uso del surfactante exógeno de origen bovino o porcino son dos terapias de eficacia probada, que han cambiado el pronóstico de los recién nacidos preterminos. El uso de cafeína no solo mejora las apneas del pretermino sino además se ha mostrado eficaz para reducir la tasa de la broncodisplasia y la supervivencia libres de secuelas del desarrollo neurológico^{11, 12}. La oxigenoterapia con objetivos de saturación restringidos, parece contribuir a una reducción significativa en la incidencia de retinopatía de la prematuridad y a la integridad de mecanismos antioxidantes en los recién nacidos de riesgo¹³.

Patología Neurológicos:

La inmadurez es la constante del SNC del pretermino, que afecta a un sistema con escasa capacidad de adaptación postnatal por tener una cronología madurativa relativamente fija. La estructura anatómica esta caracterizada por la fragilidad de la estructura vascular a nivel de la matriz germinal y es-

casa migración neuronal, pobre mielinización de la sustancia blanca y crecimiento exponencial de la sustancia gris. La susceptibilidad a la hipoxia, a los cambios de la osmolaridad y tensionales, hacen que el sangrado a nivel subependimario sea frecuente con la producción de la hemorragia intraventricular (HIV) y su forma mas grave de infarto hemorrágico. Su frecuencia en preterminos con peso inferior a 750 gr. supera el 50%, mientras que baja al 10% en los de peso superior a 1250 gr.⁹. La leucomalacia periventricular representa el daño hipoxico de la substancia blanca y su incidencia es del 1-3 % en los preterminos de muy bajo peso. La sintomatología neurológica del neonato pretermino es a menudo sutil, generalizada y bizarra, con escasos signos focales. El estudio del SNC del pretermino con técnicas ecografías simples y doppler, constituye una rutina asistencial sistemática en estos pacientes. (Cap29).

La permeabilidad aumentada de la barrera hematoencefalica puede producir kernicterus con cifras de bilirrubinemia relativamente bajas. La inmadurez hepática y la demora del transito digestivo hacen que sea mas frecuente la hiperbilirrubinemia. Existen curvas de tasas de bilirrubina, edad y peso que hacen la indicación terapéutica con márgenes de seguridad¹⁴.

Oftalmológicos:

(Cap 51). La detención de la vascularización de la retina que produce el nacimiento pretermino y el posterior crecimiento desordenado de los neovasos, es el origen de retinopatía del pretermino (ROP) La tasa de ROP es descende conforme aumenta la EG; las formas severas aparecen con EG inferior a 28 semanas y pesos inferior a 1000gr. En los datos del Grupo SEN 1500 (9), existe algún

grado de ROP en el 11% de los preterminos con peso inferior a 1500 gr , pero solo requiere tratamiento quirúrgico un 4,4 %; datos similares son publicados en años anteriores y series amplias hospitalarias¹³. El seguimiento oftalmológico esta protocolizado en las unidades neonatales, la incidencia de ROP es baja y muy diferente de los aspectos epidémicos que representó en el pasado y que se mantiene en los países en vías de desarrollo.

Los preterminos son una población de riesgo oftalmológico por el potencial daño de las áreas visuales centrales y por la prevalencia de alteraciones de la refracción, por lo que deben de ser revisados periódicamente.

Cardiovasculares:

La hipotensión arterial precoz es mas frecuente cuanto menor es el peso. Esta hipotensión puede estar relacionada con la incapacidad del sistema nervioso autónomo para mantener adecuado tono vascular o con otros factores como la hipovolemia, la sepsis y /o disfunción cardiaca. La tensión arterial media debe ser igual o superior a la EG. del pretermino como regla general. El controvertido tratamiento actual incluye el uso de drogas vasoactivas (Dopamina o Dobutamina o Adrenalina y /o hidrocortisona)) y de suero fisiológico como expansor de volumen (10-20 ml /kg), ambos usados con indicación estricta¹⁵.

La persistencia del ductus arterioso (PDA) (Cap 39) es una patología prevalente en los preterminos, debido por una parte a la insensibilidad al aumento de la oxigenación y por otra parte a la caída anticipada de la presión pulmonar que hace que el shunt izquierda derecha se establezca precozmente. La intensidad de la repercusión hemodinámica del cortacircuito, hará la indicación terapéutica con indometacina o ibuprofeno endovenoso o el

cierre quirúrgico si procede. La respuesta a los inhibidores de la prostaglandina es mejor cuanto mas precozmente se administren, por lo que se abrió un capitulo aun en discusión de su uso profiláctico en los paciente de menor peso

Gastrointestinales:

La maduración de succión y de su coordinación con la deglución se completa entre las 32-34 semanas; existen trastornos de tolerancia con escasa capacidad gástrica, reflujo gastroesofagico y evacuación lenta. La motilidad del intestino es pobre y con frecuencia se presentan retrasos de la evacuación y meteorismo. El tubo digestivo es susceptible de maduración subtrato inducida por lo que se consigue eficaz digestión de forma rápida, siendo el déficit más persistente el de la absorción de las grasas y de las vitaminas liposolubles. El uso de alimentación trófica precoz, y los soportes nutricionales parenterales, junto con el uso de leche materna fortificada, son los pilares básicos de la alimentación del pretermino.

La prematuridad es el factor de riesgo individual más importante para la presentación de Enterocolitis Necrotizante (EN) (Cap 46) en cuya patogenia se mezclan factores madurativos, vasculares, hipoxemicos e infecciosos. La gravedad de esta entidad hace necesario su diagnostico y tratamiento precoz.

Inmunológicos:

El sistema inmune del recién nacido pretermino, es incompetente respecto al recién nacido a termino. La inmunidad inespecífica o general es ineficaz, con vulnerabilidad de la barrera cutánea, mucosa e intestinal, disminución de la reacción inflamatoria e incompleta fagocitosis y función bactericida de los neutrófilos y macrófagos. La inmunidad es-

pecifica, muestra una disminución de Ig G que es de transferencia materna, con práctica ausencia de Ig A e Ig M; la respuesta de la inmunidad celular es relativamente competente. La incapacidad de limitar la infección a un territorio orgánico, hace que la infección neonatal sea sinónimo de sepsis, con focos secundarios que comprometen severamente el pronóstico como es la meningitis neonatal.

Si tenemos en cuenta las manipulaciones médicas que el pretermino precisa, con procedimientos invasivos múltiples (cateterismos vasculares, intubación endotraqueal, alimentación parenteral etc) asociados a la ecología hospitalaria donde es atendido, la posibilidad de adquirir una infección es alta, a las que se añade una respuesta limitada que compromete su pronóstico. En este volumen se abordan las infecciones neonatales ampliamente en los capítulos 22, 23 y 24, tanto en su vertiente precoz o vertical desde su madre, como las tardías o nosocomiales, de transmisión horizontal.

Las infecciones antenatales, de origen vírico (citomegalovirus, rubéola, herpes...) bacteriano (lues , tuberculosis) o parasitario (toxoplasmosis) forman un capitulo que se encuentra asociado con cierta frecuencia a neonatos de bajo peso, acompañando de sintomatología específica propia, a menudo séptica o pseudoséptica.

Metabolismo:

La termorregulación está afectada por un metabolismo basal bajo con escasa producción de calor, disminución de la reserva grasa corporal, un aumento de la superficie cutánea relativa y deficiente control vasomotor, que condicionan una conducta poiquiloterma con mayor tendencia a la hipotermia que a la hipertermia.

Metabolismo hidrosalino: El agua representa más del 80% del peso corporal del recién nacido pretermino, que es portador de inmadurez renal que le impide la reabsorción correcta del sodio y agua filtrada, junto con incompetencia para la excreción de valencias ácidas y el adecuado equilibrio de la excreción de fósforo y calcio. Las necesidades hídricas son elevadas y deben manejarse los aportes controlados, porque las sobrecargas se encuentran implicadas en patogenia del PDA, de la EN o de la broncodisplasia.

La acidosis metabólica tardía ocurre en preterminos alimentados con fórmulas, por incapacidad renal de excretar los catabólicos ácidos de las proteínas heterólogas. Se corrige adecuadamente con aportes de alcalinizantes.

El metabolismo calcio fosforico debe ser regulado con aportes adecuados no solo de vitamina D o de 1-25 hidroxiderivado, sino con aportes suplementarios de ambos electrolitos acordes con las pérdidas renales detectadas, para conseguir adecuada mineralización ósea y evitar la osteopenia del pretermino.

Metabolismo de los Hidratos de Carbono, caracterizado por los escasos depósitos de glucógeno que junto con la interrupción de los aportes de glucosa umbilical, hace que se produzca un descenso de la glucemia. Los preterminos más extremos tienen una pobre capacidad de regulación de la insulina, situación que condiciona con frecuencia hiperglucemias y necesidad de aportes de insulina (Cap 18). Las necesidades diarias de hidratos de carbono se cifran entre 11 y 16 gr./kg /día.

Hematológicos:

La serie roja del pretermino tiene valores promedios inferiores a los del recién nacido a término, con una tasa de eritroblastos aumentada. Se produce un descenso progresivo

de los hematíes, producida por la hemólisis fisiológica sumada a las extracciones hemáticas repetidas. La reposición periódica con aliquotas de concentrado de hematíes es frecuentemente requerida en los preterminos de muy bajo peso. La anemia tardía del pretermino, más allá de los 15 días de vida asocia a la iatrogénica un componente hiporregenerativo medular. El uso de eritropoyetina y los suplementos férricos consiguen disminuir el número de transfusiones necesarias. Más excepcional es la aparición de un déficit de vitamina E, que presenta rasgos de anemia hemolítica.

La serie blanca del recién nacido pretermino es muy variable y sus alteraciones no son específicas. Una leucocitosis importante puede estar relacionada con la administración de corticoides prenatales o una leucopenia con la involución placentaria precoz de las hipertensas y la disminución de los factores estimulantes de colonias de granulocitos de origen placentario. Ambos trastornos también pueden ser secundarios a la infección neonatal.

Las plaquetas al nacimiento están en rango de la normalidad. La plaquetopenia evolutiva se asocia a la sepsis y puede ser signo precoz de candidemia en preterminos paucisintomáticos. La trombocitosis evolutiva en los primeros meses de vida, puede ser significativa, aunque no existe riesgo trombótico hasta superada la cifra de 1 millón.

Endocrinos:

Tiroides: se detectan signos de hiperfunción tiroidea, que puede encubrir un hipotiroidismo subyacente; Así mismo en preterminos gravemente enfermos se puede producir un hipotirosinemia transitoria. Debe realizarse un cribaje tiroideo a los 3 días de vida y repetirlo con un mes de intervalo, como práctica asistencial rutinaria..

Existe diferencias en otras glándulas endocrinas, como la suprarrenal, la hipófisis, el desarrollo gonadal etc, que se encuentran en estadios madurativos incompletos. La trascendencia clínica es variable, como la inadecuada secreción de esteroides suprarrenales que puede es responsable de las alteraciones hidroelectrolíticas

PRONOSTICO

La mortalidad neonatal es aun elevada en el recién nacido pretermino, a pesar de la mejoría de la asistencia perinatal con valores globales del 4-6 %, con una gran variación dependiente del grado de prematuridad. La mortalidad neonatal analizada en nuestro medio, para la última década del siglo XX, fue del 4,22%, el 87 % estaba constituida por recién nacidos pretermino y mas del 50% de los neonatos fallecidos presentaban un peso al nacimiento inferior a 1500 gr. (16.)

En los datos del 2006 (9) la mortalidad varia según el peso y la edad gestacional, alcanzando en los extremos mortalidad superior al 90% para los preterminos con E.G. de 24 s que desciende conforme avanza la EG, a las 28 s. es del 13% e inferiores al 7% con EG superior a 29-30 s. Cuando se establece el peso al nacimiento como referencia, la tasa de mortalidad neonatal es superior al 70 % por debajo de los 750 gr., de 750-1000 gr. el 19 %, y entre 1001-1500 gr desciende al 5.3 %.

Cuando se buscan los factores predictores de mortalidad en la población de preterminos, se encuentran como significativos: el acortamiento de la edad gestacional, (riesgo de muerte con EG de 25 s.= 32 x el riesgo a EG de 31 s.) el sexo varón y el peso bajo para su edad gestacional (el peso inferior al P3 multiplica x 8 el riesgo de muerte)¹⁷.

SECUELAS Y SEGUIMIENTO

Dada la mayor frecuencia de alteraciones del desarrollo en la población de preterminos, (capítulo 29), se hace necesario establecer programas de seguimiento protocolizados en especial para los preterminos de menor peso. Resumimos a continuación los cuidados que deben seguirse.

- Atención nutricional y seguimiento de su crecimiento, disponiendo de estudios longitudinales y tablas de referencia (19,20,21) El objetivo nutricional inmediato es obtener crecimiento semejante al intrauterino, pocas veces conseguido. Alteraciones nutricionales específicas evolutivas incluyen raquitismo, osteopenia y anemia.
- Atención a la discapacidad motora, sensorial y dificultades para el aprendizaje. El riesgo de parálisis cerebral en los preterminos de muy bajo peso es del 10%, distribuida en tercios iguales entre las formas leve, moderada y grave; Las alteraciones sensoriales incluyen el seguimiento oftalmológico y auditivo. Atención a los problemas del comportamiento y del aprendizaje cuya incidencia es mayor que en la población general.
- Integración socio-familiar: a menudo en ambientes problemáticos desde el punto de vista social, económico o cultural, con conductas parenterales variadas que frecuentemente tienden a la sobreprotección. En el otro extremo aparecen conductas negligentes que incluyen el maltrato; en una serie propia encontramos una alta prevalencia de accidentes afectando a un 10% de los preterminos .

Existe un riesgo de muerte súbita que multiplica por 3 la del recién nacido a

termino, en los de peso inferiores a 1500 gr. Se insistirá en corregir otros factores asociados, como el tabaquismo, la contaminación ambiental, la temperatura alta, el abrigo excesivo o la postura durante el sueño²².

- Las infecciones respiratorias de vías altas repetidas condicionan frecuentes reingresos, en especial en los pacientes afectos de broncodisplasia. Se indicaran medidas higienicas y sanitarias, aislamiento de individuos infectados, evitar el hacinamiento y demorar la escolarización hasta los 2 años. La administración de Palimizumab, ha reducido los ingresos por bronquiolitis por VRS en la población de riesgo.
- Mayor incidencia de angiomas cutáneos, tuberosos o en fresa, en crecimiento durante los primeros meses de vida, desaparecen espontáneamente a los 4 o 5 años de vida, dejando una cicatriz blanquecina..
- La aparición de hernias inguinoescrotales, son mas frecuentes cuanto menor es la edad de gestación. Por debajo de 32 semanas la frecuencia es similar en ambos sexos, con posterioridad más prevalente en varones. La cirugía esta indicada y debe ser programada.

Deformidad craneal escafocefalica producto del apoyo lateral mantenido, secundario a la hipotonía cervical del pretermino; hipoplaxia maxilar y paladar ojival que condicionara malposicion dental y maloclusión con necesidad de ortodoncia a los 5 o 6 años de vida. Las deformidades craneales acentuadas de origen prenatal, como ocurre en los preterminos gemelares, deben ser referidas para valoración ortopedica.

VACUNACIONES DEL PRETERMINO

Los niños prematuros, como regla general, deben recibir las vacunas a la misma edad cronológica y con las mismas pautas y dosis que sus coetáneos, cualquiera que sea su edad gestacional. La respuesta inmune en este grupo de pacientes no difiere significativamente de los recién nacidos a término. Si el paciente se encuentra ingresado a los 2 meses recibirá la primera dosis frente a : DTP, poliovirus parenteral (VIP), Hemofilus B (hib) Meningococ C y antineumococica heptavalente, durante el ingreso. La vacunación frente a hepatitis B, puede ser menos protectora, por lo que se demora su administración hasta que el niño tenga 2 meses de edad o supere los 2000 gr. Si se trata de un hijo de madre portadora de HBs Ag, debe recibir la dosis vacunal más gammaglobulina hiperinmune, cualquiera que sea su peso.

.Se recomienda la vacunación antigripal a partir del 6º mes de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tucker J, McGuire W, Epidemiology of preterm birth . BMJ 2004;329:675-678
2. Kimberly G.L, Choherty J.P. Identificación del recién nacido de alto riesgo y valoración de la edad gestacional. Prematuridad, hipermadurez, peso elevado y bajo peso para su edad gestacional. En Manual de Cuidados Neonatales. Edt Choherty J P, Eichenwald E.C., Stark A.R. 4 Ed (Barc) 2005, 3 :50-66
3. en www.INEbase/Demografía y Población/Movimiento natural de la población
4. Pallás Alonso CR, Programa de actividades preventivas en niños prematuros con peso al nacimiento menor de 1500 gs. IV Jornadas de

- Actualización en Pediatría. Soc.Ped. Atención Primaria de Extremadura. Foro Ped 2006: 37-55.
5. Romero R. "Preterm birth: crisis and opportunity" Lancet 2006, 368:339
 6. Jain S, Cheng J. Emergency Department Visit and Rehospitalizations in Late Preterm Infants. Clin Perinat 2006; 33: 935-946
 7. Goldenberg R L, Culhene J F. Infection as a cause of preterm birth. Clin Perinat 2003. 30: 677-700
 8. Huddleston J. Sanchez-Ramos L. Huddleston K.W. Acute management of Preterm Labor. Clin Perinat 2003, 30: 803-824
 9. Lopez Maestro M, Pallás Alonso C R, Muñoz Labian M.C, Barrio Andres M C, Medina Lopez C, de la Cruz Bartola J. Uso de CPAP en la estabilidad inicial de los niños con peso al nacimiento inferior a 1500 gr. An Pediatr (Barc) 2006; 64: 422-427
 10. En www.se.neonatal.es . SEN 1500
 11. Jiménez R, Figueras-Aloy J. Prematuridad. en Tratado de Pediatría. M.Cruz . 9ª Ed. Vol 1 Ed Ergon Madrid 2006.vol 1: 69-77
 12. Schmidt B. Roberts R.S. Davis P. Doyle L.W. BarringtonK.J. Ohlsson. A, Solimano A. and Tin W. Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity N.Engl J Med 2006, 354; 20-28
 13. Schmidt B. Roberts R.S. Davis P. Doyle L.W. BarringtonK.J. OhlssonA Solimano A. and Tin W. The Internacional Caffeine for Apnea of Prematurity (CAP) Trial: Outcomes al 18-21 months Hot Topics in Neonatology 2007. Ed Lucey J.F. Washinton 2007 : 194.
 14. Perez Rodriguez, J. y Peralta Calvo, J "Retinopatía de la prematuridad en la primera década del siglo XXI. Dos caras de la misma moneda" An Pediatr (Barc) 2007; 66: 549-450
 15. Maisels M.J. and Wathchtko J.F. Treatment of jaundice in Low Birthweigh Infants" Arch.Dis.Child Fetal. Neonatal. 2003; 88: 449-453.
 16. Evans N. : Wich inotrope for which baby ? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006; 91:F213-F220
 17. Santos Garcia J.G. Gallego Fuentes M.J. Imaz Roncero A.,Martinez Robles J.V., Fernandez Calvo J.L. Mortalidad neonatal del Hospital Clínico Universitario de Valladolid en la decada de los noventa" Bol Pediatr 2004; 44: 113-119
 18. Evans N, Hutchinson J, Simpson J.M., Donoghue D, Darlow B, Henderson-Smart D on behalf of the Australian and New Zealand Neonatal Network. Prenatal predictors of mortality in very preterm infants cared for in the Australian an New Zealand Neonatal Network. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007; F34-F40.
 19. Hernandez Gonzalez N, Salas Hernandez S, Garcia-Alix A, Rodríguez herrero C, Perez Rodríguez J, Omeñaca Teres F, Quero Jiménez J. Morbilidad a los 2 años de edad en niños con peso al nacimiento menor de 1500 gramos.An Pediatr (Barc) 2005; 62:320-327
 20. Rodriguez Garcia J, Bosch Gimenez V.M, Alonso Garcia M.A, Borrajo Guadarrama E, Perez Flores D. "Estudio longitudinal del crecimiento del recién nacido pretermino" An Pediatr. (Barc) 2003;53:241-251
 21. Carlos Castesana Y, Castro Laiz C, Centeno Monterrubio C, Martin Vargas L, Cotero Lavin A, Valls i Soler A. "Crecimiento postnatal hasta los dos años de edad corregida de una cohorte de recién nacido de muy bajo peso de nacimiento" An Pediat 2005;62: 312-319
 22. Ehrenkranz R.A, Vohr B.R, Dusick A.M. for the NICHD Neonatal Research Network " Longitudinal Growth of Hospitalized ELBW Infants and Outcome in Early Childhood" Pediatr Res 2002; 47 : 307 3011

23. Cardesa-Garcia J.J., Galan E. Muerte subita del lactante. En Tratado de Pediatría. M.Cruz. 9ª Edicc. Ergon Ed. Madrid 2006 vol II;2090-2095.