

Efectividad del SURFACEN[®] en neonatos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria

Effectiveness of SURFACEN[®] in preterm infant with respiratory distress syndrome

Dr. Andrés Armando Morilla Guzmán,^I Dr.C. Elaine Díaz Casañas,^{II}
MCs. Francisco Debesa García,^{III} Dr. C. Octavio Fernández Limia^{II}

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

^{II} Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria. San José de las Lajas, Mayabeque, Cuba.

^{III} Centro para el Control de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el SURFACEN[®] es un surfactante natural cubano, de origen porcino, que desde su registro sanitario en 1995, se prescribe para tratar el Síndrome de Dificultad Respiratoria del pretérmino.

Objetivo: ratificar la efectividad del SURFACEN[®] en recién nacidos pretérmino con síndrome de dificultad respiratoria.

Método: se diseñó un estudio descriptivo, longitudinal, prospectivo, de seguimiento poscomercialización, no controlado, multicéntrico nacional, durante el periodo comprendido del 2007 al 2009. El universo de estudio estuvo constituido por 259 recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria y menos de 37 semanas de edad gestacional, a los que se les administró SURFACEN[®]. La variable principal para evaluar la efectividad del surfactante fue la mortalidad neonatal.

Resultados: predominó el sexo masculino en el 58,7 % y los nacidos por cesárea en el 66,4 %. Se aplicó como rescate tardío, el tiempo en ventilación mecánica fue de siete días y la mortalidad fue de un 19,7 %, las complicaciones con mayor riesgo de morir fue la enterocolitis necrotizante.

Conclusión: el SURFACEN[®] en la práctica clínica habitual demostró su efectividad.

Palabras clave: surfactante, recién nacido, síndrome de dificultad respiratoria del pretérmino.

ABSTRACT

Introduction: SURFACEN® is a Cuban natural surfactant of swine origin, which since its sanitary registration in 1995, is prescribed to treat respiratory distress syndrome in preterm infants.

Objective: to ratify the effectiveness of SURFACEN® in preterm infants with respiratory distress syndrome.

Method: anational descriptive, longitudinal, prospective, post-market monitoring, uncontrolled and multicentered study was designed and conducted during the period from 2007 to 2009. The universe of study consisted of 259 infants with respiratory distress syndrome and less than 37 weeks old gestational age, who were administered SURFACEN®. The primary endpoint for evaluation of the surfactant effectiveness was neonatal mortality.

Results: males prevailed in 58.7 % and those born by Caesarean section in 66.4 %. It was applied as late rescue, length of time on mechanical ventilation was seven days and mortality was 19.7 %, the complications with the highest risk of dying were necrotizing enterocolitis.

Conclusions: SURFACEN® demonstrated its effectiveness in clinical practice

Keywords: surfactant, newborn, respiratory distress syndrome of the preterm.

INTRODUCCIÓN

En 1929 Von Neergaard anunció que existía una sustancia responsable de la tensión superficial del alveolo, pero no fue hasta 1980 que Fujiwara marcó el inicio de la era del surfactante, con la administración de surfactante exógeno por vía intratraqueal a los recién nacidos prematuros.¹

Los niños prematuros tienen mayor riesgo de padecer de enfermedades respiratorias,² dentro de las cuales, el Síndrome de Dificultad Respiratorio (SDR) por déficit de surfactante es la más común³ y cuya incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional. Esta incidencia varía de un centro a otro según las muestras estudiadas. Morilla et al⁴ hizo referencia a diferentes bases de datos publicadas, donde se observó una diferencia entre 47,0 y 71,0 %. En los últimos cinco años en Cuba ocurrió un ligero incremento de la incidencia del SDR en un 0,13 %, relacionado con el incremento del índice de prematuridad de 1,23 % en igual periodo.⁵

El SURFACEN® es un surfactante natural cubano, de origen porcino, que desde su registro sanitario en 1995, se prescribe para tratar la SDR del pretérmino.⁶⁻⁹

Manzanares y colaboradores publicaron en 1997 los resultados de la evaluación experimental y del primer ensayo clínico donde demostró que la composición bioquímica y las características físico-químicas del SURFACEN® son similares a otros surfactantes, se observó mejoría de las variables de oxigenación y de las lesiones radiológicas en la evaluación clínica. Las complicaciones clínicas fueron

similares a las reportadas con otros surfactantes exógenos y la mortalidad fue de 30,4 %.⁶

Un ensayo clínico fase III, SURFACEN[®] mostró buena respuesta en el 96 % de los pacientes, las complicaciones más frecuentes fueron el conducto arterioso permeable (CAP) y la hemorragia intraventricular (HIV) y se observó una mortalidad de 34 %. No se reportaron otros eventos adversos aunque el número de pacientes incluidos fue de 50.⁷

En un estudio controlado, realizado en México⁹ que comparó Survanta con este producto, se observó mayor incremento inicial en la oxigenación en el grupo tratado con SURFACEN[®] y tanto las complicaciones como la mortalidad fueron similares en ambos grupos.

Después de su utilización por más de 10 años en la práctica clínica habitual, se realizó este estudio cuyo objetivo fue ratificar la efectividad del SURFACEN[®] en recién nacidos pretérmino con síndrome de dificultad respiratoria.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y prospectivo del seguimiento poscomercialización, no controlado, nacional y multicéntrico, en el que se involucraron 17 hospitales, durante el periodo comprendido del 2007 al 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 evaluaron hasta su egreso del hospital.

Se incluyeron a los recién nacidos cuyos padres dieron el consentimiento para participar, con diagnóstico presuntivo de SDR por criterios clínicos 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.

Se excluyeron a los recién nacidos que no se les pudo realizar todas las tomas de muestra de sangre arterial, 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 SURFACEN[®].

La variable principal del estudio fue el estado de salud al egreso hospitalario, considerándose como vivo o fallecido, otra variable de respuesta evaluada fue la relación presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PaO₂/FiO₂) y las variables secundarias: tiempo en ventilación mecánica y tiempo de estadía en la UCIN. Las variables de control fueron: la edad gestacional, el peso al nacer, el sexo, tipo de parto, si ocurrió rotura prematura de membranas ovulares (RPMO), el uso de corticosteroides prenatales y la edad de la primera aplicación. Además se evaluaron las principales complicaciones.

Las causas de muerte fueron confirmadas en todos los casos por necropsia y discutidas en los comités de mortalidad de cada institución participante.

Los datos fueron recogidos por los investigadores de cada sitio clínico en los cuadernos de recogidas de datos, a partir de los cuales se confeccionaron las bases de datos que permitieron el análisis estadístico, para lo cual se utilizaron las desviaciones estándar (DS), Ji-cuadrado ($p < 0,05$) y *odd ration* (OR IC 95 %) según el análisis de cada variable. Para el procesamiento estadístico se utilizó el programa *Epidat*. Versión 3.1.

En correspondencia con las consideraciones éticas de la investigación se tomó el consentimiento informado de los padres, se aseguró de que el tratamiento del SDR y sus complicaciones no se desviaran de la práctica clínica habitual y fuera asumido por los especialistas de cada unidad de cuidados intensivos neonatales. Los datos se manejaron de manera tal que no permitiera identificar a los pacientes y el estudio fue aprobado por los comités de ética de cada institución participante.

Este estudio fue notificado de manera oportuna al Centro para el Control de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos.

RESULTADOS

Entre las características generales se observó una edad gestacional de 32 semanas y un peso al nacer de 1 682 gramos como promedio, el sexo masculino prevaleció en el 58,7 % de los casos y la primera dosis se administró a las $6,83 \pm 4,97$ horas.

En la tabla 1 se observó que el 66,4 % de los pacientes nacieron por cesárea; la RPMO ocurrió en el 29,7 % y el 59,5 % de los pacientes recibieron tratamiento prenatal con corticosteroides.

Tabla 1. Distribución de las características perinatales de los pacientes incluidos (n=259)

Características perinatales		No	%	p
Tipo de parto	Parto/Cesárea	87 / 172	33,6 / 66,4	<0,0001
RPMO	Si/No	77 / 182	29,7 / 70,3	<0,0001
Corticoides prenatales	Si/No	145 / 105	59,5 / 40,5	=0,0114

En la figura se mostró el efecto de la aplicación de SURFACEN® medido a través de la relación PaO_2/FiO_2 donde se pudo observar una respuesta inmediata a la primera hora ($P < 0.0001$) que alcanzó después, valores de 200 mmHg que se mantuvieron así o por encima de este valor en las primeras 72 horas después de administrado el surfactante exógeno.

La tabla 2 mostró que el tiempo en ventilación mecánica fue de 7,13 y el tiempo de estadía en la unidad de cuidados intensivos neonatales fue de 11,9 días como promedios.

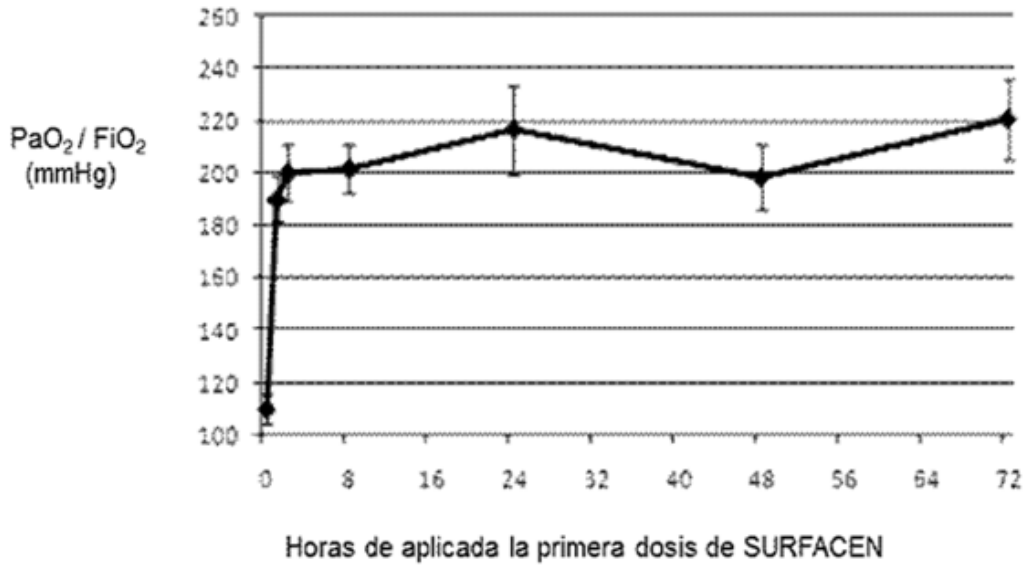


Fig. Efecto de la aplicación de SURFACEN® medido a través de la relación PaO₂/FiO₂ en el tiempo.

Tabla 2. Situación de los indicadores hospitalarios de los pacientes incluidos. (n=259)

Indicadores hospitalarios	No	DS
Tiempo en ventilación mecánica (días)	7,13	±0,56
Tiempo de estadía en la UCIN (días)	11,9	±0,72

En el grupo estudiado se pudo observar una mortalidad de 19,7 %. De los 51 niños fallecidos, 6 (11,7 %) tuvieron como causa directa el SDR y 45 (88,3 %), fallecieron por sus complicaciones p<0,05 (OR: 8,86; IC 95 %, 3,71–21,18).

En la tabla 3 se observan las principales complicaciones ocurridas en los pacientes estudiados y el riesgo de morir, donde solo la enterocolitis necrotizante (ECN) con una frecuencia de 3,5 % tuvo significación estadística y un riesgo mayor de morir (RR: 2,36; IC 95 %, 1,08–5,13).

Tabla 3. Riesgo de morir según complicaciones ocurridas en los pacientes tratados con SURFACEN® (n=259)

COMPLICACIONES	No	%	p	RR	IC (95,0 %)
Conducto arterioso permeable	28	10,8	NS	1,10	0,51–2,34
Hemorragia intraventricular (III o IV IV)	27	10,4	NS	0,54	0,17–1,61
Neumotórax	25	9,7	NS	0,17	0,02–1,22
Displasia broncopulmonar	23	8,9	NS	1,12	0,49–2,53
Enterocolitis necrotizante	9	3,5	0,057	2,36	1,08–5,13
Hemorragia pulmonar	7	2,7	NS	1,47	0,44–4,87

DISCUSIÓN

Existe una relación causal demostrada entre la deficiencia de surfactante y el SDR en niños prematuros.¹⁰ Fehlmann et al¹¹ afirmó que la edad gestacional es el factor de riesgo más importante de este síndrome. La mayoría de las publicaciones sobre el tema, comprenden muestras de pacientes con edad gestacional y peso al nacer menores a los mostrados en esta investigación, por tener criterios de inclusión diferentes,¹² pero los obtenidos en este estudio coinciden con otras investigaciones realizadas en Cuba, en los que se observó un peso al nacer y una edad gestacional similar.^{7,13}

Como en la mayoría de las publicaciones,^{12,13,14} predominaron los pacientes del sexo masculino, lo que está considerado como uno de los factores predisponentes del SDR del pretérmino.

Predominó el nacimiento por cesárea, sobre lo cual se refiere que los pacientes nacidos por esta vía quedan exentos de los cambios hormonales y fisiológicos asociados con el trabajo de parto que favorecen el desarrollo pulmonar.¹⁵ En este estudio, aunque el resultado tuvo significación estadística, no se pudo demostrar esto por su diseño estadístico. Rojas et al¹⁶ halló resultados menores con un 44,2 % de nacimientos por cesárea en pretérminos tratados con surfactante y aunque este es un tema muy debatido, se deberá evitar el nacimiento por esta vía, por no existir evidencia de que la práctica de cesáreas mejore los resultados perinatales de los recién nacidos muy bajo peso pretérminos.

La RPMO se ha asociado al SDR,¹¹ sin embargo estudios actuales la han relacionado más entre las causas de parto pretérmino que al SDR como tal. Un diseño estadístico diferente, podría demostrar lo mismo en este estudio, donde no predominó la RPMO en los casos evaluados.

En más de la mitad de los pacientes no se usó el tratamiento prenatal con corticosteroides aunque existe evidencia científica de que disminuye el riesgo de SDR del prematuro y sus complicaciones,¹⁷ lo cual pudo estar relacionado a alguna condición materna que lo contraindicara o a la llegada a la institución de salud en trabajo de parto. Resultados menores a los hallados, mostraron López-Anacleto¹⁰ con 39,0 % y de manera contraria, los resultados de la *Red Neocosur*,¹¹ que mostró un 75,5 % de uso de esta terapia prenatal y Acosta¹³ un 62,5 %. Un mayor uso de esta intervención prenatal hubiese podido disminuir la mortalidad por la disminución de sus complicaciones que fueron las principales causas de muerte.

En la figura se mostró el efecto de la aplicación de SURFACEN® medido a través de la relación PaO_2/FiO_2 . Varios estudios demuestran que este tratamiento lleva a la rápida mejoría de los índices de oxigenación y permite la disminución de los parámetros ventilatorios al aumentar la capacidad residual funcional y mejorar la distensibilidad pulmonar.¹⁴ De Jonge et al¹⁸ afirmó que los valores de la relación PaO_2/FiO_2 se modifican por la disfunción pulmonar y algunos parámetros ventilatorios, por lo que este es un indicador que se ha utilizado para evaluar la efectividad de otros surfactantes exógenos como la evaluación con *Curosurf*¹⁴ que mostró una curva semejante en las primeras determinaciones, no así a las 24, 48 y 72 horas que fueron menores. Al comparar la evolución de esta relación en el estudio de Moreno et al,⁷ se aprecian valores menores a los 30 minutos y a la hora de la aplicación, no así a las 8, 24 y 72 horas que fueron mayores, estas diferencias pudieran estar relacionadas con el número de dosis, las complicaciones o el manejo ventilatorio pero a pesar de las diferencias halladas, estos estudios

mostraron una curva de evolución de la relación PaO₂/FiO₂ con un patrón similar a lo encontrado en este estudio, por lo que se demuestra su efectividad.

En la tabla 2 se mostraron algunos indicadores hospitalarios donde se observó una utilización tardía de surfactante. Actualmente se conoce que el rescate temprano es mejor, por disminuir el riesgo de bloqueo aéreo, la mortalidad neonatal y el daño pulmonar crónico.¹⁹ En el estudio de Moreno et al,⁷ se instiló también como rescate tardío a las 3,5 horas de vida. Será necesario realizar otro estudio en el que se utilice este producto como rescate temprano que pueda comparar estos resultados.

Algunos autores afirman, que el uso de surfactante disminuye del tiempo de ventilación mecánica.²⁰ Al comparar los resultados de este estudio con otras investigaciones similares^{9,12} se pudo observar un menor tiempo en ventilación mecánica que pudo estar relacionado con las características de la muestra estudiada, Moreno et al;⁷ con una muestra similar a la de este estudio; halló un promedio menor de 4,3 días en ventilación.

Laughon et al¹² y Villasís et al²⁰ refirieron que el uso de surfactante exógeno disminuye el tiempo de hospitalización, al comparar los resultados de este estudio con otras publicaciones,⁹ se encontraron datos similares.

La mortalidad ocurrió fundamentalmente por las complicaciones de la prematuridad y no por el SDR como tal. Barreto et al²¹ halló menor mortalidad en el grupo de recién nacidos tratados con surfactante. Otros estudios en Cuba, con este producto,^{7,13} encontraron una mortalidad mayor, lo que pudo estar relacionado con las características de la muestra y el manejo integral de estos pacientes en el periodo en que se realizaron.

En la tabla 3 se observó que dentro de las complicaciones ocurridas, predominó el CAP, el cual se puede presentar por la rápida disminución de la resistencia vascular pulmonar con aumento del cortocircuito de izquierda a derecha en los pretérminos a los que les administra surfactante exógeno.²² Otros estudios^{7,20} hallaron resultados superiores, lo que pudo estar relacionado con las características de la muestra y el manejo integral de estos pacientes, ya que en la fisiopatología de esta complicación se involucran otros factores que pueden relacionarse con esto.²²

Los metaanálisis no han mostrado un incremento del riesgo de la HIV en los pacientes tratados con surfactante,¹⁴ en otras investigaciones sobre este tema se hallaron resultados superiores^{7,12,20} lo cual puede estar relacionado también con el manejo de estos niños pretérminos y con las características de las muestras estudiadas.

La complicación con mayor riesgo de morir fue la ECN que coincide con otros reportes, que refieren una mortalidad elevada por esta causa.²³⁻²⁵

Al concluir este estudio se constató que las variables estudiadas se comportaron de manera similar a otros surfactantes usados, por lo que el SURFACEN[®] en la práctica clínica habitual demostró su efectividad.

CONFLICTO DE INTERESES

La Ing. Elaine Díaz Casañas, Dr.C y el Dr. Octavio Fernández Limia, Dr.C son investigadores 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 el ensayo clínico como colaboradores del estudio, ellos son: 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. Halliday HL. Surfactants: past, present and future. *Journal of Perinatology*. [Internet] 2008 [citado 27 agosto 2011]; 28(1): [aprox.9 p]. Disponible en: <http://www.nature.com/jp/journal/v28/n1s/pdf/jp200850a.pdf>
2. Beck S. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ*. [Internet].2010 [citado 27 agosto 2011]; 88 (1): [approx. 7 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2802437/>
3. Salinas-Escudero G, Reyes-López A, Garduño-Espinosa J, Villasís-Keever MA, Martínez-Valverde S, Muñoz-Hernández O. Economic evaluation of the use of exogenous pulmonary surfactants in preterm newborns in a Mexican population. *Salud Pública Méx*. [Internet]. 2012 [citado 22 marzo 2013]; 54 (suppl.1): [aprox. 6 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S00363634201200070010&lng=en&nrm=iso&tlng=en
4. Morilla Guzmán AA, Tamayo Pérez VI, Carro Puig E, Fernández Braojos LS. Enfermedad de la membrana hialina en Cuba. *Rev. Cubana Pediatr*. [Internet]. 2007 [citado 22 marzo 2011]; 79(2): [aprox. 5 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S003475312007000200008&script=sci_arttext
5. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Estadísticas. Registro de morbilidad continúa. Servicios cerrados de Neonatología.2008-2012.La Habana: Oficina Nacional de Estadísticas del MINSAP; 2008- 2012.
6. 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 17 enero 2013]; 69 (1):. [aprox. 8 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475311997000100001&lng=es
7. 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 27 agosto 2011]; 71(2): [aprox. 11 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol71_2_99/ped02299.htm

8. Rybert F, Lee M, Correa F, Navarrete G. Informe final de la investigación en fase IV del ensayo clínico del producto Surfacen en Chile. Informe final de ensayo clínico. Chile: Unidad de Neonatología del Hospital Barros Luco- Trudeau. Santiago de Chile: Ministerio de Salud de Chile; 1996. 12p.

9. 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 10 septiembre 2008.]; 141 (4): [aprox. 4 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0016-38132005000400003&script=sci_arttext&tlng=pt

10. López-Anacleto GC. Experiencia clínica con el empleo de surfactante en neonatos con peso menor 1,500 g Rev Mex Pediatr. [Internet]. 2007 [citado 12 agosto 2011]; 74(4): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2007/sp074c.pdf>

11. Fehlmann E, Grupo Colaborativo Neocosur. Impacto del síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento: estudio multicéntrico sudamericano. Arch. argent. Pediatr. [Internet] 2010 [citado 12 agosto 2011]; 108 (5): [aprox.6 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S03250075201000050004&lng=en&nrm=iso&tlng=es

12. Laughon M, 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 11 agosto 2011]; 123 (1), [aprox.8 p.]. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/123/1/89.full>

13. 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 8 agosto 2011]; 72(4): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v72n4/ped09400.pdf>

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

15. Kirkeby A, Wisborg K, Uldbjerg N, Brink T. Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section: cohort study. BMJ. [Internet]. 2008 [citado 17 enero 2013]; 336(7635): [aprox.2 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2190264/>

16. Rojas P, Pavón A, Rosso M, Losada A. Complicaciones a corto plazo de los recién nacidos pretérmino tardíos. An Pediatr (Barc). [Internet]. 2011 [citado 10 septiembre 2012]; 75(3): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es/revistas/anales-pediatria-37/complicaciones-corto-plazo-los-recien-nacidos-pretermino-90026756-originales-2011>

17. Sweet D. European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants-2010 Update. Neonatology. [Internet] 2010 [citado 12 agosto 2011]; 97:[aprox.15 p.]. Disponible en: http://www.researchgate.net/publication/6350717_European_consensus_guidelines_on_the_management_of_neonatal_respiratory_distress_syndrome/file/79e415140f41fd9f4b.pdf

18. de Jonge E .Association between administered oxygen, arterial partial oxygen pressure and mortality in mechanically ventilated intensive care unit patients Critical Care. [Internet]. 2008 [citado 12 septiembre 2010]; 12 (6): [aprox. 5 p.].Disponible en <http://ccforum.com/content/12/6/R156>
19. Bahadue FL Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. [Base de datos en Internet]. Cochrane Database of Systematic Reviews. Actualizado 2013 2; [citado 4 abril 2013]. Disponible en: [http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=Early%20and%20versus anddelayedandselectiveandsurfactantandtreatment&lang=es](http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=Early%20and%20versus%20anddelayedandselectiveandsurfactantandtreatment&lang=es)
20. Villasís M, Rendón M, Heladia G, Escamilla J, Salinas A, Martínez G, et al. Revisión sistemática y meta-análisis sobre la efectividad del surfactante bovino como tratamiento de prematuros con síndrome de dificultad respiratoria. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. [Internet]. 2010 [citado 10 octubre 2011]; 67 (6): [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/bmhim/hi-2010/hi106b.pdf>
21. Barreto S, Bejarano L. Características epidemiológicas y sobrevida de RN de muy bajo peso al nacer tratados con ventilación mecánica. Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá. [Internet] 2010 [citado 10 octubre 2011]; 29(2): [aprox. 10 p.]. Disponible en : <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91213730002>
22. Bancalari A. Descubriendo las necesidades del recién nacido con síndrome de dificultad respiratoria (Enfermedad por déficit de surfactante). En: Sola A. Cuidados Neonatales .Descubriendo la vida de un recién nacido enfermo. Buenos Aires: Edimed; 2011. p. 961-77.
23. Caplan M. Necrotizing Enterocolitis and Short Bowel Syndrome En: Gleason CA, Devaskar SU. Avery's diseases of the newborn. Ninth Edition. Philadelphia: Elsevier. Saunders; 2012. p. 1022-29.
24. Zahr RA, Ashfaq A, Marron-Corwin M. Neonatal Pulmonary Hemorrhage. Neoreviews. [Internet]. 2012 [citado 1 mayo 2013]; 13(5): [aprox. 5 p.]. .Disponibe en: <http://neoreviews.aappublications.org/content/13/5/e302>
25. Tavošnanska J. Morbidity and mortality in very low birth weight infants assisted in public hospitals located in the city of Buenos Aires. Arch. argent. pediatr. [Internet]. 2012 [citado 1 mayo 2013]; 110(5): [aprox. 9 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S0325-00752012000500006&lng=en&nrm=iso&tlng=es

Recibido: 27 de enero de 2014.

Aprobado: 13 de diciembre de 2014.

Andrés Armando Morilla Guzmán . Hospital Materno Infantil "Dr. Ángel Arturo Aballí". Calzada de Bejucal s/n Km 7½ Arroyo Naranjo, La Habana. Cuba.
Correo electrónico: andres.morilla@infomed.sld.cu