

Impacto del síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento: estudio multicéntrico sudamericano

Impact of respiratory distress syndrome in very low birth weight infants: a multicenter South-American study

Dra. Elisa Fehlmann^a, Dr. José L. Tapia^b, Dra. Rocío Fernández^c, Dr. Aldo Bancalari^d, Dr. Jorge Fabres^b, Dra. Ivonne D'Aprémont^b, M. Sc. María J. García-Zattera^e, Dr. Carlos Grandi^f, Dr. José M. Ceriani Cernadas^g y Grupo Colaborativo Neocosur

RESUMEN

Objetivo. Analizar la incidencia, factores de riesgo, morbilidad relevante, empleo de recursos y mortalidad, en recién nacidos (RN) de muy bajo peso de nacimiento (<1500 g) con síndrome de dificultad respiratoria (SDR).

Población y métodos. Estudio observacional y analítico. Se incluyeron 5991 RN vivos <1500 g de las 20 unidades de la Red Sudamericana de Neonatología (Neocosur) entre 2002 y 2007. Los datos se ingresaron prospectivamente en fichas electrónicas en línea en el sitio web.

Resultados. La edad gestacional (media) fue de 29,1 semanas (IC 95% 29,06-29,2) y el peso de nacimiento (medio) de 1100,5 g (IC 95% 1093,79-1107,3). La incidencia de SDR fue del 74% (IC 95% 73-75). El principal factor de riesgo para el SDR fue la menor edad gestacional ($p < 0,001$), mientras que la administración antenatal de corticoides (OR: 0,59; IC 95% 0,49-0,72), sexo femenino (OR: 0,77; IC 95% 0,67-0,89) y rotura prematura de membranas (OR: 0,81; IC 95% 0,68-0,96) constituyeron factores protectores. En los RN con SDR, el empleo antenatal de corticoides se asoció a menor mortalidad (OR: 0,40; IC 95% 0,34-0,47). El uso de recursos fue mayor en el grupo con SDR, con más empleo de surfactante (74,3% contra 7,3%, $p < 0,001$), de ventilación mecánica (82,1% contra 23,8%, $p < 0,001$), más días de oxigenoterapia ($p < 0,001$) y de hospitalización ($p < 0,001$).

Conclusiones. El SDR tuvo una elevada incidencia en RN < 1500 g y produjo un aumento en la mortalidad, morbilidad y en el empleo de recursos.

Palabras clave: recién nacido de muy bajo peso, síndrome de dificultad respiratoria, enfermedad de membrana hialina, corticoide antenatal, morbimortalidad, factores de riesgo.

SUMMARY

Objective. To analyze the incidence, risk factors, major morbidity, mortality and resource employment in very low birth weight infants (<1500 g) with respiratory distress syndrome (RDS).

Methods. Descriptive study using prospectively obtained on-line information from a data base of 20 units belonging to the South American Neocosur Network. A total of 5991 VLBW infants were registered during years 2002-2007.

Results. The mean gestational age was 29.1 weeks (95% CI 29.06-29.21) and the mean of birth

weight was 1100.5 g (95% CI 1093.79-1107.37). The global incidence of RDS was 74% (95% CI 73-75). Antenatal steroids were administered to 73% of this population. The main risk factor was lower gestational age ($p < 0.001$); where as prenatal steroids (OR: 0.59; 95% CI 0.49-0.72), female gender (OR: 0.77; 95% CI 0.67-0.89) and premature rupture of membranes (OR: 0.81; 95% CI 0.68-0.96) were protective factors. Antenatal steroids was also associated with a decrease in mortality in those infants that presented with RDS (OR: 0.40; 95% CI 0.34-0.47). Use of resources was higher in the group with RDS, with a greater use of surfactant (74.3% vs. 7.3%, $p < 0.001$), mechanical ventilation (82.1% vs. 23.8%, $p < 0.001$), and more days of oxygen (median of 8 vs. 1 day, $p < 0.001$) and hospitalization (median of 61 vs. 45 days, $p < 0.001$). RDS was associated to an increase risk in the incidence of ROP, PDA, late onset sepsis, severe IVH and oxygen requirement at 36 weeks of corrected gestational age.

Conclusions. RDS had a high incidence in very low birth weight infants, despite the frequent use of antenatal steroids. VLBW Infants with RDS had a higher mortality and an increase risk of relevant morbidity. RDS also increased use of resources.

Key words: very low birth weight infants, respiratory distress syndrome, antenatal steroids, morbidity, mortality, risk factors.

INTRODUCCIÓN

Los recién nacidos (RN) con peso inferior a 1500 g son considerados de muy bajo peso de nacimiento (RNMBPN) y constituyen un grupo de real interés, ya que si bien representan el 1-1,5%^{1,2} del total de los nacimientos son responsables del 50% de la mortalidad neonatal y del 25-30% de la mortalidad infantil en la región del cono sur de América.^{1,3,4}

La supervivencia de este grupo ha aumentado universalmente, en especial en los últimos 20 años, debido a múltiples acciones perinatales y a una

- Hospital Español, Mendoza, Argentina.
- Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
- Ex Alumna de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Chile.
- Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción, Chile.
- Facultad de Matemáticas, Pontificia Universidad Católica de Chile, Chile.
- Maternidad Sardá, Buenos Aires, Argentina.
- Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dr. José Luis Tapia:
jlta@med.puc.cl

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 12-1-10
Aceptado: 12-5-10

notable mejoría de la atención en las Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN). Sin embargo, las tasas de mortalidad difieren marcadamente dentro de un país y entre los países. En las UCIN de la Red Neocosur, la mortalidad global actual en los RNMBPN alcanza un 27%,^{5,6} porcentaje sensiblemente más elevado que en los países desarrollados, que presentan cifras del 15-18%,^{7,9} lo cual plantea un gran desafío a futuro.

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) o enfermedad de la membrana hialina (EMH) continúa siendo una complicación importante de la prematuridad y es causa de una mayor mortalidad y morbilidad, inmediatas y a largo plazo, a pesar de los grandes avances para su prevención y tratamiento perinatal (principalmente uso de corticoide antenatal y terapia con surfactante).

Datos de Chile muestran que la EMH sigue constituyendo una de las principales causas de mortalidad neonatal.^{10,11} No obstante, en la región del cono sur son escasos los datos epidemiológicos con suficiente tamaño muestral de RNMBPN, lo que constituye una limitación para poder establecer adecuadas políticas sanitarias.

La red colaborativa Neocosur es una agrupación voluntaria, sin fines de lucro, de Unidades de Neonatología de algunos países del cono sur americano, reunidas con la misión de contribuir al mejoramiento continuo de los indicadores de salud neonatal de nuestros países. Esta red se gestó en 1997 y cuenta en la actualidad con 20 centros asistenciales ligados a diversas Universidades en 5 países del área (ver *Anexo*). Estos centros representan a instituciones, tanto públicas como privadas, y en su conjunto son bastante representativos de la región. Una mayor información se puede ver en el sitio web: <http://sistemas.med.puc.cl/neocosur/neocosur.asp>

Entre las iniciativas del grupo figura reunir información prospectiva de prematuros con peso de nacimiento (PN) entre 500 y 1500 g y conocer así la realidad de la región en cuanto a múltiples factores relacionados con los RNMBPN, a fin de establecer estrategias para optimizar el cuidado perinatal en estos niños.

El objetivo de este estudio fue analizar la incidencia, factores de riesgo, morbilidad relevante, empleo de recursos y mortalidad en los RNMBPN con SDR nacidos en las unidades de la red Neocosur.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Diseño: estudio prospectivo, observacional y analítico.

Población: entre enero de 2002 y diciembre de

2007 se registraron, prospectivamente, datos de 5991 RN vivos de entre 500 y 1500 g de peso de nacimiento, provenientes de las 20 unidades de la red Neocosur. Se consideraron los RN nacidos vivos e ingresados y no aquellos fallecidos en la sala de partos, que constituyeron el 3,5% de los fallecidos en la red. El registro de datos se hizo en un formulario electrónico, en línea en el sitio web, con definiciones preestablecidas.

Definiciones

- SDR: presencia de dificultad respiratoria (quejido, retracción subcostal y/o intercostal, taquipnea, aleteo nasal, cianosis) con requerimientos de O₂ en las primeras 24 h de vida y radiografía de tórax con hallazgos característicos, como disminución del volumen pulmonar y opacidad difusa reticulonodular con broncograma aéreo.
- Recursos utilizados en RNMBPN con SDR: uso de surfactante, ventilación mecánica, días de oxigenoterapia y de hospitalización.

Consideraciones éticas: por tratarse de un estudio sin intervención y confidencial, al no identificarse ni el centro ni los pacientes, no se solicitó consentimiento escrito.

Análisis estadístico: para la comparación de medias (\pm DE, IC 95%) entre grupos con SDR y sin él, se empleó la prueba de Student y para las medianas (intervalo intercuartil) la prueba de Mann-Whitney. Para la contrastación de proporciones se utilizó la prueba de la ji al cuadrado (χ^2). Se empleó regresión logística simple para estimar el riesgo de SDR asociado a diferentes covariados, expresado como OR (*odds ratio*) con su intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Se utilizó un modelo de regresión logística múltiple para estimar el riesgo de diferentes morbilidades: retinopatía del prematuro (ROP), oxígeno a las 36 semanas (O₂ 36), enterocolitis necrosante (ECN), sepsis tardía, hemorragia intracraneana grados III-IV (HIC) y ductus arterioso persistente (DAP) asociados al SDR (OR ajustado, IC 95%), ajustado por peso de nacimiento y edad gestacional. Estas patologías tuvieron criterios diagnósticos predefinidos concordados al comienzo del funcionamiento de esta red.

El tratamiento estadístico de los datos se realizó mediante los programas SPSS 13.0 para Windows y el Programa R.¹²

RESULTADOS

De los 5991 RNMBPN registrados, 51,1% correspondieron al sexo masculino, la edad gesta-

cional media (\pm DE) fue de 29,1 (2,9) semanas y el peso de nacimiento medio (\pm DE) fue de 1100,5 (268) g; 4436 niños (74%) presentaron SDR.

El grupo con SDR presentó una edad gestacional y un peso medios de 28,5 semanas (IC 95% 28,4-28,6) y 1057 g (IC 95% 1049-1065), respectivamente. Mientras que en el grupo sin SDR, la edad gestacional y peso medios fueron de 31 semanas (IC 95% 30,9-31,2) y 1225 g (IC 95% 1214-1237), respectivamente. En la *Tabla 1* se aprecia la mor-

talidad y el empleo de recursos en los grupos de RN con SDR y sin él.

La incidencia del SDR fue de 74% y resultó inversamente proporcional a la edad gestacional, con valores que iban desde 85,4% en los \leq 23 semanas a 44,1% en los \geq 32 semanas. La incidencia también disminuyó al aumentar el peso de nacimiento, desde 89,0% en los $<$ 750 g a 63,2% en los RN de 1250-1500 g (*Figuras 1a y 1b*).

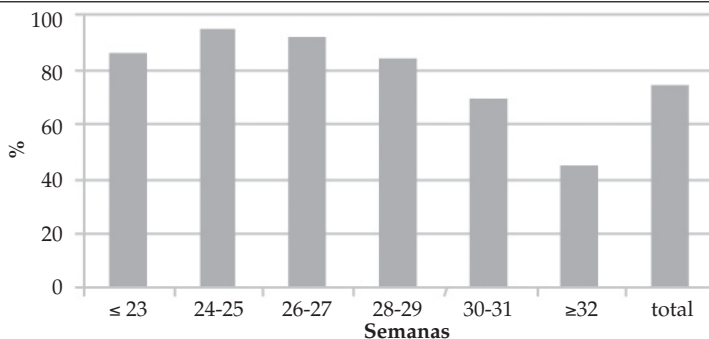
En el análisis de regresión logística (*Figura 2*)

Tabla 1. Edad gestacional, peso de nacimiento, mortalidad y empleo de recursos en recién nacidos con y sin SDR (NEOCOSUR 2002-2007)

Características	RN con SDR n= 4436	RN sin SDR n= 1555	p
Edad gestacional, media (DE), (semanas)	28,5 (2,6)	31,0 (2,7)	<0,001
Peso de nacimiento, media (DE) (g)	1057 (267)	1225 (228)	<0,001
Uso de surfactante (%)	74,3	7,3	<0,001
Ventilación mecánica (%)	82,1	23,8	<0,001
Días de ventilación mecánica, mediana (intervalo intercuartil)	3 (1-10)	0 (0-1)	<0,001
Días de oxigenoterapia, mediana (intervalo intercuartil)	8 (2-40)	1 (0-3)	<0,001
Días de hospitalización, mediana (intervalo intercuartil)	61 (46-84)	45 (35-59)	<0,001
Mortalidad (%)	29,8	8,8	<0,001

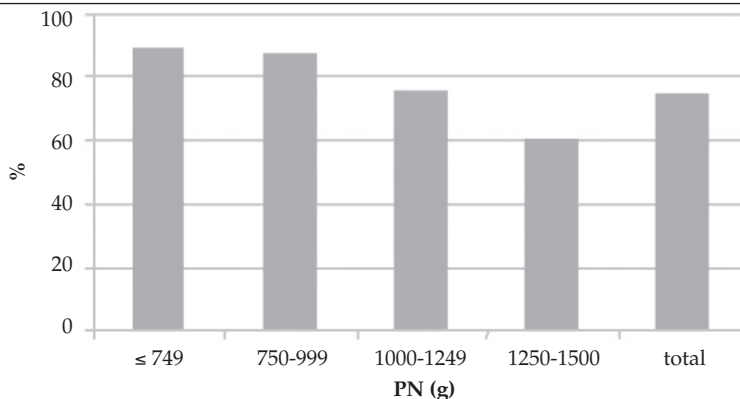
SDR: síndrome de dificultad respiratoria.

Figura 1A. Incidencia de SDR según la edad gestacional (NEOCOSUR 2002-2007)



SDR: síndrome de dificultad respiratoria.

Figura 1B. Incidencia de SDR según el peso al nacer (NEOCOSUR 2002-2007)



SDR: síndrome de dificultad respiratoria.

la administración de corticoide antenatal (OR: 0,59, IC 95% 0,49-0,72), el sexo femenino (OR: 0,77, IC 95% 0,67-0,89), la rotura prematura de membranas (OR: 0,81, IC 95% 0,68-0,96) y una mayor edad gestacional (OR 0,69, IC 95% 0,66-0,72) fueron factores protectores contra el SDR. El mayor peso de nacimiento mostró un leve efecto protector, pero sin significación estadística. Por cada semana de incremento en la edad gestacional, el riesgo de SDR disminuyó 31% ($< 0,001$) y por cada 100 g de aumento del PN, el riesgo disminuyó 3% ($p = 0,076$).

Se observó una importante variabilidad en la incidencia del SDR (de 56,4% a 91,3%) y de la mortalidad (de 9% a 51,7%) entre los distintos centros. Globalmente, se registró una incidencia de un 75,5% de uso de corticoide antenatal, valor que aumentó significativamente entre los años 2002 y 2007 ($< 0,001$). En los cinco centros que presentan menor mortalidad, el porcentaje de uso de corticoide antenatal varió entre un 82,9% y un 88,7%; valores estadísticamente mayores ($< 0,001$) a los observados entre los cinco centros con mayor mortalidad (44,5%-71,2%).

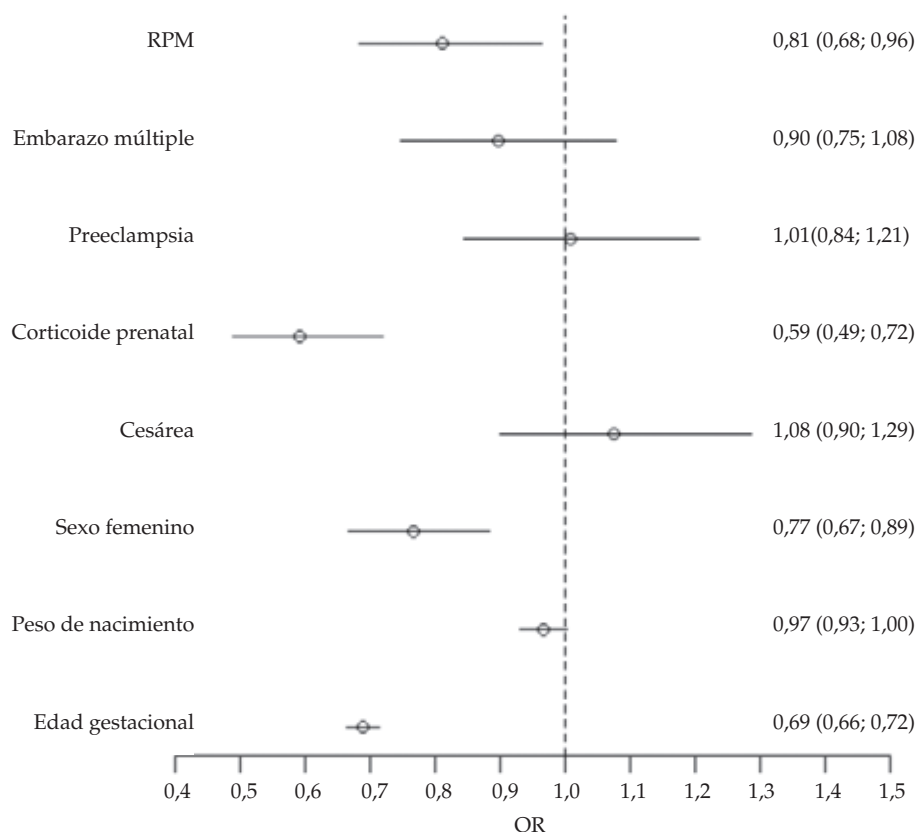
En el grupo con SDR la administración de cor-

ticoide antenatal (al menos una dosis) se asoció a una disminución significativa de la mortalidad (de 42,3% a 25,3%) y necesidad de VM o CPAP, leve disminución del empleo de surfactante y sin cambios en la incidencia de O_2 a las 36 semanas, en comparación con los RN sin corticoide antenatal (Tabla 2).

La Figura 3 presenta los resultados del análisis por regresión logística múltiple, donde se observan los riesgos de diferentes morbilidades relevantes del prematuro asociados al SDR, que incluyen DAP, HIC, sepsis tardía, ECN, ROP y uso de oxígeno a las 36 semanas, ajustadas por peso de nacimiento y edad gestacional. En RN < 1500 g, el SDR se asoció en forma independiente y significativamente a un mayor riesgo de ROP, DAP, sepsis tardía, HIC grave y oxígeno a las 36 semanas. Cabe destacar que la dirección del efecto fue similar en todas, aunque el tamaño varió, situación atribuible al tamaño muestral y documentado por los amplios intervalos de confianza.

La necesidad del uso de recursos fue significativamente mayor en el grupo con SDR, al igual que el tiempo de hospitalización y requerimientos de oxígeno (Tabla 1).

FIGURA 2. Riesgo de SDR en RNMBPN asociado a diferentes condiciones (NEOCOSUR 2002-2007)



RPM: ruptura prematura de membranas. SDR: síndrome de dificultad respiratoria.

DISCUSIÓN

El SDR continúa siendo una complicación muy frecuente en los RNMBPN de la región (incidencia 74%), a pesar del mayor empleo de corticoide antenatal y ejerce un fuerte impacto sobre la morbilidad, empleo de recursos y mortalidad.

La incidencia de SDR observada difiere con la de otras redes de RN menores a 1500 g, siendo menor en comparación con otras cifras de Latinoamérica, como la Red Ministerial Neonatal Chilena (79%), y mayor al compararla con la red europea EuroNeoNet (61%)¹³ o estadounidense NIH (44%).⁹ Es posible que los criterios diagnósticos y

su rigurosidad puedan variar entre las redes y explicar estas diferencias. De hecho, en la Red NIH el intervalo de incidencia entre unidades varió entre 30% y 69%. El empleo de corticoide antenatal es levemente superior en las redes extranjeras; en la del NIH es de 79%, contra 75% en la de NEOCOSUR, lo cual no explicaría la diferencia observada en la incidencia de SDR. También cabe destacar que es muy difícil distinguir clínicamente, en estos recién nacidos, entre EMH y una falla respiratoria secundaria a neumonía u otras causas, ya que presentan una sintomatología similar y se pueden dar conjuntamente con déficit de surfactante.

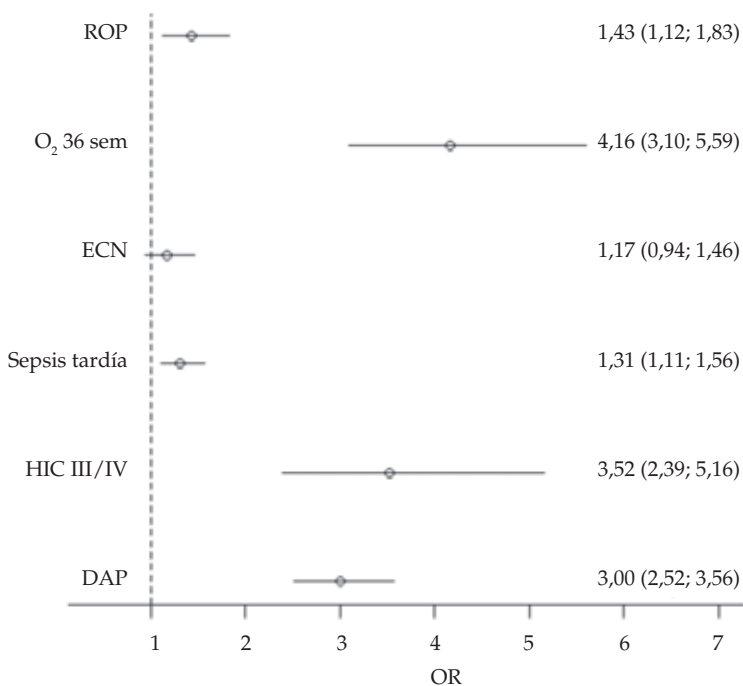
TABLA 2. Asociación entre corticoide antenatal con mortalidad y recursos respiratorios en RNMBPN con SDR (n= 4351)* (NEOCOSUR 2002-2007)

Variable	Sin corticoide antenatal n= 1126	Con corticoide antenatal n= 3225	p
Mortalidad (%)	42,3	25,3	<0,001
Uso surfactante (%)	76,6	73,3	0,033
VM o CPAP (%)	91,9	35,4	<0,001
DBP, O ₂ 36 semanas (%)	27,8	24,7	0,141

VM: ventilación mecánica. RNMBPN: recién nacidos de muy bajo peso al nacer. SDR: síndrome de dificultad respiratoria. DBP: displasia broncopulmonar. CPAP: presión positiva continua en la vía aérea.

* Pacientes con información completa en esta variable.

FIGURA 3. Riesgo de diferentes morbilidades (OR, IC 95%) asociados al SDR* (NEOCOSUR 2002-2007)



* Ajustado por peso de nacimiento y edad gestacional.

ROP: Retinopatía del prematuro, O₂ 36 sem: oxígeno a las 36 semanas, ECN: enterocolitis necrosante, HIC III/IV: hemorragia intracerebral de grados III-IV, DAP: ductus arterioso persistente.

En este estudio, el riesgo de SDR disminuyó en el sexo femenino, con el empleo de corticoide antenatal, con la rotura prematura de membranas (RPM) y a mayor edad gestacional. Estos resultados son concordantes con lo publicado en la bibliografía desde la década de 1970.¹⁴

La edad gestacional fue el factor de riesgo más importante, en comparación con el peso de nacimiento en su asociación con el SDR, ya que la primera reflejaría más la fisiología de estos niños tan inmaduros. Por lo tanto, la primera medida preventiva sería lograr prolongar la edad gestacional ante una amenaza del parto prematuro con las medidas habituales (reposo, uteroinhibición, etc.) y controlar los factores de riesgo (infección urinaria, vaginosis, corioamnionitis clínica, hipertensión arterial, etc.).

El empleo de corticoide antenatal una vez más demostró su gran beneficio al disminuir el riesgo de EMH. Un metaanálisis realizado con los datos disponibles a partir de 13 estudios mostró una marcada reducción en la incidencia de EMH en los niños expuestos a corticoide antenatal (OR 0,49, IC 0,41-0,59).¹⁵ Además, observamos que en presencia de SDR, el empleo de corticoide antenatal mostró una importante reducción en la mortalidad, como así también del uso de recursos (Tabla 2). Estos resultados concuerdan con estudios en los que se demostró sinergismo entre la administración de corticoide antenatal y el empleo de surfactante postnatal, con disminución de la mortalidad y la incidencia de ruptura alveolar, atribuible a que los corticoides mejoran la función pulmonar postnatal.¹⁶ La falta de asociación entre corticoide antenatal y oxígeno a las 36 semanas concuerda con los metaanálisis de diversos estudios.¹⁷ La explicación más probable es que el corticoide antenatal aumenta la supervivencia de recién nacidos más expuestos al riesgo de displasia broncopulmonar.

La RPM se ha asociado con una disminución del SDR, ya que provocaría una aceleración de la maduración pulmonar secundaria a liberación de citoquinas.¹⁸ Sin embargo, los pulmones quedarían más expuestos a infecciones con gérmenes de virulencia variable que conducen a lesión pulmonar crónica y displasia broncopulmonar (DBP).^{19,20} El sexo femenino es un factor reconocidamente protector de SDR, aunque su mecanismo se desconoce.

No encontramos en este estudio un mayor riesgo de SDR asociado con la cesárea o diabetes materna, entidades citadas previamente en la bibliografía.¹³ Una posible explicación es que el ele-

vado empleo actual de corticoide antenatal puede haber influenciado esta relación y, además, esos factores pueden ser más relevantes en prematuros de mayor edad gestacional que en el grupo en estudio.

El tratamiento con más de 1 dosis de surfactante se ha debatido en la bibliografía. En el estudio OSIRIS²¹ se halló que 2 dosis mostraron eficacia en comparación con hasta 4 dosis. El empleo promedio de 1,3 dosis de surfactante en el presente estudio es concordante con el planteo de que, al emplearlo más precozmente, la mayoría de los RN prematuros sólo requeriría 1 dosis de surfactante.²² El mayor empleo de recursos y la más prolongada hospitalización en los RN con SDR se puede explicar por el aumento de la asistencia respiratoria (CPAP o ventilación mecánica) y por la mayor incidencia de DBP y sepsis tardía, agravado en algunos casos por las condiciones socioeconómicas de la madre o déficit de medios para proveer oxígeno domiciliario en algunos centros.

La gran variabilidad entre los distintos centros, en cuanto a incidencia de SDR y mortalidad, podría ser explicada por diferencias poblacionales y de recursos disponibles, pero también por la baja o falta de implementación de prácticas clínicas con beneficios claramente demostrados, como es el uso de los corticoides antenatales.²³ Las unidades con menor mortalidad emplearon más corticoide antenatal en relación a la incidencia de SDR que las de mayor mortalidad y el empleo de surfactante es menor en estas últimas. Por lo tanto, para disminuir la incidencia de SDR y, a la vez, mejorar la supervivencia de este grupo vulnerable, se requiere determinación, difusión y aplicación de mejores prácticas clínicas que utilicen las terapias disponibles, principalmente el uso de corticoide antenatal y surfactante, pues su beneficio ha sido avalado reiteradamente en la bibliografía.²³⁻²⁹

El presente estudio muestra los resultados referentes al SDR en un importante número de RNMBPN de nuestra región, lo cual constituye, creemos, un aporte a la identificación y magnitud del problema en Sudamérica. Además, puede ser de utilidad en la asignación de recursos públicos. La fortaleza de este estudio radica en el tamaño muestral y en que la red está constituida por unidades tanto privadas como públicas, con gran variabilidad en sus resultados, lo cual, creemos, la hace representativa de la realidad de la región. La limitación de estos resultados puede estar en la definición de SDR que puede simular otras entidades con potencial sobrediagnóstico y variar entre redes neonatales.

CONCLUSIONES

El SDR mantiene una alta incidencia en los RNMBPN, a pesar del aumento del empleo de corticoide antenatal y el mayor factor de riesgo es la menor edad gestacional. El SDR tiene un significativo impacto en la mortalidad neonatal, como también en el aumento de la morbilidad y en el mayor empleo de recursos en prematuros de muy bajo peso de nacimiento. ■

BIBLIOGRAFÍA

- Argentina, Ministerio de Salud. Dirección de Estadísticas e Información en Salud. Estadísticas Vitales. Información Básica. 2006. [Acceso: 15-12-09]. Disponible en <http://www.deis.gov.ar/>
- Chedid F, Shanteer S, Haddad H, Musharraf I, et al. Short-term outcome of very low birth weight infants in a developing country: comparison with the Vermont Oxford Network. *J Trop Pediatr* 2009;55:15-19.
- Ministerio de Salud, Chile. Anuario de Demografía. Instituto Nacional de Estadísticas. 2001.
- Schwarz R, Fescina RH. Bajo peso al nacer y mortalidad neonatal en América Latina. En: Pérez A, Donoso E, editores. Obstetricia. Santiago: Editorial Mediterráneo; 1999.
- Grupo colaborativo NEOCOSUR. Very low birth weight infant outcomes in 11 South American NICUs. *J Perinatol* 2002;22:2-7
- Marshall G, Tapia J, D' Apremont I, Grandi C, Barros C, Alegría A y Grupo Colaborativo NEOCOSUR. A new score for predicting neonatal very low birth weight mortality risk in the NEOCOSUR South American Network. *J Perinatol* 2005;25:577-582.
- Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2001;107(1): e1.
- The Vermont-Oxford Trial Network: very low birth weight outcomes for 1990. *Pediatrics* 1993;91:540-545.
- Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, et al. NICHD Neonatal Research Network. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:147.e1-147.e8.
- Departamento de Estadísticas e Información de Salud: Mortalidad de menores de un año, según las principales causas específicas de defunción 2004. Chile. Ministerio de Salud 2006. [Acceso: 28-10-09]. Disponible en: URL: http://deis.minsal.cl/deis/ev/mortalidad_infantil/causas/mortinfotal.asp.
- Caro J, Flores G, Ortiz E, Anwandter C, et al. Pronóstico neonatal del recién nacido de muy bajo peso de nacimiento: Hospital Regional de Puerto Montt, 2000-2005. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2007;72(5):283-291.
- R Development Core Team, 2004. R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria. Disponible en: <http://www.R-project.org>.
- EuroNeoNet Annual Report for VLGA 2006.
- Farrell PM, Avery ME. Hyaline membrane disease. *Am Rev Respir Dis* 1975;111(5):657-688. Review.
- Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD000065.
- Jobe AH, Mitchell BR, Gunkel JH. Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(2):508-513.
- Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JP. Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD006614.
- Bauer CR, Stern L, Colle E. Prolonged rupture of membranes associated with a decreased incidence of respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1974;53(1):7-12.
- Kramer BW. Antenatal inflammation and lung injury: prenatal origin of neonatal disease. *J Perinatol* 2008;28:S21-S27.
- Ambalavanan N, Carlo W, D'Angio C, McDonald S, et al. Cytokines associated with bronchopulmonary dysplasia or death in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009;123(4):1132-1141.
- The OSIRIS Collaborative Group: early versus delayed neonatal administration of a synthetic surfactant-The judgment of OSIRIS. (Open study of infants at high risk of or with respiratory insufficiency-the role of surfactant) *Lancet* 1992;340(8832): 1363-1369.
- Jobe AH. Mechanisms to explain surfactant responses. *Biol Neonate* 2006;89:298-302. Review.
- Liggins G, Howie R. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50:515-25.
- Martín RJ. Neonatal surfactant therapy. Where do we go? *J Pediatrics* 1991;118(4): 555-6.
- Halliday HL. Surfactant replacement. En: Klaus MH, Fanaroff AA, editores. Year Book of Neonatal Medicine 1991. St Louis: Mosby Year Book; 1991. Págs. 14-21.
- Tapia JL, Oto MA, Ramírez R, Henríquez MT, et al. Terapia con surfactante exógeno en recién nacidos con enfermedad de membrana hialina. *Rev Chil Pediatr* 1994;65(3):137-142.
- Román L, Valls A. Dificultad respiratoria en el recién nacido: complicaciones y tratamiento. *An Pediatr Contin* 2003;1(2):67-70.
- Hermansen C, Lorah K. Respiratory distress in the newborn. *Am Fam Physician* 2007;76:987-94.
- Soll RF. Natural surfactant extract treatment of RDS. En: Sinclair JL, et al, editores. Neonatal Module of the Cochrane Database of Systematic Reviews. The Cochrane Collaboration. Issue 1. Oxford: Update Software; 1997.

Anexo

Centros participantes y coordinadores locales del Grupo Colaborativo Neocosur en este estudio:

Argentina:

- Clínica y Maternidad Suizo Argentina, Buenos Aires: Guillermo Colantonio, Sergio Balbiano, Gabriel Musante, Luis Prudent, Liliana Rochinotti, Inés Galíndez.
- Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires: Isabel Kurlat, Adriana Azcárate, Oscar Di Siervi.
- Hospital Italiano, Buenos Aires: Gonzalo Mariani, José María Ceriani, Silvia Fernández, Carlos Fustiñana.
- Hospital Juan Fernández, Buenos Aires: Jorge Tavosnaska, Liliana Roldán, Héctor Sexer, Elizabeth Lombardo.
- Hospital Lagomaggiore, Mendoza: Gabriela Torres, Daniel Agost, Augusto Fischetti, Mónica Rinaldi.
- Maternidad Sardá, Buenos Aires: Carlos Grandi, Elio Rojas, Claudio Solana, Miguel Larguía.
- Sanatorio de la Trinidad, Buenos Aires: Marcelo Decaro, Lionel Cracco, Gustavo Bassi, Noemí Jacobi, Andrea Brum, Néstor Vain.
- Hospital Dr. Diego Paroissien, Buenos Aires: Adriana Aguilar, Miriam Guerrero, Edgardo Szyld.
- Hospital Español de Mendoza: Elisa Fehlmann, Horacio Roge, Jorge Ríos, Mario Marsano.

Chile:

- Hospital Clínico Universidad Católica de Chile, Santiago: Jorge Fabres, Alberto Estay, Mariela Quezada, José L Tapia, Álvaro González, Ivonne D'Apremont.

- Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago: Rodrigo Ramírez, María Eugenia Hübner, Jaime Burgos, Jorge Catalán.
- Hospital Guillermo Grant, Concepción: Aldo Bancalari, Lilian Cifuentes, Lilia Campos, Jorge León.
- Hospital Gustavo Fricke, Viña del Mar: Jane Standen, Marisol Escobar, Alejandra Nuñez.
- Hospital San José, Santiago: Agustina González, Ana Luisa Candia, Lorena Tapia.
- Hospital Dr. Sotero del Río, Santiago: Claudia Toro, Patricia Mena, Angélica Alegría.
- Hospital San Borja Arriaran: Verónica Peña, Marianne Bachler, Patricia Duarte.

Paraguay:

- Departamento de Hospital de Clínicas de Asunción: José Lacarruba, Elizabeth Céspedes, Ramón Mir, Elvira Mendieta, Larissa Genes, Carlos Caballero.

Perú:

- Hospital Cayetano Heredia, Lima: Jaime Zegarra, Verónica Webb, Fabiola Rivera, Silvia Febres, Enrique Bambaren.
- Hospital Guillermo Almenara: Rosa Unjan, Walter Cabrera, Raúl Llanos, Anne Castañeda, Oscar Chumbes, Roberto Rivera.

Uruguay:

- Facultad de Medicina Servicio de Recién Nacidos, Montevideo: Rubén Panizza, Sandra Gugliucci, Silvia Fernández, Eduardo Mayans, Alicia Prieto, Cristina Hernández.