

Morbimortalidad en recién nacidos de muy bajo peso en el control de la calidad de la asistencia perinatal

A. Valls i Soler, S. Páramo Andrés, C. Centeno Monterubio, S. Ansó Oliván, P. Gortazar Arias, I. López de Heredia y A. Cotero Lavín

Unidad Neonatal. Departamento de Pediatría. Hospital de Cruces. Universidad del País Vasco. Barakaldo. Bilbao. España.

Objetivo

Comparar los resultados de una cohorte de recién nacidos de muy bajo peso natal (RNMBP) asistidos en nuestra unidad de 1994 a 2000, con referencia al conjunto de todas las variables incluidas en la base de datos de la Red Vermont-Oxford Network (VON).

Métodos

Se seleccionaron los 417 RNMBP nacidos vivos en el centro en los años 1994-2000. A las 80 variables de la VON ya incluidas en la base de datos de la unidad de modo prospectivo, se añadieron otras 20, mediante revisión retrospectiva de las historias clínicas. Se analizaron las tasas de los principales antecedentes, intervenciones y causas de morbilidad, comparando los dos períodos, 1994-1997 y 1998-2000, así como con los resultados referenciados por la VON.

Resultados

La comparación entre ambos períodos mostró un aumento de embarazos múltiples y del uso de corticoides prenatales, así como de la aplicación de surfactante precoz y presión positiva continua. La tasa de hemorragia intraventricular descendió de manera significativa, sin que se observaran diferencias en otras tasas analizadas. Al comparar nuestros datos con VON, se observó que la tasa de cesáreas, embarazos múltiples y uso de corticoides prenatales fueron más elevadas. Si bien los resultados fueron similares a los de la VON, se detectó un cierto exceso de mortalidad en < 800 g, coincidente con tasas más elevadas de sepsis tardías.

Conclusión

Las tasas de morbilidad neonatal disminuyeron durante el período estudiado, comparando favorablemente con las de la VON. En su conjunto, los resultados evidencian una notable calidad de la asistencia perinatal prestada. La

generalización de esta metodología, permitiría comparaciones entre diferentes Unidades, a nivel regional, nacional o Europeo, en una red de unidades recientemente creada (EuroNeoNet.com).

Palabras clave:

Muy bajo peso natal. Morbimortalidad neonatal. Calidad asistencial.

MORBIDITY AND MORTALITY OF VERY-LOW-BIRTH-WEIGHT INFANTS AS AN INDICATOR OF THE QUALITY OF PERINATAL CARE

Objective

To compare the clinical outcomes of a cohort of very low birth weight (VLBW) infants who received healthcare in our unit from 1994-2000 with all the variables included in the Vermont-Oxford Network (VON) database.

Methods

A historical cohort of 417 VLBW live infants born in our center from 1994-2000 was evaluated. The 80 variables of the VON already prospectively included in the unit's database were used and a further 20 variables were added through retrospective review of medical records. The rates of perinatal risk factors, interventions, and causes of morbidity were analyzed and the periods 1994-1997 and 1998-2000 were compared. We also compared these rates with those reported by the VON.

Results

Comparison of the results in both periods showed an increase in the percentage of multiple pregnancies and prenatal corticosteroid exposure, as well as in the early use of

Correspondencia: Dr. A. Valls i Soler.
Unidad Neonatal. Departamento de Pediatría. Hospital de Cruces.
Universidad del País Vasco. EHU.
48903 Barakaldo. Bilbao. España.
Correo electrónico: enadolf@eresmas.net

Recibido en diciembre de 2002.

Aceptado para su publicación en febrero de 2003.

surfactant and continuous positive pressure. The incidence of intraventricular hemorrhage decreased, but no differences were observed in other outcomes. Our rates of Cesarean sections and multiple births, as well as the use of prenatal steroids, were higher than those of the VON. The outcomes of infants receiving healthcare in our unit were similar to those of the VON but mortality in infants weighing < 800 g was slightly higher, coinciding with higher rates of late sepsis.

Conclusion

Morbidity rates in VLWB infants receiving care in our unit decreased during the period studied and compared favorably with those reported by the VON. Altogether, our results indicate that the quality of care in our perinatal center is good. General use of this methodology would permit comparison of outcomes and quality of care across regions and nations, as well as across Europe, in a recently established network (EuroNeoNet.com).

Key words:

Very Low Birth Weight. Neonatal morbidity and mortality. Quality of care.

INTRODUCCIÓN

Los recién nacidos de muy bajo peso natal (menos de 1.500 g) (RNMBP) contribuyen en gran medida a la mortalidad neonatal e infantil, en función de su incidencia y elevada morbimortalidad específica. Si bien la incidencia depende de las condiciones de salud materna, nivel socioeconómico, tipo de centro, etc.; la morbimortalidad específica es sobre todo resultado de la calidad de los cuidados perinatales y neonatales recibidos¹. Una disminución en la tasa de RNMBP haría descender en gran medida la morbimortalidad neonatal, al reducir el número de casos en riesgo de morir o de desarrollar secuelas. Sin embargo, este objetivo no sólo no se ha alcanzado, sino que en realidad las tasas de prematuridad han aumentado en toda Europa, del 4-5 al 7-7,5%, durante los últimos 10 años².

El progreso de los cuidados intensivos³ ha contribuido a la disminución de la mortalidad neonatal, principal causa de la disminución de las tasas de mortalidad infantil del 12-15 al 7-8 por mil, en tan sólo una década. Las tasas de mortalidad específica⁴ que más han descendido son las de los nacidos entre los 750 y 1.500 g, que lo han hecho en casi un 40%. Estos descensos coinciden con la generalización de dos estrategias muy eficaces, la administración prenatal de corticoides para inducir la maduración del pulmón fetal y la instilación traqueal de surfactante exógeno para prevenir o tratar el síndrome de dificultad respiratoria (SDR).

Por otra parte, la posibilidad de mejorar la atención que reciben estos niños requiere a la vez que identificar los riesgos en la población atendida, valorar los resultados obtenidos. Tradicionalmente, esto viene haciéndose por el análisis temporal de las estadísticas internas⁵⁻⁹, pero deberían hacerse también comparaciones externas, para lo-

grar una mayor precisión en la detección de posibles áreas con oportunidades de mejorar la calidad asistencial. Estas comparaciones interinstitucionales deben emplear criterios homogéneos y contrastados. Desde el año 1996, en el que se creó la Red de Unidades Neonatal de la iniciativa Vermont-Oxford (VON), este tipo de comparaciones se han venido realizando¹⁰; sin embargo, ninguna unidad española ha participado en ésta, ni en otras redes.

En nuestro país, las estadísticas oficiales de mortalidad proceden de los certificados de nacimiento y defunción. Sin embargo, estos certificados sólo recogen datos de peso, gestación y causa de muerte, algo que se ha mostrado totalmente ineficaz en el período neonatal para detectar problemas y aportar soluciones. Además, cada centro perinatal recoge información detallada y minuciosa sobre la mortalidad específica de cada grupo de peso y edad gestacional. La mayoría de unidades neonatales tabulan también datos de morbilidad, pero cada centro registra su propias variables, por lo que resulta imposible establecer comparaciones. Por ello, tanto el Comité de Informática de la Sociedad Española de Neonatología como diversos grupos de estudios neonatales de ámbito regional, han establecido bases de datos que recogen estadísticas, pero de nuevo, sólo en relación con la mortalidad neonatal (www.se-neonatal.es).

El objetivo de este trabajo es presentar los resultados de la morbimortalidad de los RNMBP asistidos en nuestra unidad neonatal en los últimos 7 años, comparándolos con los comunicados por la VON para el año 1997.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio retrospectivo longitudinal, de una cohorte histórica de RNMBP asistidos en nuestra unidad neonatal en el período comprendido entre enero de 1994 y diciembre de 2000.

Población estudiada

La recogida de datos se basó en la identificación de todos los RNMBP nacidos vivos en el centro, y su seguimiento hasta el alta hospitalaria. En la base de datos mecanizada, se identificaron todos los recién nacidos vivos de peso natal inferior a 1.500 g, asistidos en el mencionado período de 7 años. De los 444 niños asistidos, se excluyeron 3 pacientes que pesaron menos de 500 g, y otros 24 nacidos en otros centros y luego remitidos al nuestro. Así pues, se incluyeron para el estudio datos de 417 RNMBP.

Recogida de datos

Se recogieron las 100 variables incluidas en la base de datos de la VON, utilizándose sus mismas definiciones (www.vtoxford.org). En la base de datos informatizada de la unidad, se disponía ya de 80 de las 100 variables incluidas en la VON, por lo que su valor o característica

fue en realidad asignado de modo prospectivo. Las otras 20 variables que no figuraban en nuestra base de datos se recuperaron retrospectivamente de las historias clínicas, cumplimentando así una ficha diseñada para tal fin. Las 100 variables registradas se referían a datos demográficos (sexo, peso, edad gestacional, etc.), intervenciones perinatales (corticoides prenatales, tipo de parto, etc.), manejo neonatal inmediato (reanimación), intervenciones profilácticas o terapéuticas neonatales (ventilación mecánica convencional [VMC], oxigenoterapia, etc.); así como variables de resultados (enfermedad pulmonar crónica o displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular

[HIV] con indicación de su grado, enterocolitis necrosante, etc.). En ningún caso se incluyeron datos de identificación individual, respetándose las normas internacionales de protección de datos (Ley Orgánica 15/1999, 13/12/99 de Protección de Datos de Carácter Personal, BOE 298, 14/12/99), así como otra legislación vigente. En este trabajo se excluyen específicamente los datos de seguimiento posnatal después del alta.

Mecanización de datos

Una vez completado y validado, cada protocolo fue mecanizado en una base de datos en Access 97, especialmente diseñada para tal fin, y posteriormente exportado al paquete estadístico SPSS 11.0 para Windows.

Análisis estadístico

Para cada variable se calculó la media, desviación estándar (DE) y los rangos intercuartiles entre el 25 y 75 percentil. Se compararon las tasas de los años 1994-1997 con las del período 1998-2000. Para la comparación de variables cuantitativas se utilizó la t de Student y para variables cualitativas la prueba de chi cuadrado (χ^2). Además, los datos globales de todo el período y los parciales del año 1997 se compararon con los referenciados por la VON para el año 1997, por ser los últimos disponibles. Se calcularon también, en algunos casos, las tasas de morbimortalidad por subgrupos de peso, en intervalos de 250 g. Se aceptó una $p < 0,05$ como indicativa de significación estadística.

RESULTADOS

Comparaciones internas

En primer lugar, se compararon los resultados perinatales obtenidos en dos períodos de tiempo consecutivos, de 1994 a 1997 y de 1998 a 2000. En lo referente a los datos demográficos, el peso y la edad gestacional fueron similares, así como la distribución por sexos y tasas de cesáreas (tabla 1). Sin embargo, se constató un aumento significativo en el uso de corticoides prenatales y el porcentaje de embarazos múltiples. Al comparar las tasas de intervenciones respiratorias, se encontró un aumento significativo en la administración precoz de surfactante exógeno y aplicación de presión positiva continua en vía aérea por vía nasal (CPAP-n). El resto de las intervenciones terapéuticas no presentan diferencias significativas en ambos períodos (tabla 2). La mortalidad de los RNMBP asistidos en nuestra unidad descendió a lo largo del período estudiado en todos los grupos de peso, salvo en los más inmaduros.

Al analizar los datos de las principales causas de morbilidad neonatal, se observa que la tasa de HIV global descendió significativamente, permaneciendo estables las de HIV de grados III y IV. Tampoco se observaron diferencias en las tasas de displasia broncopulmonar, persistencia del conducto arterioso, enterocolitis necrosante, sepsis tardía y mortalidad en ambos períodos (tabla 3).

TABLA 1. Datos demográficos e intervenciones obstétricas

Parámetro	1994-1997	1998-2000	p
Peso (g) (media \pm DE)	1.113 (266)	1.068 (258)	
Edad gestacional (semanas) (media \pm DE)	29 (3)	29 (3)	
Sexo masculino (%)	51	50	
Esteroides prenatales (%)	75,9	86,9	0,006
Cesáreas (%)	64,8	69,4	
Parto múltiple (%)	33,2	51,8	0,000

DE: desviación estándar.

TABLA 2. Intervenciones respiratorias

Parámetro	Porcentaje 1994-1997 (n = 247)	Porcentaje 1998-2000 (n = 170)	p
Intubación al nacer	55,9	48,8	–
CPAP	46,6	57,1	0,035
VMC	44,9	50,6	–
VAF	17	12,9	–
Surfactante profiláctico	0,4	44,7	0,000
Surfactante rescate	36,4	35,9	–

CPAP: presión positiva continua en vía aérea; VMC: ventilación mecánica continua; VAF: ventilación de alta frecuencia.

TABLA 3. Resultados neonatales

Parámetro	Porcentaje 1994-1997 (n = 247)	Porcentaje 1998-2000 (n = 170)	p
Enfermedad pulmonar crónica (O ₂ a las 36 semanas)	17	19,4	–
HIV (global)	22,7	13,5	0,019
HIV (grado III-IV)	8,1	8,2	–
Persistencia del conducto arterioso	18,6	15,3	–
Enterocolitis necrosante	2	4,7	–
Sepsis tardía	18,2	19,4	–
Mortalidad	17,8	18,8	–

HIV: hemorragia intraventricular.

Comparaciones externas

Al comparar los resultados globales de todo el período 1994-2000 y los obtenidos en el año 1997, con los datos de la VON de 1997, se observa que las tasas de cesáreas, partos múltiples y la utilización de corticoides prenatales fueron más elevadas en nuestro centro (fig. 1). Con relación a las intervenciones respiratorias, nos situamos en los rangos bajos de los datos referenciados por la VON, o incluso por debajo de los mismos, como en el de SDR, que coincide con una menor necesidad de aplicar ventilación mecánica y administrar surfactante (fig. 2). Con respecto a los datos de morbilidad, se han constatado tasas similares o más bajas, como en los casos de persistencia del conducto arterioso, HIV global y displasia broncopulmonar.

Por otra parte, se detectó un ligero exceso de mortalidad neonatal, coincidente con una tasa de sepsis tardía algo más elevada (fig. 3). Por ello, se estudió la evolución de las tasas de mortalidad global y de sepsis por estratos de peso divididos en 100 g y se observó que el supuesto exceso de mortalidad se concentraba en el subgrupo de pacientes menores de 1.000 g, y sobre todo entre los menores de 800 g. En este subgrupo, en el que la tasa de infección tardía era también más alta que la referida por la VON (figs. 4 y 5).

DISCUSIÓN

Al analizar comparativamente los resultados de una cohorte histórica de 417 RNMBP asistidos en nuestra unidad neonatal entre los años 1994 y 2000, con los del conjunto de unidades de la VON para el año 1997, se observa que en general, los resultados perinatales eran comparables. Se detectó una menor tasa de cesáreas, pero una tasa mayor de gemelaridad, y sobre todo de utilización de corticoides prenatales. En cuanto a los datos del período neonatal, lo más notable fue el hallazgo de

una menor tasa de SDR, y en consecuencia, de la necesidad de aplicar surfactante o de aplicar VMC. Se evidenció un ligero exceso de mortalidad en los neonatos de peso inferior a 800 g, de modo coincidente con una tasa también más alta de infección tardía.

La elección de la vía de parto en la prematuridad extrema ha sido motivo de un amplio debate. En general, se acepta que en fetos en presentación cefálica, el parto pueda ser por vía vaginal, con independencia del peso y la edad gestacional. Las cesáreas¹¹ se reservan para las presentaciones podálicas, sobre todo en gestaciones menores de 32 semanas y pesos estimados menores de

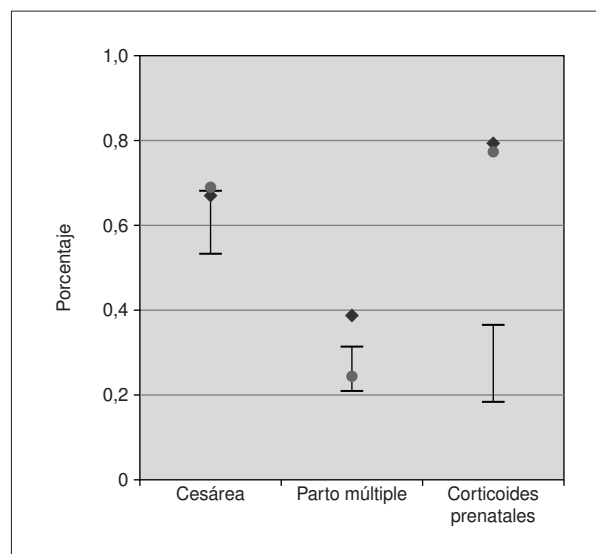
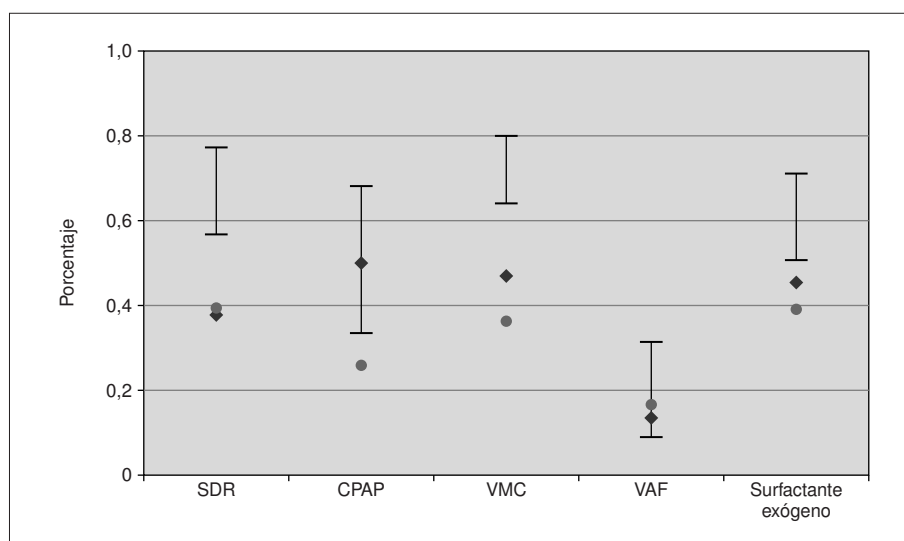


Figura 1. Datos perinatales de nuestro centro en el año 1997 (círculo) y en todo el período de 1994 a 2000 (rombo) en comparación a los comunicados por la Vermont-Oxford Network en 1997 (rango intercuartil, 25 al 75 percentil).

Figura 2. Intervenciones respiratorias. Datos de nuestro centro en el año 1997 (círculo) y en todo el período de 1994 a 2000 (rombo) en comparación a los reportados por la VON en 1997 (rango intercuartil, 25 al 75 percentil). SDR: síndrome de dificultad respiratoria; CPAP: presión positiva continua en vía aérea; VMC: ventilación mecánica convencional; VAF: ventilación de alta frecuencia.



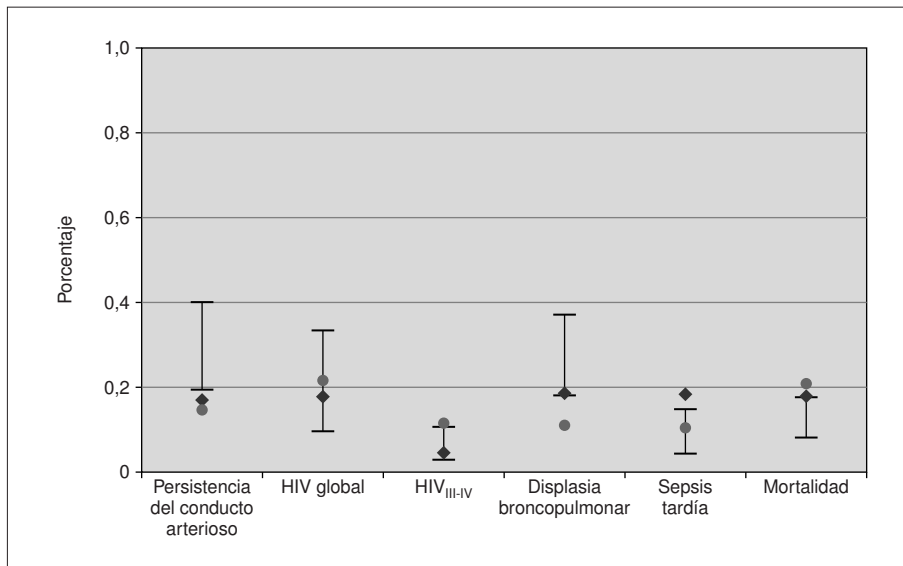


Figura 3. Morbimortalidad neonatal. Comparación de los datos de nuestro centro en el año 1997 (círculo) y en todo el período de 1994 a 2000 (rombo) en comparación con los comunicados por la Vermont-Oxford Network en 1997 (rango intercuartil, 25 al 75 percentil). HIV global; tasa de hemorragia intraventricular de cualquier grado; HIV_{III-IV}: tasa de hemorragia intraventricular de grados III o IV; mortalidad: tasa de mortalidad neonatal a los 28 días.

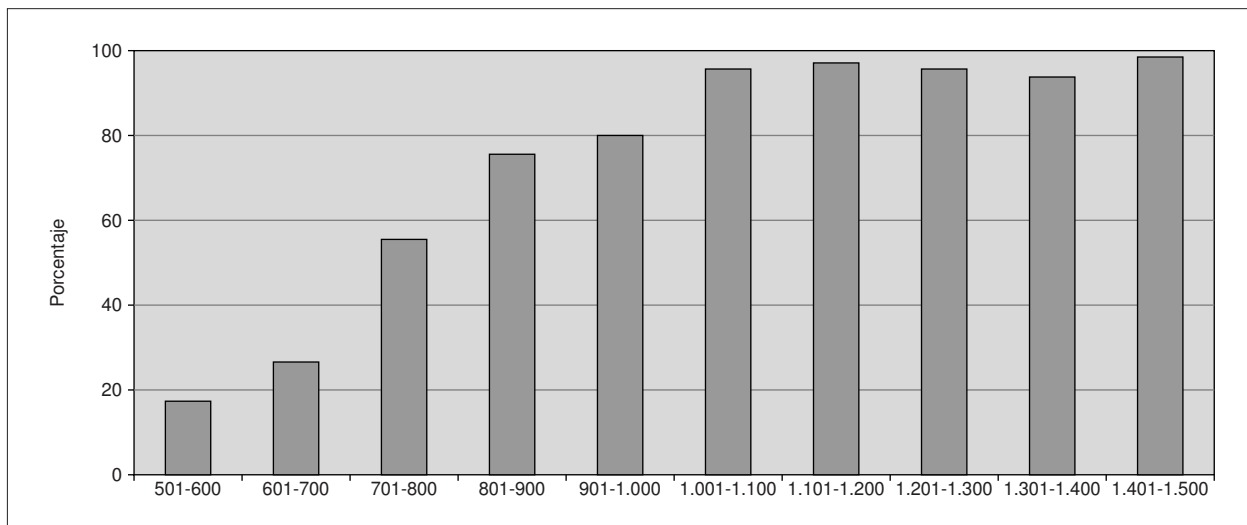


Figura 4. Histograma de las tasas específicas de supervivencia neonatal al 28 día de vida, por subgrupos de peso de 100 g. Años 1994-2000.

1.500 g. Sin embargo, la práctica sistemática de cesáreas ha sido cuestionada incluso para los embarazos triples¹². En nuestro centro, las tasas más bajas de cesáreas en RNMBP están en concordancia con una baja tasa total de cesáreas, que fue en el conjunto de nacidos del 10,1% en el año 2000. Destaca que, de hecho, no existe evidencia de que esta intervención mejore los resultados perinatales de los RNMBP.

Las tasas de embarazos múltiples están aumentando de modo casi exponencial, como consecuencia de las técnicas de reproducción asistida, y en menor medida del aumento de la edad materna. En general, la tasa espontánea de embarazos de más de dos fetos está situada entre 1/6.400 y 1/9.520 partos. Sin embargo, actualmente, la incidencia real es muchísimo más elevada. Así, en el año

2000 en nuestro centro hubo un embarazo triple por cada 317 nacimientos, es decir, entre 20 y 30 veces más que lo esperado de manera espontánea. Además, en general, la morbimortalidad perinatal de los nacidos de un embarazo múltiple está elevada; debido al incremento de la frecuencia de partos prematuros y de la presencia de un crecimiento intrauterino retardado. Se ha observado que la mortalidad neonatal es 4 veces más alta en gemelos y 6 veces en trillizos¹³. Además, el porcentaje de discapacidades también está muy aumentado. Las elevadas tasas de gemelaridad en RNMBP observadas en nuestro hospital, que en el año 2000 alcanzaron el 52%, son atribuibles a que es un centro de referencia para reproducción asistida, siendo pionero en estas técnicas, por ser el primer centro público de nuestro país que las ofreció.

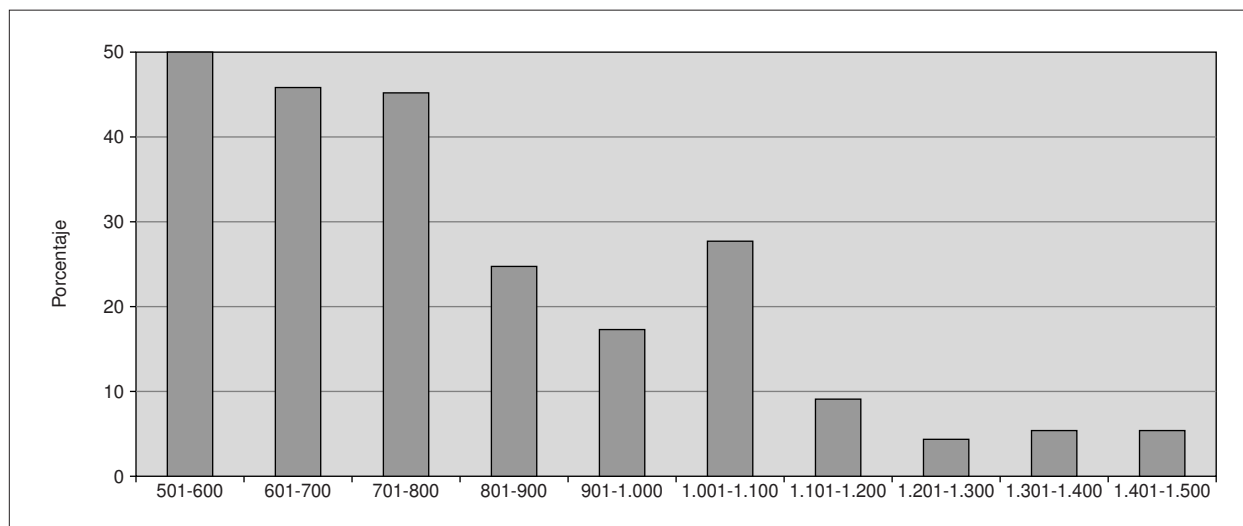


Figura 5. Histograma de las tasas de sepsis tardía por subgrupos de peso de 100 g. Años 1994-2000.

Consideración aparte merecen las altas tasas de exposición a los corticoides prenatales, 82% en 2000, que contrastan con las comunicadas por otros centros de nuestro país. Así, la tasa media de exposición a corticoides prenatales en el conjunto de 72 hospitales recientemente encuestados por nosotros^{14,15} fue de 52,5%.

La constatación de que las tasas de las principales complicaciones neonatales, como la de displasia broncopulmonar, HIV, enterocolitis necrosante, etc., son bajas en comparación a las del conjunto de centros incluidos en la base de datos de la VON para el año 1997, evidencia una notable calidad de la asistencia perinatal ofrecida en nuestro centro.

La detección de un ligero exceso de mortalidad atribuible a la infección tardía en los pacientes de peso natal inferior a los 800 g, significó la detección de un área específica en la que había una clara oportunidad de mejora asistencial. Por ello, se estableció un programa de intervención específica para su prevención basado en la evidencia (técnica de lavado de manos, uso de un gel antiséptico y revisión de las pautas de enfermería para la introducción y manejo de los catéteres intravasculares)¹⁶⁻¹⁸. Además, al tener cuantificada esta desviación de la norma, será posible en el futuro constatar la efectividad del plan de prevención de la infección establecido específicamente para estos niños.

Este trabajo pone en evidencia que las comparaciones externas complementan a los análisis temporales clásicos. Realmente, sólo estos cotejos externos, permiten detectar oportunidades de mejoras asistenciales. Por otra parte, la gran difusión y casi infinitas posibilidades de la informática y telemática, facilitan la generalización de sistemas de registro de datos médico y administrativos en las unidades neonatales, para incrementar el caudal y calidad de información, el acceso y explotación de los datos de mor-

bimortalidad. Sin embargo, si la información no se coordina y homologa, resulta imposible realizar estas comparaciones o establecer una vigilancia epidemiológica de situaciones prioritarias.

La puesta en marcha de un sistema de vigilancia epidemiológica específica para RNMBP es una tarea factible, que no precisa grandes inversiones. Por una parte, estos niños contribuyen de un modo importante a la mortalidad neonatal e infantil (60-80%) y, sin embargo, estos nacimientos constituyen un número reducido de casos (1-2% de nacidos). Además, todos los casos son identificables, el proceso tiene lugar en hospitales y la inversión de recursos en su atención es muy alta¹⁹, existiendo además intervenciones basadas en la evidencia que pueden mejorar los resultados. Para realizar esta vigilancia epidemiológica se precisa de un diseño específico de recogida, archivo, validación y análisis de datos; para su posterior utilización en la mejora de la calidad de los servicios.

Existen varias experiencias que han abordado y resuelto el problema de la información específica sobre los acontecimientos perinatales de los RNMBP. Las iniciativas más conocidas son la red VON y la del Instituto Nacional de Salud, ambas en Estados Unidos. Existen también otras redes en Canadá, así como Australia y Nueva Zelanda. En Europa hay redes nacionales o regionales (Austria, Finlandia, Portugal, Suiza), pero las variables recogidas son diferentes y las definiciones de los procesos, intervenciones y resultados no son homogéneas. Sin duda, la experiencia más extensa es la de la VON, que en el año 2000 disponía de información completa para todo el período asistencial de 30.000 RNMBP, asistidos en alguna de las 352 unidades neonatales integradas en la red. En total 33 eran de fuera de Estados Unidos, 21 de ellas europeas, pero ninguna española.

En conclusión, las tasas de morbilidad y mortalidad de los RNMBP asistidos en nuestro centro mejoraron durante el período estudiado. Con relación a las tasas de la VON, nuestros resultados evidencian una notable calidad de la asistencia perinatal prestada. Sería de interés establecer comparaciones entre unidades en el ámbito regional, español y europeo, mediante redes, dado que ni en nuestro país, ni en Europa, existe un verdadero registro de morbilidad global, ni mucho menos uno específico para RNMBP.

Podría plantearse la conveniencia de que todas las unidades españolas se adhirieran a la red neonatal de la VON; pero ello conlleva notables inconvenientes, de tipo económico (cuesta 2.500 1 anuales) y prácticos (tardanza en recibir datos comparativos). Además, resulta imposible participar en sus iniciativas de mejora de la calidad asistencial y es difícil participar en los ensayos clínicos desarrollados por la propia red, que en general limita estas ofertas a las unidades norteamericanas.

En este sentido, queremos señalar que han nacido varias iniciativas para crear redes de unidades neonatales que compartan una base de datos común, enfocada al registro de la morbilidad y mortalidad en RNMBP, de ámbito local y regional de la Sociedad Vasco-Navarra de Pediatría (Grupo de Estudios Neonatales Vasco-Navarro [GEN-VN]), nacional (SEN-1500) o europeo. Así, y bajo los auspicios de la Sociedad Europea de Investigaciones Pediátricas (ESPR), ahora también Sociedad Europea de Neonatología (ESN), se ha creado una iniciativa de ámbito global europeo, conocida como EuroNeoNet (www.EuroNeoNet.com), cuyo centro coordinador está en la unidad neonatal del hospital de Cruces.

Agradecimientos

Este trabajo no hubiera sido posible sin la colaboración de todo el personal médico y de enfermería de la Unidad Neonatal, que atendieron a estos pacientes durante su estancia en nuestro centro, y registraron con rigor todos los detalles de su proceso asistencial.

BIBLIOGRAFÍA

- National Center for Health Statistics. National Institute of Health (NIH), Bethesda, MD. EEUU. Linked birth/Infant Death dataset – 1996 period data.
- Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of extremely-low-birth-weight infants between 1982 and 1988 [see comments]. *N Engl J Med* 1989;321:1642-7.
- Horbar JD, Rogowski J, Plsek PE, Delmore P, Edwards WH, Hocker J, et al. Collaborative Quality Improvement for Neonatal Intensive Care. Nic/q Project Investigators of the Vermont Oxford Network. *Pediatrics* 2001;107:14-22.
- Horbar JD. The Vermont Oxford Trials Network: Very Low Birth Weight Outcomes for 1990. *Pediatrics* 1993;91:540-5.
- Fanaroff AA, Wright LL, Stevenson DK, Shankaran S, Donovan EF. Very-low-birth-weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, May 1991 to December 1992. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1423-31.
- Hack M, Friedman H, Fanaroff AA. Outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 1996;98:931-7.
- Donovan EF, Ehrenkranz RA, Shankaran S, Stevenson DK, Wright LL, Younes N, et al. Outcomes of very low birth weight twins cared for in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network's intensive care units. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:742-9.
- Stevenson DK, Wright LL, Lemons JA, Oh W, Korones SB, Papile LA, Bauer CR, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1993 to December 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1632-9.
- Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990's. *Early* 1999;53:193-218.
- Horbar JD. The Vermont-Oxford Trials Network: 1996 Annual Report. Burlington Vermont, 1997.
- Sawdy RJ, Bennett PR. Recent advances in the therapeutic management of preterm labour. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999;11:131-9.
- Dommergues M, Mahieu-Caputo D, Mandelbrot L, Huon G, Moriette G, Dummy Y. Delivery of uncomplicated triplet pregnancies: Is the vaginal rout safer? A case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:513-7.
- Porta R. Neonatal outcome of multiple gestation. En: Carrera JM, Cabero KL, Baraibar R, editors. *Perinatal Medicine of the New Millennium*. Bolonia: Maurizi, 2001; p. 546-56.
- Valls A, Páramo S, Fernández B, Morcillo F, Monleón FJ, Carretero V, et al (en nombre del Grupo Colaborativo Español EURAIL). Proyecto Eurail (Europa contra la inmadurez pulmonar). Estrategias de prevención y tratamiento en nuestro país. *An Pediatr* 2003;58:45-51.
- Antenatal and postnatal management of fetal lung immaturity in Europe. *Prenat Neonat Med* 2001; 6(Suppl 2).
- Sharek PJ, Benitz WE, Abel NJ, Freeburn MJ, Mayer ML, Bergman DA. Effect of an evidence-based hand washing policy on hand washing rates and false-positive coagulase negative staphylococcus blood and cerebrospinal fluid culture rates in a level III NICU. *J Perinatol* 2002;22:137-43.
- Boyce JM, Kelliher S, Vallande N. Skin irritation and dryness associated with two hand-hygiene regimens: Soap-and-water hand washing versus hand antiseptics with an alcoholic hand gel. *Infection Control Hospital Epidemiology* 2000;21:442-8.
- Golombek SG, Rohan AJ, Parvez B, Salice AL, LaGamma EF. "Proactive" management of percutaneously inserted central catheters results in decreased incidence of infection in the ELBW population. *J Perinatol* 2002;22:209-13.
- Rogowski JA, Horbar JD, Plsek PE, Baker LS, Deterding J, Edwards WH, et al. Economic Implications of Neonatal Intensive Care Unit Collaborative Quality Improvement. *Pediatrics* 2001;107:23-9.