

Efecto de los glucocorticoides prenatales en neonatos pretérminos tratados con un surfactante natural porcino

Effect of the prenatal steroids in preterm newborn treated with a natural porcine-derived surfactant

Andrés Armando Morilla Guzmán,^I Elaine Díaz Casañas,^{II} Octavio Fernández Limia^{II}

I Hospital Materno Infantil "Dr. Ángel Arturo Aballí". Arroyo Naranjo. La Habana, Cuba.

II Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA) Mayabeque, Cuba.

RESUMEN

Introducción: los glucocorticoides prenatales aumentan los efectos beneficiosos de la terapia con surfactante exógeno.

Objetivo: analizar el efecto de los glucocorticoides prenatales en recién nacidos pretérminos tratados con surfactante exógeno.

Método: se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y prospectivo, no controlado, multicéntrico, desde enero de 2007 hasta diciembre de 2009, en una población de 259 recién nacidos pretérminos, tratados con surfactante exógeno a los que se les evaluó el efecto del uso de los glucocorticoides prenatales.

Resultados: los glucocorticoides prenatales fueron utilizados en 59,5 % de las madres, disminuyó el tiempo en ventilación mecánica a los recién nacidos (123/31) p: 0,0068; RR: 1,74 (IC:1,16 - 2,60) y el riesgo de morir p: 0,0003; RR: 2,43 (IC: 1,47 - 4,03).

Conclusiones: el uso de glucocorticoides prenatales, en pacientes tratados con surfactante natural porcino, disminuyó la necesidad de soporte ventilatorio y la mortalidad neonatal.

Palabras clave: corticoides prenatales; surfactante natural porcino.

ABSTRACT

Introduction: The antenatal corticosteroids increase the beneficial effects of the therapy with exogenous surfactant.

Objective: To find out the effect of the antenatal corticosteroids in preterm newborns treated with exogenous surfactant.

Methods: A multicenter, uncontrolled, prospective, longitudinal and descriptive study was carried from January 2007 to December 2009 in a population of 259 preterm newborns treated with exogenous surfactant to evaluate the effect of the use of antenatal corticosteroids.

Results: The antenatal corticosteroids were used in 59,5 % of mothers; the length of assisted ventilation in newborns as well as the risk of death were reduced (123/31) p: 0.0068; RR: 1.74 (IC:1.16 - 2.60) and p: 0.0003; RR: 2.43 (IC: 1.47 - 4.03), respectively.

Conclusions: The use of antenatal corticosteroids in patients treated with natural porcine-derived surfactant reduced the assisted ventilation support requirement and the neonatal mortality.

Keywords: antenatal corticosteroids; natural porcine-derived surfactant.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los adelantos en la medicina perinatal, los nacimientos pretérminos han aumentado durante las últimas décadas en el mundo, lo que ha sido considerado por algunos expertos como un fenómeno epidémico.¹ La Organización Mundial de Salud estimó que en el año 2005, el 9,6 % de todos los nacimientos en el mundo fueron pretérminos lo que significó 12,9 millones de nacimientos con menos de 37 semanas de edad gestacional, de ellos, 10,9 millones ocurrieron en África y Asia, alrededor de 0,5 millones en Europa y 0,9 millones en América Latina y el Caribe.²

En Cuba el índice de prematuridad ascendió de 2,9 % del total de los nacidos vivos en el 2004 a 5,0 % en el 2013, lo que significó un 2,1 % de incremento en la última década.³ El nacimiento pretérmino es un grave problema de salud, pues está asociado a complicaciones que provocan secuelas invalidantes y a tasas de mortalidad más elevadas que los recién nacidos a término.^{4,5} Según estimados de las agencias internacionales, la prematuridad representa el 28% de las muertes neonatales ocurridas en el mundo y la primera de las tres principales causas de muerte antes de los 28 días de edad.⁶

Desde el año 1972, se demostró que la administración de glucocorticoides prenatales (GCPN) podía prevenir algunas de las complicaciones de los recién nacidos pretérminos, lo cual fue confirmado y llevado a consenso por un panel de expertos del *National Institute of Health* (NIH) en 1995.⁷

La literatura médica apoya los beneficios del tratamiento prenatal con glucocorticoides seguido del uso postnatal de surfactante exógeno para los recién nacidos pretérminos con Síndrome de dificultad respiratoria (SDR) y se han

evidenciado los beneficios de estas terapéuticas por lo que forman parte de los tratamientos habituales de estos neonatos.⁸

El surfactante exógeno Surfacen, de origen porcino, se prescribe de manera habitual desde 1999 para tratar el SDR del pretérmino y ha demostrado su eficacia, seguridad y efectividad⁹⁻¹² en diferentes ensayos clínicos. En estos estudios no fue objeto de investigación conocer el efecto del tratamiento combinado de los glucocorticoides prenatales con la administración de este medicamento, por tal motivo se realizó este estudio, con el objetivo de analizar el efecto de los GCPN en pacientes tratados con surfactante exógeno.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, longitudinal y prospectivo, no controlado, multicéntrico nacional, en el que se involucraron 17 hospitales, durante el periodo comprendido entre enero de 2007 y diciembre de 2009.

La población estudiada se definió teniendo en cuenta la incidencia del SDR y se reclutaron los recién nacidos que cumplieron con los criterios de inclusión, ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) de los hospitales seleccionados durante el periodo de evaluación. Esta estuvo constituida por 259 pacientes, los cuales se monitorearon hasta su egreso hospitalario.

Se incluyeron a los recién nacidos cuyos padres dieron el consentimiento para participar, con diagnóstico presuntivo de SDR por criterios clínicos y/o radiológicos, con menos de 37 semanas de edad gestacional, que requirieron una Fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) mayor de 0,4 a los que se les administró Surfacen® a través de un tubo endotraqueal a la dosis de 100 mg/ kg / dosis.

Se excluyeron a los recién nacidos portadores de malformaciones congénitas graves incompatibles con la vida, asfixia perinatal, síndrome de aspiración meconial y aquellos que presentaron bloqueo aéreo o hemorragia pulmonar antes de la administración del surfactante exógeno.

A los pacientes incluidos se les determinó algunas variables de caracterización general como fueron: la edad gestacional, el peso al nacer y el sexo y otras de caracterización perinatal como: tipo de parto y el uso o no de GCPN, con esta última variable, se estratificaron dos grupos al concluir la investigación, para evaluar el comportamiento en relación al tiempo en ventilación mecánica, la estadía en la terapia intensiva neonatal y las complicaciones más frecuentes de los recién nacidos pretérminos,

El grupo que recibió tratamiento con GCPN incluyó a todos los recién nacidos cuyas madres recibieron al menos una dosis de glucocorticoides 24 horas antes del nacimiento.

La información fue recogida por los investigadores de cada sitio clínico y plasmados en los cuadernos de recogidas de información con los que se confeccionaron las bases de datos que permitieron el análisis estadístico, para lo cual se utilizaron las frecuencias absolutas y relativas, las desviaciones estándar (DS), ji - cuadrado (X²), con un nivel de significación de p < 0,05 y riesgo relativo (RR) (IC 95 %) según el

análisis de cada variable. Para el procesamiento estadístico se utilizó el programa Epidat versión 3.1.

Desde el punto de vista ético, los datos fueron manejados sin permitir identificar a los pacientes y la investigación fue aprobada por los comités de ética de cada institución participante.

RESULTADOS

Entre las variables de caracterización general se observó una edad gestacional de $32 \pm 2,62$ semanas y un peso al nacer de $1\ 682 \pm 511$ gramos como promedio, el sexo masculino prevaleció en 58,7% de los casos. La [tabla 1](#) muestra el predominio de la cesárea como tipo de parto en 66,4 % y el uso de los GCPN en 59,5 % de las madres de los pacientes incluidos. En los resultados expuestos en la [tabla 2](#) se observó que el uso de GCPN disminuyó el tiempo en ventilación mecánica a menos de 7 días (123/31) p: 0,0068; RR: 1,74 IC: (1,16 - 2,60) y no influyó en el tiempo de estadía en la UCIN (61/23) p: 0,6004; RR: 0,94 (IC: 0,76 - 1,16). En la [tabla 3](#) se mostró que el uso de GCPN no disminuyó el riesgo de ninguna de las complicaciones más frecuentes reportadas en los recién nacidos pretérminos con SDR que utilizaron surfactante exógeno, excepto el riesgo de morir p: 0,0003; RR: 2,43 (IC: 1,47 - 4,03).

Tabla. Relación de mujeres atendidas por el parto culturalmente adecuado según la relación entre el dolor y el nivel de satisfacción de las usuarias

Percepción del dolor		Nivel de satisfacción				Total
		Satisfecho		Insatisfecho		
	Moderado-Grave	24	63,2 %	4	16,7 %	28
	Muy intenso	14	36,8 %	20	83,3 %	34
Total		38	100 %	24	100 %	62

P=0,000

Tabla 2. Relación entre indicadores hospitalarios y el uso de glucocorticoides prenatales.

Indicadores hospitalarios		No.	% *	Uso de Gcpn	p.	RR.	IC (95 %)
Tiempo en Ventilación Mecánica	< 7 días	191	73,7	123	0,0068	1,74	1,16 - 2,60
	7 días	68	26,2	31			
	o más						
Tiempo de Estadía En UCIN	< 10 días	106	40,9	61	0,6004	0,94	0,76 - 1,16
	10 días	153	59,1	93			
	o más						

(*) Porcentaje referente al total de la muestra estudiada (n= 259)

Tabla 3. Relación entre las complicaciones de los recién nacidos y el uso de GCPN

Complicaciones	No.	% *	Uso de GCPN	p.	RR	IC (95 %)
Fallecidos	51	19,6	19	0,0003	2,43	1,47 - 4,03
Bloqueo aéreo	51	19,6	28	0,4524	1,20	0,74 - 1,96
PCA	28	10,8	16	0,7721	1,10	0,55 - 2,21
HIV grados III y IV	26	10,0	12	0,1435	1,69	0,82 - 3,46
DBP	23	8,8	15	0,5865	0,80	0,36 - 1,78
ECN	9	3,4	4	0,3448	1,78	0,52 - 6,06
HP	7	2,7	5	0,5839	0,66	0,15 - 2,90

(*) Por ciento referente al total de la muestra estudiada. n=259

(PCA) persistencia de conducto arterioso

(HIV) hemorragia intraventricular

(DBP) Displasia broncopulmonar

(ECN) enterocolitis necrotizante

(HP) hemorragia pulmonar

DISCUSIÓN

Desde hace varios años se conocen los beneficios de los GCPN ¹³ los cuales actúan además, de manera sinérgica con la terapia con surfactante exógeno.¹⁴

En esta investigación, el peso al nacer y la edad gestacional fueron mayores que las reportadas en otras publicaciones internacionales que abordan el tema de surfactantes exógenos, por tener criterios de inclusión diferentes,¹⁵ pero los resultados encontrados coinciden con otras investigaciones realizadas en Cuba, en las que se observó un peso al nacer y una edad gestacional similar,^{10,12} debido a que, a pesar de que existe una tendencia al aumento de la incidencia de la prematuridad en los últimos años, las acciones preventivas encaminadas a disminuirla y el programa de reducción del bajo peso al nacer, han permitido mantener resultados favorables en estos indicadores.^{16,17}

El sexo masculino, predominó como en otros estudios, lo cual está considerado como uno de los factores predisponentes del SDR del pretérmino.¹⁸

Se halló un predominio de los nacimientos por cesárea como se mostró en la tabla 1, lo cual ha sido considerado como un factor de riesgo para la aparición del SDR sobre todo cuando se realiza esta intervención sin trabajo de parto previo¹⁹ y aunque no existe evidencia de que la práctica de cesáreas mejore los resultados perinatales de

los recién nacidos muy bajo peso pretérminos,²⁰ sigue siendo un tema controversial y la decisión frente a cada paciente, teniendo en cuenta el estado materno y fetal, pueden haber influido en esto.¹³

Se utilizó GCPN solo en el 59,5 % de los pacientes incluidos, pero el diseño de esta investigación no permitió evaluar las causas del uso o no de esta intervención terapéutica. Hay estudios que reportan un uso de este tratamiento en el 37,2 % de los casos²¹ y otros de un 81,4 %²². Este resultado pudo estar relacionado a alguna condición materna que lo contraindicara o a la llegada en trabajo de parto a la institución de salud que no permitió cumplir con esta indicación. Los resultados hallados fueron similares a los publicados sobre este tema en Cuba.^{12,23}

En la [tabla 2](#) se observó que el uso de GCPN en pacientes tratados con surfactante exógeno favoreció un menor tiempo en ventilación mecánica, lo cual ha sido planteado entre las evidencias del uso de esta terapia prenatal.²⁴⁻²⁶

No influyó en el tiempo de estadía en la UCIN, por lo que se supone una mayor estancia en la terapia por las complicaciones acaecidas en estos pacientes y no por la necesidad de soporte respiratorio. *Devender R y Stuart D*²⁵ no hallaron diferencias significativas en cuanto a la estadía hospitalaria entre los grupos tratados y un grupo control con esta terapia prenatal, lo que justificaría los resultados encontrados en este estudio.

En la [tabla 3](#) se mostró que el uso de GCPN en pacientes tratados con surfactante exógeno, no disminuyó el riesgo de las complicaciones más frecuentes reportadas en los recién nacidos pretérminos, excepto el riesgo de morir que si lo disminuyó, lo cual coincide con otros autores²⁵⁻²⁷ que afirman esto y es considerado evidencia clínica demostrada.²⁴

Devender R y Stuart D.²⁵ no hallaron diferencias significativas en cuanto a la incidencia de bloqueo aéreo ni displasia Broncopulmonar (DBP) entre los grupos tratados con madurantes pulmonares prenatales y el control, con respecto a esto, Sheldon²⁸ afirmó, que ningún estudio ha demostrado disminución de la incidencia de la DBP después de la administración de GCPN, lo que coincide con los resultados de este estudio.

En los recién nacidos se ha reportado una incidencia de bloqueo aéreo que oscila entre un 5 y un 10 % en aquellos con SDR, incluso en los tratados con surfactante exógeno,⁷ lo cual no coincide con los resultados de esta investigación, pero los metanálisis realizados sobre GCPN no mencionan la disminución de esta complicación por el uso de los mismos, lo cual justifica los resultados hallados en este trabajo.^{25,29}

La mayoría de los estudios plantean una disminución de la hemorragia intraventricular (HIV) y la enterocolitis necrotizante (ECN) con el uso de glucocorticoides prenatales,²⁵ lo cual no coincide con los resultados hallados en esta investigación lo que puede haber estado relacionado a otros factores que intervienen en el manejo integral de estos pacientes, sin embargo, la incidencia de hemorragia intraventricular y la enterocolitis necrotizante (HIV y ECN) halladas en este estudio fueron bajas si se compara con las reportadas por otros autores.^{30,31}

La incidencia de la persistencia de conducto arterioso (PCA) es de 53% en pretérminos de menos de 34 semanas de edad gestacional,³² siendo menor la hallada en este estudio. Una actualización de uno de los metanálisis de Cochrane concluye

que los pacientes que recibieron GCPN presentaron menos PCA con necesidad de tratamiento ²⁶, lo cual no se pudo demostrar en este estudio.

La hemorragia pulmonar (HP) se ha asociado al uso de surfactante exógeno entre un 2 y 12 % de los casos tratados.³³ En este estudio se comportó dentro de este rango. López E y otros³⁴ reportó, incluso, una incidencia mayor a la encontrada en esta investigación. Los metanálisis más recientes sobre GCPN no mencionan que disminuya esta complicación ^{25,29}, lo cual coincide con los resultados obtenidos en este trabajo.

Al terminar este estudio se concluyó que el uso de GCPN en pacientes tratados con surfactante natural porcino, disminuyó el tiempo en ventilación mecánica y el riesgo de morir en los recién nacidos pretérminos.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En esta investigación el diagnóstico de persistencia del conducto arterioso se realizó por las manifestaciones clínicas de esta entidad, por no existir disponibilidad de ultrasonografía con Doppler en todas las unidades de cuidados intensivos perinatales participantes que permitiera el diagnóstico más específico.

Conflicto de intereses

La Ing. Elaine Díaz y el Dr. Octavio Fernández son personal del centro promotor y no participaron en la recogida y procesamiento de los datos y su participación en la redacción del artículo no implicó manipulación de los resultados.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la especial contribución de los investigadores de los sitios clínicos que participaron en esta investigación como colaboradores del estudio: Dra. Yagmaris Yaudis, Dra. Maricel Armas, Dr. Asdrúbal Martínez, Dra. Idania Peña, Dra. Rafaela Espinosa, Dra. María C. Estévez, Dr. Fidel E. Torres, Dra. María A. Sotolongo, Dra. Ingrid Estévez, Dr. Heriberto Murray, Dr. Fernando Fernández, Dra. Midalis Martínez, Dra. Arline Regalado, Dra. Esther Cano, Dra. Nancy Toledo, Dra. Teresita Fong Jui, Dra. María J. Villalta, Dra. Ivón Sánchez, Dra. Odalis Céspedes, Dra. María C. Roca, Dra. Yamile Barrios, Dra. Caridad López, Dra. Yanet García.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tonse NK Raju, Signor C. Prematurity: Causes and Prevention. En: Gleason C. A., Devaskar. S. U. Avery's diseases of the newborn. Ninth Edition. Philadelphia: Elsevier. Saunders; 2012. p. 1022-29.

2. Beck S. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. Bull World Health Organ [internet]. 2010 January;[citado

enero 2013];88(1):[aprox. 7 p.]. 31-8. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2802437/pdf/08-062554.pdf>

3. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Estadísticas. Registro de morbilidad continúa. Servicios cerrados de Neonatología. 2004 - 2013. La Habana (Cuba): Oficina Nacional de Estadísticas del MINSAP; 2004-2013.

4. Allen MC, Cristofalo EA, Kim C. Outcomes of Preterm Infants: Morbidity Replaces Mortality. Clin Perinatol. 2011 jun 6;38:441-54.

5. Klebanoff MA, Keim SA. Epidemiology: The Changing Face of Preterm Birth. Clin Perinatol. 2011 jun 6;38:339-50.

6. Wright LL. Global Neonatal Health. En: Gleason C. A., Devaskar. S. U. Avery's diseases of the newborn. Ninth Edition. Philadelphia: Elsevier. Saunders; 2012. p. 23-36.

7. Craig Jackson J. Respiratory Distress in the Preterm Infant. En: Gleason C. A., Devaskar. S. U. Avery's diseases of the newborn. Ninth Edition. Philadelphia: Elsevier. Saunders; 2012. p. 633-46.

8. Jobe AH. Surfactant: The Basis for Clinical Treatment Strategies. En: Bancalari E. The Newborn Lung Neonatology: Questions and Controversies. EE.UU: Elsevier Saunders; 2011 p. 73-98.

9. Manzanares D, Fernández R, Moreno O, Torres O, Colomé H. Surfacen: Un surfactante natural para el tratamiento del síndrome del distress respiratorio neonatal. Rev Cubana Pediatr [internet]. 1997[citado enero 2013];69(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75311997000100001

10. Moreno O, Lee M, Domínguez F, Pascual MA, Alonso A, Jiménez G, et al. Estudio de la eficacia del Surfacen en el distress respiratorio del recién nacido. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 1999 [citado 2011 Agosto];71(2):[aprox. 11 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475311999000200002

11. Sánchez M, Martínez O, Herrera N, Ortega J. Estudio controlado del tratamiento de la enfermedad de membrana hialina del recién nacido pretérmino con surfactante pulmonar exógeno (porcino vs. bovino). Gac Méd Méx [Internet]. 2005[citado 2008 sep.];141(4):[aprox. 4 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S001638132005000400003&script=sci_arttext&tlng=pt

12. Acosta R, Arronte J, Cabrera N. Evaluación del Surfacen en el síndrome de dificultad respiratoria del prematuro. Rev Cubana Pediatr [Internet]. Oct.-dic., 2000[citado 2011 Ago 08];72(4):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v72n4/ped09400.pdf>

13. Colectivo de autores. Parto de riesgo. En: Obstetricia y perinatología. Diagnóstico y tratamiento. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2012 p. 425-34.

14. Crowther CA, Harding J. Dosis repetidas de corticoesteroides prenatales administradas a mujeres con riesgo de parto prematuro para la prevención de enfermedades respiratorias neonatales [base de datos en internet]. (Revisión

Cochrane traducida): Biblioteca Cochrane Plus (Chichester, UK). ©2007 [actualizado 11 de mayo de 2007; citado 2014 agosto 12]. Disponible en: http://www.google.com.cu/url?q=http://www.who.int/rhl/reviews/CD003935sp.pdf&sa=U&ei=LP4yVLL4M4S4ggT2joKgDg&ved=0CBQQFjAA&usg=AFQjCNEQoywVXenYbGQx1B-cat_FHGroKQ

15. Laughon M, Bose Moya F, Aschner J, Mark S, Morabito C, John J, et al. A Pilot Randomized, Controlled Trial of Later Treatment With a Peptide-Containing, Synthetic Surfactant for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics* [internet]. 2009 [citado 2011 agosto 2];123(1):[aprox.8 p]. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/123/1/89.full>

16. Morilla Guzmán AA, Tamayo Pérez VI, Carro Puig E. Fernández Braojos L. S. Enfermedad de la membrana hialina en Cuba. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2007 [citado 2011 Agosto 8];79(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v79n2/ped08207.pdf>

17. Programa para la reducción del bajo peso al nacer [Internet]. La Habana: 1998. [citado 2012 Jul 9]. Disponible en: <http://files.sld.cu/aps/files/2011/07/bp.pdf>

18. Suresh GK, Soll RF. Pharmacologic Adjuncts II: Exogenous Surfactants. En: Goldsmith J, Karotkin E. Assisted ventilation of the neonate. United States of América: Saunders- Elsevier Inc.; 2011. p. 371- 88.

19. Jackson JC. Respiratory Distress in the Preterm Infant. En: Gleason C. A., Devaskar. S. U. Avery's diseases of the newborn. Ninth Edition. Philadelphia: Elsevier. Saunders; 2012. p. 633- 46.

20. Werner EF. Mode of Delivery and Neonatal Outcomes in Preterm, Small-for-Gestational-Age Newborns. *Obstet Gynecol.* [Internet]. 2012 September [citado 2013 Julio 1];120(3):[aprox 4 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3739844/pdf/nihms493190.pdf>

21. Gursoy T, Aliefendioglu D, Caglayan O, Aktas A, Ovalil F. Resistin levels in preterms: are they influenced by fetal inflammatory course?. *Journal of Perinatology* [Internet]. 2011[citado 2013 Julio 1];31(3):[aprox 4 p.]. Disponible en: <http://www.nature.com/jp/journal/v31/n3/full/jp2010103a.html>

22. García P. Evolución a los 2 años de edad corregida de una cohorte de recién nacidos con peso inferior o igual a 1.500 g de los hospitales pertenecientes a la red neonatal SEN 1500. *An Pediatr (Barc)*. [Internet]. 2013[citado 2013 sept 1];79(5):[aprox 8 p.]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/eop/S1695-4033%2813%2900155-0.pdf>

23. García Mirás R, Moreno Vázquez O, Pérez Valdés-Dapena D, Lugones Botell M. Betametasona como madurante pulmonar fetal. Influencia sobre el recién nacido. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [Internet]. 2001[citado 2013 Julio 1];27(1):[aprox 5 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138600X2001000100013

24. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline No. 7. Antenatal Corticosteroids to Reduce Neonatal Morbidity and Mortality: NHS evidence; 2010 October. 2 p.

25. Devender R, Stuart RD. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. [base de datos en internet]. Cochrane Database of Systematic Reviews (John Wiley & Sons, Ltd) ©20009 [actualizado 30 April 2010; citado 2014 agosto 12]. Disponible en : <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mf=2643&id=CD004454&lang=es&dblang=&lib=COC>
26. Crowther C. A, et al Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. [base de datos en internet]. Cochrane Database of Systematic Reviews (John Wiley & Sons, Ltd). 2014;8 ©20009 [actualizado 11 mayo 2007; citado 2014 agosto 12]. Disponible en: <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mf=2231&id=CD003935&lang=es&dblang=&lib=COC>
27. Mwansa-Kambafwile J, Cousens S, Hansen T, Lawn JE. Antenatal steroids in preterm labour for the prevention of neonatal deaths due to complications of preterm birth. International Journal of Epidemiology [Internet]. 2010[citado 2013 Julio 1];39:[aprox 11 p.]. Disponible en: http://ije.oxfordjournals.org/content/39/suppl_1/i122.full.pdf+html
28. Sheldon B, Korones MD. Complications En: Goldsmith J, Karotkin E. Assisted ventilation of the neonate. United States of America: Saunders- Elsevier Inc. 2011. p. 389-425
29. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. [Base de datos en internet]. Cochrane Database of Systematic Reviews, (John Wiley & Sons, Ltd) © 2009;8[actualizado 30 April 2010; citado 2014 septiembre 12]. Disponible en: <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mf=59&id=CD000065&lang=es&dblang=&lib=COC>
30. Lizama O, Hernández Rivera F, Tori A. Incidencia de la hemorragia intraventricular en prematuros de muy bajo peso y sus factores asociados en un hospital nacional de Lima, Perú. Rev Med Hered Lima [Internet]. 2014[citado 2014 Julio];25(2):[aprox 7 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1018130X2014000200002&script=sci_arttext&tlng=pt
31. Mitchell K. Arginine supplementation in prevention of necrotizing enterocolitis in the premature infant: an updated systematic review. BMC Pediatrics. 2014[citado 9 de julio de 2013];14:226. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/14/226>
32. Goldsmith G, Sola A. Descubriendo las necesidades del recién nacido pretérmino cuando tiene Ductus arterioso permeable. En: Sola A. Cuidados Neonatales. Descubriendo la vida de un recién nacido enfermo. Buenos Aires: Edimed; 2011. p. 729-38.
33. Strauss T. Surfactant impairs coagulation in-vitro: A risk factor for pulmonary hemorrhage? Thromb Res [Internet]. 2013[citado 2014 Julio]; [aprox 10 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2013.09.001>
34. Lopez E. Exogenous surfactant therapy in 2013: what is next? who, when and how should we treat newborn infants in the future? BMC Pediatrics [Internet].2013

[citado 2014 Julio]; 13 (165): [aprox 10 p.]. Disponible en:
<http://www.biomedcentral.com/1471-2431/13/165>

Recibido: 17 de julio de 2016.
Aprobado: 7 de octubre de 2016.

Andrés Armando Morilla Guzmán. Hospital Materno Infantil "Dr. Ángel Arturo Aballí". Arroyo Naranjo. La Habana. Cuba. Correo electrónico:
andres.morilla@infomed.sld.cu,