

# Factores de mortalidad en prematuros menores de 34 semanas de gestación

## Mortality factors in preterm under 34 weeks gestation

Elba Nelly Cano-Vázquez,<sup>1</sup> Itzel Nogales-Delfín,<sup>2</sup> Celia Valdez-Cabrera,<sup>3</sup> Marianne Gisselle Monroy-Azuara,<sup>4</sup> Graciela Sideny Arciga-Vázquez,<sup>5</sup> Socorro Méndez-Martínez<sup>6</sup>

### Resumen

**OBJETIVO:** Determinar los factores asociados con mortalidad en recién nacidos prematuros iguales o menores de 34 semanas de gestación.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio de cohorte, retrospectivo, efectuado en recién nacidos prematuros, iguales o menores de 34 semanas de gestación y peso de  $\pm 1500$  g ingresados a cuidados intensivos neonatales. Se revisaron: edad gestacional, sexo, peso, Apgar al minuto y 5 minutos, puntaje en la escala CRIB II, reanimación, tipo de ventilación; variables maternas: edad, control prenatal, enfermedades durante el embarazo, administración de corticosteroides prenatales y la mortalidad neonatal. Se utilizó estadística descriptiva y se determinó el riesgo relativo, con IC95%.

**RESULTADOS:** La mortalidad global fue de 19.1% a 7 días de vida extrauterina, 55.5% correspondió al género femenino; el peso promedio fue  $771.1 \pm 189$  g, el 88.8% correspondió a prematuros extremos. El Apgar al minuto de vida fue de 7 a 10 en el 25.5%, y a los 5 minutos fue menor de 7, también en 25%. La mortalidad aumentó con el puntaje de CRIB  $>10$ . La única variable de riesgo fue el puntaje de CRIB II. Solo el puntaje de CRIB II mayor de 10, que correspondió a 18.8, se asoció con mortalidad.

**CONCLUSIONES:** La mortalidad es inversamente proporcional al peso y la edad gestacional. El puntaje de CRIB II es un indicador oportuno para identificar el riesgo de mortalidad en recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de gestación.

**PALABRAS CLAVE:** Mortalidad neonatal; peso al nacimiento; unidad de cuidados intensivos; edad gestacional; índice de Apgar; prematuro extremo; corticosteroides antenatales; factores de riesgo.

### Abstract

**OBJECTIVE:** To determine the factors associated with mortality in premature before 34 weeks' gestation, in a second-level-hospital.

**MATERIALS AND METHODS:** Retrospective cohort, in preterm  $\pm 34$  weeks and birth weight  $\pm 1500$  g admitted to the neonatal intensive care unit (NICU). We reviewed the gestational age, gender, weight, 1-minute and 5-minute Apgar scores, CRIB II score, resuscitation, ventilation type and maternal variables: age, prenatal care, disorders during pregnancy, antenatal corticosteroid therapy and neonatal mortality. The descriptive statistics analysis was employed Statistical analysis descriptive and relative risk, 95% confidence intervals.

**RESULTS:** Overall mortality was 19.1% in the first 7 days of life, 55.5% female, mean weight  $771.1 \pm 189$  g, 88.8% extremely preterm, 1 minute Apgar score of 7 a 10 was 25.5%, Apgar of 4 a 6 on 36.1% and 5 minutes  $< 7$  was 25%. Mortality increased with score CRIB II  $>10$ . Only the score CRIB II was 18.8 is associated with mortality.

**CONCLUSIONS:** The mortality risk is inversely proportional to the weight and gestational age in the first days of life. The CRIB II scale is an opportune indicator for identifying mortality risk in neonates under 34 weeks of gestation.

**KEYWORDS:** Neonatal mortality; Birth weight; Preterm; Neonatal intensive care unit; Gestational age; Apgar score; Age prenatal care; Extremely preterm; Antenatal corticosteroids; Risk factors.

<sup>1</sup> Facultad de Medicina, Universidad de las Américas Puebla, Puebla, México.

<sup>2</sup> Residente de 3er. Año del Hospital General Regional No. 36 Puebla, México.

<sup>3</sup> Neonatología, Hospital General Regional No. 36 Puebla, México.

<sup>4</sup> Facultad de Medicina, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Puebla, México.

<sup>5</sup> Coordinación de Planeación y Enlace Institucional, Órgano de Operación.

<sup>6</sup> Administrativa Desconcentrada, Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla, México.

**Recibido:** 15 de enero 2020

**Aceptado:** 12 de febrero 2021

### Correspondencia:

Socorro Méndez-Martínez  
soco\_6914@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como:

Cano-Vázquez EN, Nogales-Delfín I, Valdez-Cabrera C, Monroy-Azuara MG, Arciga-Vázquez GS, Méndez-Martínez S. Factores de mortalidad en prematuros menores de 34 semanas de gestación. Acta Pediatr Mex 2021; 42 (2): 66-73.

<http://dx.doi.org/10.18233/APM42No2pp66-731958>

## ANTECEDENTES

En los últimos años, la supervivencia del recién nacido prematuro se ha incrementado, a pesar de los avances tecnológicos y esfuerzos de los expertos en salud neonatal. Los prematuros extremos (menores de 28 semanas de gestación) y con peso extremadamente bajo al nacer (<1000 g) tienen alto riesgo de mortalidad y discapacidad, además de elevada morbilidad.<sup>1,2</sup> El 99% de las muertes neonatales ocurre en países de bajos y medianos ingresos,<sup>3</sup> reportando 9 veces más riesgo de mortalidad comparada con los países industrializados.<sup>4</sup> Pakistán y la República Centroafricana registran la tasa de mortalidad neonatal más elevada del mundo, con 45.6 y 42.3 por cada 1000 nacidos vivos, respectivamente. México se posiciona en el lugar 109, con una tasa de 7.8 por cada 1000 nacidos vivos, equivalente a una defunción por cada 128 nacidos vivos.<sup>5</sup> El estado de Puebla registra la mayor tasa de mortalidad infantil, con 14.5 por cada 1000 nacidos vivos, seguido de la Ciudad de México con 13.8 y Tlaxcala con 13.3; Nuevo León supone una tasa baja, con 8.1 por cada 1000 nacidos vivos.<sup>6</sup>

La mortalidad neonatal se determina por factores socioeconómicos, culturales, biológicos y asistenciales, y constituye un indicador sensible del estado de salud y grado de desarrollo de una población, relacionado con la calidad de la atención del recién nacido.<sup>7,8</sup> Entre los factores maternos de mortalidad neonatal se encuentran: multiparidad, control prenatal inadecuado, trabajo de parto prolongado y edad temprana.<sup>9,10</sup> Los factores atribuibles a mortalidad en los recién nacidos son: parto prematuro, asfisia e infecciones.<sup>11</sup>

El incremento de la morbilidad y mortalidad neonatal se relaciona con menor edad gestacional y peso al nacimiento.<sup>11-14</sup> El 35% de las muertes neonatales a nivel mundial se atribuye a la prematuridad, como principal causa de

mortalidad en menores de 5 años,<sup>15</sup> derivado de la disfunción multisistémica y producción de factores endógenos insuficientes,<sup>16,17</sup> inadecuada coordinación de los reflejos de succión y deglución,<sup>18</sup> deficiente regulación de la temperatura,<sup>19</sup> que lo hace un grupo particularmente vulnerable de sufrir complicaciones.

Las complicaciones más frecuentes son: displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante y retinopatía del prematuro.<sup>20,21</sup> El peso muy bajo al nacimiento (menor de 1500 g) tiene riesgo elevado de hipoglucemia, asfisia, dificultad respiratoria, desequilibrio hidroelectrolítico, hiperbilirrubinemia e infección, entre otros.<sup>22</sup> En países industrializados, los recién nacidos con muy bajo peso al nacer tienen 200 veces más riesgo de morir en el período neonatal, comparados con los que pesan más de 2500 g.<sup>1</sup>

Con los avances en la atención perinatal y neonatal en las últimas décadas, la supervivencia de los neonatos ingresados a cuidados intensivos neonatales (UCIN) aumentó considerablemente. Las cifras reportadas en las UCIN son limitadas en hospitales de segundo nivel de atención, por lo que es importante determinar los factores asociados con mortalidad en esta población de riesgo, fundamentales para el tratamiento adecuado y oportuno de los pacientes.

Con base en lo anterior, el objetivo de este estudio fue: determinar los factores de riesgo asociados con mortalidad en recién nacidos prematuros antes de las 34 semanas de gestación.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de cohorte, retrospectivo, efectuado en la unidad de cuidados intensivos del Hospital General Regional 36 de Puebla, entre octubre de 2015 y septiembre de 2016. Se incluyeron recién nacidos prematuros, con edad gestacional igual o menor de 34 semanas, y peso igual o menor-

de 1500 g. Se registraron las variables: puntaje Apgar al minuto y 5 minutos, administración de surfactante, apoyo ventilatorio, modalidad y su duración, y comorbilidades. Entre las variables obstétricas y prenatales se evaluaron: edad materna, enfermedades crónico-degenerativas, control prenatal, antecedente de ruptura de membranas por más de 18 horas y corioamnionitis, complicaciones o enfermedades durante el embarazo, cantidad de embarazos y consumo de corticosteroides prenatales; se analizaron los factores de mortalidad en los primeros 125 días.

Se aplicó la escala CRIB II para predecir la mortalidad neonatal temprana (puntaje global de 0 a 27), que evalúa el género, edad gestacional y peso al nacer, temperatura corporal al ingreso a la UCIN, y el exceso de base en las primeras 12 horas de vida.<sup>23</sup> Se excluyeron los prematuros con malformaciones congénitas y trasladados a otra institución.

Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva; se determinó el RR e IC95%, además de la comparación entre los recién nacidos vivos y los que fallecieron mediante la  $\chi^2$  y U de Mann-Whitney. El valor de  $p < 0.05$  se consi-

deró estadísticamente significativo. Los datos se evaluaron con el programa SPSS v 23.

## RESULTADOS

Se registraron 47 recién nacidos prematuros (26 varones y 21 mujeres), con edad gestacional media de  $29.4 \pm 2.16$ . Diecisiete prematuros extremos (menos de 23 semanas de gestación), 22 muy prematuros (28-32 semanas de gestación) y 8 prematuros moderados (32-37 semanas de gestación). El peso promedio fue de  $1032 \pm 275.09$  g; se encontraron 24 neonatos con muy bajo peso al nacer (menos de 1500 g), 23 con peso extremadamente bajo (menos de 1000 g) y 19 con peso bajo para la edad gestacional. El 19.1% ( $n = 9$ ) los recién nacidos falleció en el período neonatal temprano (primeros 7 días de vida), 8 eran prematuros extremos y todos ( $n = 9$ ) clasificados con peso extremadamente bajo al nacimiento ( $\bar{x} = 771.1 \pm 189.0$ ), los supervivientes tuvieron un peso promedio de  $1094.08 \pm 256.59$ . El 25.5% tuvo puntuación de Apgar al minuto de 7-10. **Cuadro 1**

El 80.85% ( $n = 38$ ) de los recién nacidos recibió surfactante y 82.97% ( $n = 39$ ) ventilación

**Cuadro 1.** Factores de riesgo de mortalidad en recién nacidos prematuros. Comparación entre ambos grupos

Variables	Recién nacidos vivos n = 38 (n, %)	Recién nacidos fallecidos n = 9 (n, %)	p
Peso ( $\bar{x} \pm DE$ )	1094.0 $\pm$ 256.5	771.1 $\pm$ 189.0	0.001 <sup>a</sup>
Edad gestacional ( $\bar{x} \pm DE$ )	29.9 $\pm$ 2.02	27.1 $\pm$ 0.78	0.000 <sup>a</sup>
Masculino	22 (57.9)	4 (44.4)	0.551 <sup>b</sup>
Peso bajo la para edad gestacional	16 (42.1)	3 (33.3)	0.129 <sup>b</sup>
Corticosteroides prenatales	5, 13.2	5, 55.6	0.005 <sup>b</sup>
CPAP	20, 52.6	1, 11.1	0.024 <sup>b</sup>
Cardiopatía congénita	20, 52.6	-	0.004 <sup>b</sup>
Hiperbilirrubinemia	25, 65.8	-	0.000 <sup>b</sup>
Hemorragia intraventricular	15, 39.5	-	0.022 <sup>b</sup>
Displasia broncopulmonar	18, 47.4	-	0.009 <sup>b</sup>
CRIB II	5.1 $\pm$ 3.7 (0, 14)	12.1 $\pm$ 4.1 (4, 17)	0.000 <sup>b</sup>
<sup>a</sup> U de Mann-Whitney, <sup>b</sup> $\chi^2$ .			

mecánica; todos los neonatos que fallecieron recibieron surfactante en las primeras 24 horas de vida y ventilación mecánica a su ingreso. El 46.8% (n = 22) requirió maniobras habituales de reanimación y 53.19% (n = 25) ventilación con presión positiva; a 21 recién nacidos se aplicó presión positiva continua en la vía aérea (11.1% fallecieron;  $p < 0.05$ ). La presión positiva continua en la vía aérea fue diferente entre los grupos de estudio. Los límites de edad de las madres fueron 21 y 40 años ( $29.04 \pm 5.18$ ), con promedio ligeramente superior en el grupo de supervivientes ( $29.32 \pm 5.41$  vs  $27.89 \pm 4.13$ ); el 46% de las madres eran primigestas y fallecieron 4 recién nacidos; el 25.5% eran secundigestas. El 74.4% (n=35) de las mujeres recibió control prenatal adecuado: el 76.3% (n = 29) de los recién nacidos que supervivieron vs 66.7% (n = 6) de los que fallecieron. El 51.07% (n = 24) de las madres tuvo infecciones,

sobre todo las del grupo de los recién nacidos fallecidos (47.4 vs 66.7%); la enfermedad hipertensiva del embarazo apareció en 42.5% (n = 20), fue más prevalente en el grupo de los recién nacidos fallecidos (42.1% vs 44.4%); así también, el 27.6% (n = 13) reportó ruptura prematura de membranas, predominando en el grupo de los fallecidos (26.3 vs 33.3%). El 13.2% (n = 5) de los supervivientes recibió corticosteroides prenatales, en contraste con 55.6% (n = 5) de los fallecidos.

El 87.23% (n = 41) de los pacientes y el 100% (n = 9) de los fallecidos tuvieron síndrome de dificultad respiratoria, seguido de sepsis neonatal en 85.10% (n = 40) y 77.8% (n = 7), respectivamente, y fueron los motivos de defunción. La cardiopatía congénita, hiperbilirrubinemia, hemorragia intraventricular y displasia broncopulmonar prevalecieron en los supervivientes. **Cuadro 2**

**Cuadro 2.** Comorbilidades en los recién nacidos prematuros con peso menor de 1500 g

Variables	Valor	IC 95%	
CRIB II $\geq 10$	18.8	2.59 - 136.93	
	Recién nacidos vivos n = 38 n (%)	Fallecidos n = 9 n (%)	p
Administración de surfactante	29 (76.3)	9 (100)	0.344
Ventilación mecánica	30 (78.9)	9 (100)	0.378
VPP	21 (55.3)	4 (44.4)	0.427
CPAP <sup>b</sup>	20 (52.6)	1 (11.1)	0.776
Cardiopatía congénita <sup>b</sup>	20 (52.6)	-	0.145
SDR	32 (84.2)	9 (100)	0.445
Hiperbilirrubinemia <sup>b</sup>	25 (65.8)	-	0.106
Hemorragia intraventricular <sup>b</sup>	15 (39.5)	-	0.211
Sepsis	33 (86.8)	7 (77.8)	0.520
Persistencia del conducto arterioso	8 (21.1)	-	0.374
Retinopatía del prematuro	7 (18.4)	-	0.408
Anemia	9 (23.7)	-	0.344
Enterocolitis necrosante	9 (23.7)	-	0.344
Displasia broncopulmonar <sup>b</sup>	18 (47.4)	-	0.167

VPP: ventilación por presión positiva; CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; SDR: síndrome de dificultad respiratoria. U de Mann-Whitney,  $p < 0.05$ , <sup>a</sup>  $\chi^2$ ,  $p < 0.05$ <sup>b</sup>

Respecto de la escala CRIB II, registró una media de  $12.11 \pm 4.16$  en los recién nacidos fallecidos. El RR para CRIB II fue de 18 e IC95%: 2.59-136.9. **Cuadro 3**

**Cuadro 3.** Factores que influyen en la mortalidad de los recién nacidos prematuros. Estimación del riesgo relativo

Variable	Valor	IC95%
CRIB II $\geq 10$	18.8	2.59-136.93

DISCUSIÓN

El período neonatal temprano es el de mayor vulnerabilidad para la supervivencia del recién nacido prematuro. El 83% de las muertes neonatales por prematuridad ocurre durante la primera semana de vida.<sup>24</sup> En nuestro estudio, todas las muertes neonatales se registraron en este período, con una mortalidad global de 19.1%, inferior a la registrada en la India (40.3%),<sup>25</sup> Etiopía (28.8%)<sup>26</sup> y el Sureste de Nigeria (24.0%);<sup>27</sup> en Argentina, Brasil, Chile, Paraguay, Perú y Uruguay se reporta un 26% al respecto.<sup>20</sup> En el ámbito nacional, la mortalidad registrada en este estudio superó la reportada en 135 prematuros con peso menor de 1500 g del Instituto Nacional de Perinatología (16.29%), institución donde se registran embarazos de alto riesgo;<sup>22</sup> la baja mortalidad neonatal por prematurez del Hospital General de Irapuato en 2013 (3.5%).<sup>28</sup> Así también, se registró una mortalidad superior a la descrita en prematuros de Trinidad y Tobago (12.4 %),<sup>29</sup> Corea del Sur (7.6%)<sup>30</sup> y Australia (7.7%).<sup>31</sup> Esta variabilidad tan amplia puede explicarse por el tipo de institución médica, en nuestro caso se trata de un hospital de referencia en la ciudad de Puebla, o puede ser derivado de las diferentes metodologías utilizadas en los estudios, la calidad de la atención al recién nacido y los factores de riesgo específicos de cada población de estudio, en la que los prematuros extremos y quienes nacen con peso extremadamente bajo representan los grupos de mayor riesgo.

En nuestro estudio, el incremento en la edad gestacional representó un factor de protección para mortalidad, similar a lo reportado en otras series, donde la edad gestacional y el peso al nacimiento son factores de mortalidad;<sup>1,10-14,22</sup> una semana adicional *in utero* puede reducir el riesgo de mortalidad y el tiempo de hospitalización por un mínimo de 8 días en recién nacidos de 26-32 semanas de gestación.<sup>32</sup> En prematuros extremos el aumento de la edad gestacional reduce considerablemente la mortalidad, al igual que el peso al nacer, factores que se consideran predictores de mortalidad o neurodesarrollo.<sup>33</sup>

Las complicaciones neonatales se han asociado con bajo peso al nacer y menor edad gestacional. Schindler y sus colaboradores<sup>31</sup> señalan que la hemorragia intraventricular y asfixia neonatal son causas frecuentes de mortalidad entre las semanas 26-28 y 29-31 de gestación, respectivamente; mientras que en recién nacidos menores de 1500 g, la hemorragia pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria y sepsis son las más prevalentes.<sup>25,34</sup> Al igual que en este estudio, Genes y su grupo,<sup>35</sup> en un centro materno infantil con 128 recién nacidos pretérmino, informaron que el síndrome de dificultad respiratoria y la sepsis neonatal presentaron las principales causas de mortalidad. Los casos de mortalidad sucedieron en el período neonatal precoz. Se ha reportado que las cardiopatías congénitas, el síndrome de fuga aérea, la hipoplasia pulmonar, la sepsis y la hemorragia intraventricular constituyen causas prevalentes de mortalidad.<sup>22,24,30</sup> La hemorragia intraventricular es frecuente a menor edad gestacional<sup>22,31</sup> y solo se reportó en el grupo de los supervivientes; la cardiopatía congénita, hiperbilirrubinemia, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrosante, retinopatía del prematuro, anemia y persistencia del conducto arterioso fueron comorbilidades que aparecieron con el tiempo.

Todos los recién nacidos fallecidos recibieron surfactante y ventilación mecánica a su ingreso, en contraste con el 11.1% que recibió presión

positiva continua en la vía aérea (CPAP) y el 50% de los sobrevivientes tuvo CPAP y no mostró asociación con la mayor mortalidad. En países industrializados, la aplicación de presión positiva continua en la vía aérea en recién nacidos pretérmino reduce, incluso, 66% de la mortalidad intrahospitalaria.<sup>36</sup> Además, se ha reportado que la administración de corticosteroides maternos y aplicación temprana de CPAP, además de surfactante profiláctico, es una estrategia favorable.<sup>37</sup> La aplicación selectiva de surfactante conlleva una reducción en la mortalidad.<sup>38</sup> Aunque ambos grupos recibieron surfactante y ventilación mecánica, se desconoce el momento en que debe administrarse el primero, situación que podría influir en el pronóstico y reducir la mortalidad neonatal.<sup>39</sup> La ventilación mecánica incrementa la mortalidad en recién nacidos de muy bajo peso<sup>29</sup> después de dos semanas,<sup>40</sup> lo que representa un periodo superior al tiempo registrado en nuestro estudio.

En cuanto a los factores maternos, la edad (20-41 años) no influyó en la mortalidad. Se ha reportado que las madres de entre 20 y 34 años tienen menor riesgo de mortalidad que las del grupo de 13-19 años<sup>10</sup> y, particularmente, menores de 16 años.<sup>41</sup> De igual manera, la mayoría de los casos correspondieron al primer embarazo, suceso asociado con menor riesgo de mortalidad.<sup>10</sup> El 74.4% de las mujeres recibió control prenatal adecuado; la enfermedad hipertensiva del embarazo, cervicovaginitis, infección de vías urinarias y ruptura prematura de membranas no modifican la mortalidad, contrario a lo reportado por Pereira-García y colaboradores.<sup>14</sup>

La administración prenatal de corticosteroides no mostró relación significativa con la reducción de mortalidad, lo que difiere de lo reportado en otros estudios.<sup>31,42</sup> No obstante, estos solo se aplicaron a 5 de los supervivientes.

La escala CRIB II informó un puntaje mayor de 10, lo que representa una clasificación de

“mortalidad”. Ramírez-Huerta y sus coautores<sup>43</sup> reportaron una sensibilidad del CRIB-II de 93% y especificidad de 98%, con puntaje mayor de 10. Fernández-Carrocer y colaboradores<sup>44</sup> señalaron una mortalidad de 96% con 11 puntos y 100% al obtener 12 puntos en recién nacidos menores de 1500 g. Park y su grupo,<sup>30</sup> en 2018, fallaron al demostrar el CRIB II como predictor de mortalidad en la edad gestacional y bajo peso al nacimiento en neonatos con peso extremadamente bajo. La escala CRIB II, inicialmente descrita en recién nacidos menores de 32 semanas de gestación,<sup>23</sup> resultó un indicador oportuno de mortalidad temprana, con puntaje mayor de 10 en recién nacidos menores a 34 semanas de gestación.

## CONCLUSIÓN

El 19.1% de las defunciones ocurrió en los primeros 7 días de vida extrauterina, lo que representa el periodo de mayor vulnerabilidad para la supervivencia del recién nacido prematuro. La edad gestacional y el puntaje alto de CRIB son factores que influyen en la mortalidad y deben considerarse en la toma de decisiones de estos pacientes. La escala CRIB II puede utilizarse de forma adecuada y completa en la unidad de cuidados intensivos, en recién nacidos menores de 34 semanas de gestación.

## REFERENCIAS

1. Castro-Delgado OE, Salas-Delgado I, Acosta-Argoty FA, Delgado-Noguera M, Calvache JA. Muy bajo y extremo bajo peso al nacer. *Pediatr.* 2016; 49: 23-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcpe.2016.02.002>
2. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010; 126 (3): 443-56. DOI: 10.1542/peds.2009-2959
3. Lawn JE, Cousens S, Zupan J. Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: when? where? why? *Lancet.* 2005; 365: 891-900. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71048-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71048-5)
4. UNICEF. Neonatal mortality. 2018. <https://data.unicef.org/topic/child-survival/neonatal-mortality/>



5. UNICEF. Kyrgyzstan ranks #79 out of 184 countries on neonatal mortality rate. 2018. Disponible en: <https://www.unicef.org/kyrgyzstan/press-releases/kyrgyzstan-ranks-79-out-184-countries-neonatal-mortality-rate>
6. Consejo Nacional de Población. Proyecciones de la población de México 2010-2050. 1era ed. Ciudad de México; 2012 p. 25. [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/63977/Documento\\_Metodologico\\_Proyecciones\\_Mexico\\_2010\\_2050.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/63977/Documento_Metodologico_Proyecciones_Mexico_2010_2050.pdf)
7. Gonzalez RM, Gilleskie D. Infant Mortality Rate as a Measure of a Country's Health: A Robust Method to Improve Reliability and Comparability. *Demography*. 2017; 54(2):701-720. <https://doi.org/10.1007/s13524-017-0553-7>
8. Reidpath DD, Allotey P. Infant mortality rate as an indicator of population health. *J Epidemiol Community Health*. 2003; 57 (5): 344-346. <https://doi.org/10.1136/jech.57.5.344>
9. Ndayisenga T. Maternal and Newborn Risk Factors associated With Neonatal Mortality in Gitwe District Hospital in Ruhango District, Rwanda. *Int. J. Med. Public Health*, 2016; 6 (2): 98-102. <https://doi.org/10.5530/ijmedph.2016.2.9>
10. Selemani M, Mwanyangala MA, Mrema S, Shamte A, et al. The effect of mother's age and other related factors on neonatal survival associated with first and second birth in rural, Tanzania: evidence from Ifakara health and demographic surveillance system in rural Tanzania. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14: 240 <https://doi.org/10.1186/1471-2393-14-240>
11. Carrera-Muiños S, Hernández-Sarmiento M, Fernández-Carrocer LA, Cordero-González G, et al. Mortalidad neonatal en una institución de tercer nivel de atención. *Perinatol Reprod Hum*. 2016; 30 (3): 97-102. <https://doi.org/10.1016/j.rprh.2016.11.005>
12. González-Pérez DM, Pérez-Rodríguez G, Leal-Omana JC, Ruiz-Rosas RA, González-Izquierdo JJ. Tendencia y causas de mortalidad neonatal en el Instituto Mexicano del Seguro Social 2011-2014 a nivel nacional. *Rev Mex Pediatr*. 2016; 83 (4): 115-123.
13. Jacob J, Kamitsuka M, Clark R, Kelleher A, Spitzer AR. Etiologies of NICU Deaths. *Pediatrics*. 2015; 1: e59-65. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2967>
14. Pereira-Garcia L, Mariano-Fernandes C, Traebert J. Risk factors for neonatal death in the capital city with the lowest infant mortality rate in Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2019; 95 (2): 194-200. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2017.12.007>
15. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health* 2019; 7 (1): pe37-46. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30451-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30451-0)
16. Van-Wassenaer AG, Kok JH. Hypothyroxinaemia and thyroid function after preterm birth. *Semin Neonatol*. 2004; 9: 3-11. [https://doi.org/10.1016/S1084-2756\(03\)00114-3](https://doi.org/10.1016/S1084-2756(03)00114-3)
17. Picone S, Aufieri R, Piermichele P. Adrenal insufficiency in the preterm infant. *Ital J Pediatr*. 2015; 41: A30. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-41-S1-A30>
18. Lau C. Development of suck and swallow mechanisms in infants. *Ann Nutr Metab*. 2015; 66: 7-14. <https://doi.org/10.1159/000381361>
19. Lyu Y, Shah PS, Ye XY, Warre R, et al. Association between admission temperature and mortality and major morbidity in preterm infants born at fewer than 33 weeks' gestation. *JAMA Pediatr*. 2015; 169 (4): e150277. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.0277>
20. Fernández R, D'Apremont I, Domínguez A, Tapia JL. Supervivencia y morbilidad en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en una red neonatal sudamericana. *Arch Argent Pediatr*. 2014; 112: 405-12. <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2014.405>
21. Janevic T, Zeitlin J, Auger N, Egovora NN, et al. Association of Race/Ethnicity with very preterm Neonatal morbidities. *JAMA Pediatr*. 2018; 172: 1061-69. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.2029>
22. Rivera-Rueda MA, Fernández-Carrocer LA, Michel-Macías C, Carrera-Muiños S, et al. Morbilidad y mortalidad de neonatos < 1,500 g ingresados a la UCIN de un hospital de tercer nivel de atención. *Perinatol Reprod Hum*. 2017; 31 (4): 163-169. <https://doi.org/10.1016/j.rprh.2018.03.009>
23. Parry G, Tucker J, Tarnow-Mordi W. CRIB II: an update of the clinical risk index for babies score. *Lancet*. 2003; 361 (9371): 1789-91. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13397-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13397-1)
24. Sankar MJ, Natarajan CK, Das RR, Agarwal R, Chandrasekaran A, Paul VK. When do newborns die? A systematic review of timing of overall and cause-specific neonatal deaths in developing countries. *J Perinatol*. 2016; 36: S1-S11. <https://doi.org/10.1038/jp.2016.27>
25. Kabilan S, Kumar MS. Morbidity and mortality pattern of very low birth weight infants admitted in SNCU in a South Asian tertiary care centre. *Int J Contemp Pediatr*. 2018; 5 (3): 720-725. <http://dx.doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20181025>
26. Yismaw AE, Gelagay AD, Sisay MM. Survival and predictors among preterm neonates admitted at University of Gondar comprehensive specialized hospital neonatal intensive care unit, Northwest Ethiopia *Ital J of Pediatr*. 2019; 45:4. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0597-3>
27. Lyoke CA, Lawani OL, Ezugwu EC, Ilchukwu G, et al. Prevalence and perinatal mortality associated with preterm births in a tertiary medical center in South East Nigeria. *International Journal of Women's Health*. 2014; 6: 881-888. <http://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S72229>
28. 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(4):299-303.
29. Cupen K, Barran A, Singh V, Dialsingh I. Risk Factors Associated with Preterm Neonatal Mortality: A Case Study Using Data from Mt. Hope Women's Hospital in Trinidad and Tobago. *Children*. 2017; 4 (12): 108. <https://doi.org/10.3390/children4120108>

30. Park JH, Chang YS, Ahn SY, Sung SI, Park WS. Predicting mortality in extremely low birth weight infants: Comparison between gestational age, birth weight, Apgar score, CRIB II score, initial and lowest serum albumin levels. *PLoS ONE*. 2018; 13 (2): e0192232. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192232>
31. Schindler T, Koller-Smith L, Lui K, Bajuk B, Bolisetty S. Causes of death in very preterm infants cared for in neonatal intensive care units: a population-based retrospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2017; 17 (1): 59. <https://doi.org/10.1186/s12887-017-0810-3>
32. Manuck TA, Rice MM, Bailit JL, Grobman WA, et al. Preterm Neonatal Morbidity and Mortality by Gestational Age: A Contemporary Cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 215 (1): 103.e1-103.e14. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.01.004>
33. Ambalavanan N, Carlo WA, Tyson JE, Langer JC, et al. Outcome Trajectories in Extremely Preterm Infants. *Pediatrics*. 2012; 130 (1): e115-e125. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3693>
34. Tagare A, Chaudhari S, Kadam S, Vaidya U, Pandit A, Sayyad MG. Mortality and morbidity in extremely low birth weight (ELBW) infants in a neonatal intensive care unit. *Indian J Pediatr*. 2013; 80 (1): 16-20. <https://doi.org/10.1007/s12098-012-0818-5>
35. Genes L, Lacarrubba J, Caballero C, Fonseca R. Morbimortalidad en recién nacidos de muy bajo peso al nacer. Unidad de neonatología. Centro materno infantil. Hospital de clínicas. *Pediatr Asunción*. 2010; 37:9-22.
36. Thukral A, Sankar MJ, Chandrasekaran A, Agarwal R, Paul VK. Efficacy and safety of CPAP in low- and middle-income countries. *J Perinatol*. 2016; 36 (1): S21-S28. <https://doi.org/10.1038/jp.2016.29>
37. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 3: CD000510. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000510.pub2>
38. Chun J, Sung SI, Ho YH, Kim J, et al. Prophylactic versus Early Rescue Surfactant Treatment in Preterm Infants Born at Less than 30 Weeks Gestation or with Birth Weight Less than or Equal 1,250 Grams. *J Korean Med Sci*. 2017; 32 (8): 1288-1294. <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.8.1288>
39. Bahadue FL1, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 11: CD001456. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001456.pub2>
40. Choi YB, Lee J, Park J, Jun YH. Impact of Prolonged Mechanical Ventilation in Very Low Birth Weight Infants: Results From a National Cohort Study. *J Pediatr*. 2018; 194: 34-39.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.10.042>
41. Neal S, Channon AA, Chintsanya J. The impact of young maternal age at birth on neonatal mortality: Evidence from 45 low and middle income countries. *Plos One*. 2018; 5: e0195731. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195731>
42. Pérez-Ramírez RO, Lona-Reyes JC, Ochoa-Meza CA, Gómez-Ruiz LM, et al. Neonatal morbidity and mortality associated with low adherence to prenatal corticosteroids. *An Pediatr*. 2019; 91 (2): 105-111. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.11.011>
43. Ramírez-Huerta AC, Grober-Páez F, Higuera-Almaraz MA, Higuera-Almaraz E, Castillo-Sánchez R. Clinical risk index for babies II (CRIB II) and weight to predict mortality in preterm infants less than 32 weeks treated with surfactant. *Gac Med Mex*. 2015; 151: 179-83.
44. Fernández-Carrocera LA, Guevara-Fuentes CA, Salinas-Ramírez V. Risk factors associated with mortality in infants weighing less than 1500 g using the CRIB II scale. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2011; 68 (5): 330-336.