

Uso de surfactante porcino en recién nacidos pretérminos con bronconeumonía de inicio temprano

Use of porcine surfactant in preterm newborns with early-onset bronchopneumonia

Dr. Andrés Armando Morilla Guzmán^I; Dr. C. Elaine Díaz Casañas^{II}; Dr. C. Octavio Fernández Limia^{II}; Ms. C. Yisel Ávila Albuerne^{III}; Ms. C. Yinet Barrese Pérez^{III}

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

II Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria, Mayabeque, Cuba.

III Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Fundamento: existen discrepancias con respecto al uso de surfactante en la bronconeumonía del recién nacido.

Objetivo: evaluar el comportamiento de los recién nacidos con bronconeumonía de inicio temprano tratados con surfactante exógeno.

Métodos: se realizó un estudio multicéntricos, abierto, no aleatorizado ni controlado, en 39 recién nacidos pretérminos con bronconeumonía de inicio temprano tratados con surfactante exógeno. Se estudió la edad gestacional, el peso al nacer y el tiempo de estadía en la unidad de cuidados intensivos neonatales, la relación PaO₂/FiO₂, el tiempo en ventilación mecánica, las complicaciones del soporte ventilatorio y la mortalidad según número de dosis de surfactante exógeno y uso de esteroides prenatales para lo que se calcularon, las frecuencias absolutas y relativas, las medias y ji cuadrado.

Resultados: la necesidad de administrar un mayor número de dosis se asoció a menor relación

PaO₂/FiO₂ (p=0,0103), se obtuvieron valores adecuados con la primera y segunda dosis. El uso de esteroides prenatales se asoció a un menor tiempo en ventilación mecánica (p=0,0474), a valores mayores de la relación PaO₂/FiO₂ (p=0,0162) y a una menor mortalidad (p=0,0076). No se halló asociación estadística en las complicaciones relacionadas con la ventilación.

Conclusiones: los pacientes que requirieron mayor número de dosis de surfactante tuvieron una respuesta ventilatoria desfavorable y mayor mortalidad. El uso de esteroides prenatales favoreció una mejor respuesta ventilatoria y menor mortalidad. Puede ser beneficiosa la combinación del uso prenatal de esteroides y surfactante exógeno en pretérminos con bronconeumonía de inicio temprano.

DeCS: SURFACTANTES PULMONARES/USO TERAPÉUTICO; BRONCONEUMONÍA; ESTEROIDES; RECIÉN NACIDO; ESTUDIO MULTICÉNTRICO.

ABSTRACT

Background: there are disagreements about the use of surfactant in bronchopneumonia in newborns.

Objective: to evaluate the behaviour of newborns with early bronchopneumonia treated with exogenous surfactant.

Methods: an open, multicentric, non-randomized or controlled study was conducted in 39 preterm newborns with early bronchopneumonia treated with exogenous surfactant. The gestation age, the birth weight and the stay time in the neonatal intensive care unit, the relation PaO₂/FiO₂, the mechanical ventilation time, the complications of ventilatory support and the mortality according to the number of doses of exogenous surfactant and the use of prenatal steroids were studied. The absolute and relative frequencies, the average and the chi-squared test were calculated.

Results: the need of administrating a greater number of doses was associated to a lower relation PaO₂/FiO₂ (p=0,0103). Adequate values were obtained with the first and the second doses. The use of prenatal steroids was associated to a lesser time with mechanical ventilation (p=0,0474), to greater values of the relation PaO₂/FiO₂ (p=0,0162) and to a lower mortality (p=0,0076). No statistical association was found in the complications related to ventilation.

Conclusions: those patients who required a greater number of doses of surfactant had an unfavorable ventilatory response and a greater mortality. The use of prenatal steroids favoured a better ventilatory response and a lower mortality. The combination of prenatal steroids and exogenous surfactant can be beneficial in preterm newborns with early bronchopneumonia.

DeCS: PULMONARY SURFACTANTS/THERAPEUTIC USE; BRONCHOPNEUMONIA; STEROIDS; INFANT, NEWBORN; MULTICENTER STUDY.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud ¹ plantea en una de sus investigaciones, que de los 4 millones de recién nacidos fallecidos en el mundo, la infección representa el 36 y la prematuridad el 28 % de las causas, ambas están íntimamente relacionadas, pues el nacimiento pretérmino constituye uno de los factores de riesgo más importante de la infección de inicio temprano y se ha considerado al tracto respiratorio como la principal vía de entrada para que ocurra esta infección; por lo que la bronconeumonía connatal o de inicio temprano es una de las principales enfermedades en estos pacientes. ²

La incidencia de bronconeumonía neonatal en recién nacidos pretérminos varía en los distintos grupos de peso, Craig Jackson J, ³ reportó en los menores de 1 000 gramos un 4 %, entre 1 000 y 1 500 gramos un 2 % y entre 1 500 a 2 500 gramos un 1 %.

En Cuba, las infecciones de inicio temprano, en el año 2014 representaron el 1 % del total de nacidos vivos, ⁴ dentro de las cuales la bronconeumonía connatal o de inicio temprano es una de las principales formas de presentación. ⁵ Los estudios más recientes publicados en el país sobre este tema, reportaron una incidencia de bronconeumonía connatal de 12,4 % ⁶ y 21,1 %. ⁷

La similitud de signos clínicos, radiológicos y gasométricos entre la bronconeumonía de inicio temprano y el síndrome de dificultad respiratorio del pretérmino (SDRpt) por déficit de surfactante, hacen que inicialmente puedan ser indistinguibles, incluso pueden relacionarse ambas enfermedades clínicas, por lo que puede ser frecuente que se utilice la terapia con surfactante exógeno como rescate temprano en aquellos pacientes que requieran ventilación mecánica invasiva. ³

Al surfactante pulmonar se le han conferido propiedades inmunorreguladoras que evitan la infección respiratoria. ⁸ Dentro de las proteínas del surfactante pulmonar, la SP-A es la que juega el papel anti-infeccioso más importante, al activar los macrófagos

alveolares y favorecer la opsonización bacteriana y aunque los surfactantes exógenos naturales no contienen esta proteína, ⁹ existen otros componentes que le confieren distintas propiedades inmunomoduladoras. ¹⁰

El Surfacen es un surfactante exógeno natural de origen porcino, del que se ha demostrado que inhibe la producción de factor de necrosis tumoral alfa y tiene efecto bactericida contra bacterias gram positivas y negativas en pruebas *in vitro*. ¹⁰ En un estudio realizado en animales de experimentación, se evidenció su actividad antibacteriana y se planteó que la presencia de péptidos bactericidas en el pulmón participan en las funciones de defensa, en la que también contribuyen otros componentes del surfactante como la proteína hidrofóbica SP-B y la dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC). ¹¹ En una investigación más reciente se demostró que este surfactante posee también actividad específica antimicrobiana *in vitro* frente a un aislado clínico de *Streptococcus pneumoniae*. ¹²

Con respecto al uso clínico de este producto en la infección pulmonar, existen criterios diferentes. Sola, ⁹ mencionó que los ensayos clínicos realizados hasta ahora no han demostrado beneficios importantes y Suresh G. K. et al, ¹³ no recomiendan el uso de rutina en esta afección respiratoria ya que la eficacia del surfactante en la bronconeumonía neonatal no ha sido demostrada; sin embargo, otros autores como López E, et al, ¹⁴ afirmaron que en diferentes situaciones clínicas, como la infección pulmonar, en las que existe liberación de mediadores inflamatorios que dañan los neumocitos tipo II e inactivan el surfactante pulmonar, la terapia de reemplazo podría ser útil como parte del esquema de tratamiento.

Una actualización reciente de Cochrane concluyó que no hay ninguna evidencia para apoyar o refutar la eficacia del surfactante en la bronconeumonía bacteriana en recién nacidos y se necesitan otros estudios para demostrar esto, por lo que continúa siendo un tema controvertido. ¹⁵

Por todo lo antes expuesto se realizó este estudio con el objetivo de evaluar el comportamiento de los recién nacidos con bronconeumonía de inicio temprano, tratados con surfactante exógeno de origen porcino como rescate precoz.

MÉTODOS

Se realizó un estudio multicéntrico, abierto, no aleatorizado ni controlado, en recién nacidos pretérminos (RNPT) con síndrome de dificultad respiratoria desde junio del 2010 hasta septiembre del 2013.

El universo de estudio estuvo constituido por 225 RNPT a los cuales se les suministró surfactante exógeno antes de las primeras 2 horas de vida y la muestra estuvo conformada por 39 neonatos en los que se confirmó, posteriormente, el diagnóstico de bronconeumonía de inicio temprano por hemocultivo positivo.

Dentro de los criterios de inclusión se consideró a los pacientes con menos de 2 horas de vida, con menos de 36 semanas. Como criterios de exclusión se consideró a aquellos pacientes cuyos padres no dieron el consentimiento informado, portadores de malformaciones congénitas mayores incompatibles con la vida, con broncoaspiración del líquido amniótico meconial, asfixia intraparto severa y cualquier forma clínica de bloqueo aéreo o hemorragia pulmonar antes de la administración de surfactante exógeno.

Se utilizó SURFACEN® (bulbo del producto liofilizado 50 mg = 2 ml) a través de un tubo endotraqueal a la dosis de 100 mg/Kg/dosis, que se administró hasta un total de 4 dosis, con un intervalo de 6 horas. Los esteroides utilizados como inductores de la maduración prenatal fueron la betametazona 24 mg (12 mg, vía intramuscular, cada 12 horas) o dexametazona 24 mg (6 mg IM, cada 12 horas), 72 horas antes del nacimiento.

Se estudiaron variables de caracterización general como fueron: la edad gestacional, el peso al nacer y el tiempo de estadía en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), así como otras variables relacionadas con la ventilación: la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (Relación entre la Presión arterial de oxígeno y la Fracción inspirada de oxígeno), el tiempo en ventilación mecánica, las complicaciones del soporte ventilatorio y la mortalidad, según número de dosis de surfactante exógeno y uso de esteroides prenatales.

Para el procesamiento estadístico se recogió la información en cuadernos de recogida de datos de cada sitio clínico de investigación, con los que se conformó la base de datos que permitió el procesamiento mediante la aplicación del sistema automatizado de cómputo SAS para Windows, versión 9.1.3, se calcularon las frecuencias absolutas y relativas, las medias y las comparaciones de proporciones por ji cuadrado.

Para la inclusión de los pacientes en el ensayo clínico se le solicitó por escrito a la madre y al padre, la firma del Consentimiento Informado antes del parto, luego de brindarle la información oral y escrita respecto a la investigación en presencia de un testigo. Este estudio fue aprobado por los Comités de Ética de cada sitio clínico participante y se autorizó por el Centro para el Control de los Medicamentos, Dispositivos y Equipos Médicos (CECMED). El monitoreo, manejo y análisis estadístico de los datos fue realizado por el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC).

RESULTADOS

La media de la edad gestacional fue de 29 semanas, la media del peso al nacer de los pacientes estudiados fue de 1320,1 gramos y la media de la estadía en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) fue de 17,5 días (tabla 1).

Se pudo observar que la necesidad de administrar un mayor número de dosis se asoció significativamente a menor relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, ($p=0,0103$), aunque con la primera y segunda dosis se obtuvieron valores adecuados, también se encontró asociación significativa a un mayor tiempo en ventilación mecánica ($p= 0,0048$) y a mayor mortalidad ($p=0.0001$). No se halló significación estadística

entre el número de dosis y la presencia de complicaciones relacionadas con la ventilación mecánica (tabla 2). El uso de esteroides prenatales se asoció a un menor tiempo en ventilación mecánica ($p=0,0474$), a valores mayores de la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ($p=0,0162$) y a una menor mortalidad ($p=0,0076$). No hubo asociación estadística en las complicaciones asociadas a la ventilación (tabla 3).

Tabla 1. Caracterización de la muestra

Características de la muestra	Media
Edad gestacional (semanas)	29,0
Peso (gramos)	1320,1
Tiempo en UCIN (días)	17,5

Tabla 2. Número de dosis de surfactante exógeno aplicadas según variables estudiadas

Variables seleccionadas	No. de dosis				p
	1 dosis (n=21)	2 dosis (n=12)	3 dosis (n=3)	4 dosis (n=3)	
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (KPa) (Media)	267,10	345,60	147,50	104,00	$p=0,0103$
Tiempo en ventilación (días) (Media)	4,66	9,17	13,17	16,72	$p=0,0048$
Complicaciones de la ventilación n (%)	4 (10,26)	4 (10,26)	2 (5,13)	0	$p=0,2093$
Fallecidos n (%)	0	2 (5,13)	0	3 (7,69)	$p=0,0001$

Tabla 3. Uso de esteroides prenatales según variables de respuesta del uso de surfactante exógeno

Variables seleccionadas	Uso de esteroides prenatales		p
	Si	No	
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (KPa) (Media)	314,85	177,00	$p=0,0162$
Tiempo en ventilación (días) (Media)	5,4	10,6	$p=0,0474$
Complicaciones de la ventilación n(%)	5 (12,8)	5 (12,8)	$p=0,5034$
Fallecidos n (%)	0	5 (12,8)	$p=0,0076$

DISCUSIÓN

Como se mostró en los resultados, la edad gestacional y el peso fueron menores a los reportado por Moreno O, et al, ¹⁶ en el estudio realizado en Cuba con el uso de surfactante exógeno en el SDRpt y similar al estudio realizado por Acosta Díaz, et al. ¹⁷

El tiempo de estadía en la UCIN puede variar de un centro a otro, como lo informó el estudio de Manktelow B, et al, ¹⁸ el cual mostró diferencias del tiempo de estadía hospitalaria según la edad gestacional, siendo mayor esta, a menor edad gestacional. Sánchez Mendiola, et al, ¹⁹ mostró menos días de estadía en la UCIN al comparar Surfacen y Survanta en niños con SDRpt que los mostrados en este estudio, lo que pudo estar relacionado a una mejor respuesta a la terapia de rescate por ser pacientes con déficit primario de surfactante pulmonar.

Se observó, además, la asociación de una menor relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ con el uso de la tercera y cuarta dosis de surfactante en pacientes no respondedores al surfactante, que se pudo observar en 6 casos que representaron el 15, 4% de la muestra estudiada. En la mayoría de los pacientes se utilizó una sola dosis, lo que coincide con lo planteado por Jobe, ²⁰ quien refirió que la mayoría de los recién nacidos requieren solo una dosis de surfactante exógeno.

No existe un criterio uniforme para definir el número de dosis a administrar, algunos autores como Sola, ⁹ recomiendan utilizar al menos dos dosis en el SDRpt, en esta investigación, también se pudo observar una mejor respuesta con la aplicación de dos dosis al compararla con el resultado de una dosis única.

Beken S, et al, ²¹ al aplicar una sola dosis de surfactante exógeno a recién nacidos a término con bronconeumonía de inicio temprano se encontró una mejoría en los valores de la relación $\text{PaO}_2 /$

FiO_2 pero fueron menores a los hallados en este estudio, por lo que los autores de este trabajo consideran que los beneficios reportados de los efectos clínicos del surfactante exógeno pueden haber contribuido con estos resultados y favorecer el incremento de la relación $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ en los pacientes estudiados y recomiendan utilizar más de una dosis si es necesaria, por la inactivación causada por las proteínas plasmáticas y citoquinas inflamatorias, el daño de los neumocitos tipo II y la vulnerabilidad al daño de la ventilación mecánica.

La necesidad de un mayor número de dosis estuvo asociada a mayor tiempo en ventilación mecánica y a mayor mortalidad; pues se espera que los pacientes que no tuvieron una respuesta óptima a la terapia con surfactante, que requieran mayor número de dosis, estén más tiempo en ventilación mecánica y tengan más riesgo de morir lo que difiere de los resultados de una actualización de Cochrane en pretérminos con SDRpt, ²² lo cual pudiera estar en relación a la posible asociación de la presencia de otras complicaciones de la prematuridad, edema pulmonar, requerimientos de altas concentraciones de oxígeno al inicio del tratamiento, el peso al nacer, el sexo masculino y la severidad inicial de la enfermedad que pudieron haber influido en estos resultados. ^{8, 12}

Los beneficios del uso de esteroides prenatales que se asoció a un menor tiempo en ventilación mecánica, como ha sido demostrado en los metanálisis publicados sobre el tema; ^{23,24} se asoció a valores mayores de la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, lo que significó una mejor respuesta al surfactante exógeno, estos resultados se comportaron de manera similar al SDRpt al ser combinadas ambas terapias ²³ y se asoció con una menor mortalidad, lo cual coincide con otros autores y es evidencia médica demostrada. ²⁵

CONCLUSIONES

Al finalizar este estudio se pudo concluir que los recién nacidos pretérminos con diagnóstico de bronconeumonía de inicio temprano que requirieron mayor número de dosis de surfactante exógeno tuvieron una respuesta ventilatoria desfavorable dada por una menor relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, un mayor tiempo en ventilación y mayor mortalidad.

El uso de esteroides prenatales en los neonatos tratados de manera temprana con surfactante exógeno favoreció una mejor respuesta ventilatoria y menor mortalidad, por lo que pudiera ser beneficiosa la combinación de ambas intervenciones terapéuticas en los recién nacidos pretérminos con bronconeumonía de inicio temprano.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lima Rogel MV, Lemus Varela ML. Sepsis neonatal. En: Sola A, editor. Cuidados Neonatales .Descubriendo la vida de un recién nacido enfermo. Buenos Aires: Edimed; 2011. p. 519-35.
2. Ferrieri P, Wallen LD. Neonatal Bacterial Sepsis. In: Gleason CA, Devaskar SU, editors. Avery's diseases of the newborn. Philadelphia: Saunders-Elsevier Inc.; 2012. p. 538-50.
3. Craig Jackson J. Respiratory Distress in the Preterm Infant En: Gleason CA, Devaskar SU, editors. Avery's diseases of the newborn. Philadelphia: Saunders- Elsevier Inc.; 2012. p. 633- 46.
4. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Estadísticas. Registro de morbilidad continúa. Servicios cerrados de Neonatología. 2014. La Habana (Cuba): Oficina Nacional de Estadísticas del MINSAP; 2015.
5. Valdés Martín S, Gómez Vasallo A, Báez Martínez JM. Temas de Pediatría. 2 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2011
6. Pérez Santana Y, Clemades Méndez A M, Mederos Cabana Y, Navarro Ruíz M, Arbelo Hernández I, Molina Hernández O. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2015[citado 12 Mar 2015];87(1): [aprox. 4 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol87_1_15/ped07115.htm
7. Sarmiento Portal Y, Crespo Campos A, Portal Miranda ME, Morales Delgado I, Piloña Ruiz S. Análisis de la morbilidad y mortalidad en recién nacidos con peso inferior a 1 500 g. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2009 [citado 12 Sep 2012];81(4):[aprox 3 p.]. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475312009000400002&lng=es&nrm=iso
8. Victoria Picardi M. Relaciones estructura-función en el surfactante pulmonar: efecto de la temperatura y mecanismos de compensación fisiológica [tesis]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2014.
9. Sola Visner A. Descubriendo las necesidades del recién nacido con insuficiencia respiratoria. Medicaciones en insuficiencia respiratoria. En: Sola Visner A, editor. Cuidados Neonatales. Descubriendo la vida de un recién nacido enfermo. Buenos Aires: Edimed; 2011. p. 1038-55
10. Blanco Hidalgo O, Lugones Ladrón de Guevara Y, Fernandez Limia O, Faure García R. An update on clinical surfactant preparations and respiratory disease. Biotecnología Aplicada [Internet]. 2012 [cited 2013 Dic 22];29:[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://scieloprueba.sld.cu/pdf/bta/v29n2/bta01212.pdf>
11. Blanco Hidalgo O, Riverón Alemán Y, de Armas González E, Sánchez J, Faure García R, Fernández Limia O. SURFACEN® inhibe el crecimiento de bacterias causantes de infecciones respiratorias. Biotecnología Aplicada [Internet]. 2005 [citado 22 Dic 2013];22(4):[aprox 5 p.]. Disponible en: <http://scieloprueba.sld.cu/pdf/bta/v22n4/bta01212.pdf>

- ble en: <http://elfoscientiae.cigb.edu.cu/PDFs/Biotecnol%20Apl/2005/22/4/BA002204OC279-281.pdf>
12. Blanco Hidalgo O, Lugones Ladrón de Guevara Y, Riverón Alemán Y, Núñez Drake A, Toraño Peraza G, Faure García R. Efecto antibacteriano de Surfacen® y la proteína A del surfactante pulmonar frente a un aislado clínico de *Streptococcus pneumoniae*. Rev Salud Anim [Internet]. 2014 [citado 22 Dic 2013];36(1):[aprox 4 p.]. Disponible en: <http://scieloprueba.sld.cu/pdf/rsa/v36n1/rsa08114.pdf>
 13. Suresh GK, Soll RF. Pharmacologic Adjuncts II: Exogenous Surfactants. En: Goldsmith J, Karotkin E, editors. Assisted ventilation of the neonate. United States of América: Saunders- Elsevier Inc.; 2011. p. 371- 88.
 14. Lopez E, Gascoin G, Flamant C, Merhi M, Tourneux P, Baud O. 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 22 Dic 2013];13:[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/13/165>
 15. Cochrane Database of Systematic Reviews [internet]. *Cochrane: The Cochrane Library*; 2009-. Surfactant for bacterial pneumonia in late preterm and term infants [citado 2014 diciembre 15] [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mf=4997&id=CD008155&lang=es&dblang=&lib=COC>
 16. Moreno Vázquez O, Lee López M, Domínguez Dieppa F, Pascual López MA, Alonso Abad A, Jiménez Rivero G, Manzanares Tapia D. Estudio de la eficacia del Surfacen en el distress respiratorio del recién nacido. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 1999 [citado 12 Ago 2014];71(2): [aprox. 11 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S00347531199900020002
 17. Acosta Díaz R, Arronte Millo J, Cabrera Domínguez N. Evaluación del Surfacen en el síndrome de dificultad respiratoria del prematuro. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2000 Oct-Dic [citado 8 Ago 2011];72(4):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v72n4/ped09400.pdf>
 18. Manktelow B, Draper ES, Field C, Field D. Estimates of length of neonatal stay for very premature babies in the UK. Arch Dis Child Fetal Neonatal [Internet]. 2010 [citado 2011 Ago 8];95: [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://fn.bmj.com/content/95/4/F288.full.pdf+html>
 19. Sánchez Mendiola M, Martínez Natera O, Herrera Maldonado N, Ortega Arroyo 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 12 Sep 2014];141(4):[aprox. 4 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S001638132005000400003&script=sci_arttext&tlng=pt
 20. Jobe A. Surfactant: The Basis for Clinical Treatment Strategies. In: Bancalari E, editor. The newborn lung. Neonatology question and controversies. New York: Saundier- Elsevier; 2010. p. 73-98.
 21. Beken S, Turkyilmaz C, Koc E, Hirfanoglu IM, Altuntas N. The Effects of Surfactant on Oxygenation in Term Infants with Respiratory Failure. Iranian J Pediatr [Internet]. 2013 [citado 12 Sep 2014];23(4):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3883380/>
 22. Cochrane Database of Systematic Reviews [internet]. *Cochrane: The Cochrane Library*; 2009-. Multiple versus single doses of exog-

enous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome [citado 2014 enero 18] [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mf=4997&id=CD008155&lang=es&dblang=&lib=>

23. Cochrane Database of Systematic Reviews [internet]. *Cochrane: The Cochrane Library*; 2009-. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. [citado 2010 abril 30] [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mf=2643&id=CD004454&lang=es&dblang=&lib=COC>

24. Cochrane Database of Systematic Reviews [internet]. *Cochrane: The Cochrane Library*; 2009-. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. [citado 2014 agosto 12] [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mf=2231&id=CD003935&lang=es&dblang=&lib=COC>

25. 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. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2010 [cited 2013 Jul 1];39:[aprox 11 p.]. Disponible en: http://ije.oxfordjournals.org/content/39/suppl_1/i122.full.pdf+html

Recibido: 22 de marzo de 2015

Aprobado: 29 de mayo de 2015

Dr. Andrés Armando Morilla Guzmán. Especialista de II Grado en Neonatología. Profesor Auxiliar. Hospital Materno Infantil Dr. Ángel Arturo Aballí. La Habana, Cuba. Email: andres.morilla@infomed.sld.cu