

# Tratamiento con corticoides prenatales y surfactante precoz en recién nacidos de igual o menos de 30 semanas de gestación

A. Valls i Soler<sup>a</sup>, S. Páramo Andrés<sup>b</sup>, B. Fernández-Ruanova<sup>b</sup>  
y Grupo Colaborativo Español Surfactante<sup>c</sup>

Unidades <sup>a</sup>Neonatal y de <sup>b</sup>Epidemiología Neonatal. Departamento de Pediatría. Hospital de Cruces. Universidad del País Vasco/EHU. Baracaldo. Bilbao. España.

## Antecedentes

Los corticoides prenatales y el surfactante exógeno mejoran la morbilidad y mortalidad de los recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP). Sin embargo, su eficacia en la prevención de la enfermedad pulmonar crónica (EPC) es dudosa.

## Objetivo

Evaluar el efecto de los corticoides prenatales en la incidencia de EPC en RNMBP de menos o igual a 30 semanas, tratados precozmente con surfactante.

## Pacientes y métodos

Estudio multicéntrico, longitudinal. Se exploró la base de datos del Grupo Colaborativo (n = 1.275 casos) y se seleccionaron 211 (16,5%) RNMBP de menos o igual a 30 semanas, tratados precozmente con surfactante (< 30 min). Se evaluaron los antecedentes, manejo neonatal, tasas de mortalidad y complicaciones. Los resultados del subgrupo que recibió corticoides prenatales (157; 74,4%) se compararon con los 54 no expuestos a corticoides prenatales.

## Resultados

La media ( $\pm$ DE) del peso y gestación fueron de 944 g (226) y 27 semanas (1,8). El surfactante se administró a los  $16 \pm 13$  min ( $61\% \leq 15$  min). Desarrollaron síndrome de dificultad respiratoria 124 niños (58,8%). El peso, la edad gestacional, el test de Apgar al minuto y 5 min fueron similares, siendo la edad a la primera dosis de surfactante menor en los expuestos a corticoides prenatales. Los tratados con corticoides prenatales precisaron menos dosis de surfactante, fueron extubados antes (58,9 h frente a 161 h) y requirieron menores fracciones inspiratorias de oxígeno

no a las 48 h. Además, presentaron menor tasa de mortalidad (15,9% frente a 27,8%), hemorragia intraventricular (25,2% frente a 50%), ductus arterioso (40,3% frente a 63,5%) y enterocolitis necrosante (9% frente a 19,2%). Sin embargo, la tasa de EPC fue similar en ambos subgrupos.

## Conclusiones

La exposición a corticoides prenatales en RNMBP de menos o igual a 30 semanas tratados con surfactante precoz, disminuyó las tasas de mortalidad y de ciertas complicaciones, pero no la incidencia de EPC.

## Palabras clave:

*Muy bajo peso natal. Síndrome de la dificultad respiratoria. Corticoides prenatales. Surfactante exógeno. Enfermedad pulmonar crónica.*

## PRENATAL CORTICOSTEROID AND EARLY SURFACTANT THERAPY IN INFANTS BORN AT $\leq$ 30 WEEKS' GESTATION

### Background

Prenatal corticosteroid (PNC) exposure and postnatal surfactant therapy improve outcome in very low birth weight infants (VLBWI). However, the efficacy of PNC in the prevention of chronic lung disease is debated.

### Objective

To study the effects of PNC exposure on outcome in VLBWI born at  $\leq$  30 weeks' gestation.

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

Recibido en enero de 2004.  
Aceptado para su publicación en abril de 2004.

## Patients and methods

We performed a multicenter, longitudinal study. The Spanish Surfactant Group database (n = 1,275) was searched and 211 VLBWI born at  $\leq 30$  weeks who received early surfactant therapy ( $\leq 30$  min) were identified. Perinatal events, neonatal management and rates of mortality and complications were evaluated. Data on the subgroup of infants who received PNC (157, 74.4%) were compared with data on 54 infants who did not receive this therapy.

## Results

Mean ( $\pm$  SD) birth weight and gestational age were 944 (226) g and 27 (1.8) weeks. Surfactant was given at  $16 \pm 13$  min ( $61\% \leq 15$  min). A total of 124 infants (58.8%) developed respiratory distress syndrome. No differences were found in birth weight, gestational age, or Apgar score at 1 and 5 min. However the age at first surfactant dose was lower in infants exposed to PNC. PNC-exposed infants required fewer doses of surfactant, were extubated earlier (58.9 vs. 161 h) and needed a lower  $\text{FiO}_2$  at 48 h (0.28 vs. 0.35). Moreover, neonatal mortality (15.9 vs. 27.8%), the incidence of intraventricular hemorrhage (25.2 vs. 50%), ductus arteriosus (40.3 vs. 63.5%) and necrotizing enterocolitis (9 vs. 19.2%) were lower in infants receiving PNC. However, the incidence of chronic lung disease was similar in both groups.

## Conclusions

PNC exposure of VLBWI born at  $\leq 30$  weeks receiving early surfactant therapy reduced mortality and the incidence of certain complications but did not decrease the incidence of chronic lung disease.

## Key words:

*Very low birth weight infants. Respiratory distress syndrome. Prenatal corticosteroids. Surfactant therapy. Chronic lung disease.*

## INTRODUCCIÓN

La inmadurez pulmonar con déficit de surfactante se expresa al nacer con una insuficiencia respiratoria, conocida como síndrome de dificultad respiratoria (SDR)<sup>1</sup>. En 1972, Liggins y Howie<sup>2</sup> mostraron por vez primera la posibilidad de prevenir el SDR mediante la administración prenatal de corticoides. Sin embargo, su uso no se generalizó hasta 1990, cuando se publicó el metaanálisis de Crowley et al<sup>3</sup> y que varios grupos de expertos recomendaran su uso sistemático<sup>4,5</sup>. La inducción farmacológica de la madurez pulmonar fetal con corticoides prenatales, mejora el pronóstico, disminuyendo en un 50% el riesgo de desarrollar un SDR y en un 40% la tasa de mortalidad<sup>3</sup>. Sin embargo, su capacidad de prevenir la enfermedad pulmonar crónica (EPC) no está tan clara<sup>6,7</sup>.

Por otra parte, en 1980, Fujiwara et al<sup>8</sup> publicaron los primeros casos de SDR tratados con éxito con surfactante exógeno. Así, desde hace más de 20 años el tratamiento con surfactante en recién nacidos con SDR constituye una práctica habitual, avalada también por numerosos ensayos clínicos y metaanálisis<sup>9-11</sup>. Además, en recién nacidos de

muy bajo peso (RNMBP) muy inmaduros, la aplicación precoz de surfactante se considera beneficiosa<sup>12,13</sup>.

Este estudio analiza el impacto de la exposición prenatal a corticoides y el tratamiento precoz con surfactante, en los resultados perinatales, y más concretamente en el desarrollo de la EPC en RNMBP muy inmaduros.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Diseño del estudio

Estudio multicéntrico, longitudinal, de cohorte prospectiva, de la base de datos del Grupo Colaborativo Español, que contiene datos de 1.275 neonatos tratados con surfactante porcino (Curosurf<sup>®</sup>, Chiesi s.p.l., Parma, Italia). La información se recogió de modo prospectivo de historias clínicas y otros registros asistenciales de la institución donde se asistió al paciente. El protocolo de recogida de datos constaba de 107 variables relacionadas con datos demográficos, antecedentes perinatales, manejo neonatal y resultados de mortalidad y de morbilidad a los 28 días de vida: enfisema intersticial, neumotórax, hemorragia pulmonar, hemorragia intraventricular, retinopatía de la prematuridad, conducto arterioso sintomático, enterocolitis necrosante y EPC. La EPC fue definida como la necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad gestacional corregida. Una vez cumplimentados, los protocolos se remitieron a nuestra unidad, donde se validaron, se mecanizaron en una base de datos y se analizaron.

### Selección de la cohorte analizada

De los 1.275 casos de la base de datos, 241 (18,9%) recibieron surfactante profiláctico o muy precoz, antes de los 30 min de vida posnatal. Se identificaron 214 casos (16,8%) cuyo peso y edad gestacional eran inferior a 1.500 g y de menos o igual a 30 semanas, respectivamente, sin malformaciones congénitas. Se eliminaron 3 casos en los que se desconocía si habían recibido o no corticoides prenatales. La cohorte finalmente seleccionada de 211 casos asistidos de 1997 a 2000 en nueve unidades neonatales se subdividió en dos subgrupos, según hubieran recibido (157; 74,4%) o no (54; 25,6%) corticoides prenatales.

### Análisis estadístico

Se utilizó el programa SPSS versión 11.0 (SPSS Inc., Chicago, Il., EE.UU.). Se analizaron los datos por comparación de medias para variables cuantitativas y la prueba de chi cuadrado ( $\chi^2$ ) para las variables cualitativas. Se consideró significativa una  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Resultados globales

El peso medio ( $\pm$ DE) fue de 944 g (226) y la gestación de 27 semanas (1,8). En la tabla 1 se señalan el valor del Apgar al minuto y a los 5 min de vida, el sexo y la tasa de cesáreas.

TABLA 1. Datos demográficos globales

	Media ( $\pm$ DE)
Peso natal (g)	944 (226)
Edad gestacional (semanas)	27 (1,8)
Mediana (valor mín.-máx.)	
Apgar al minuto	4 (0-10)
Apgar a los 5 min	8 (1-10)
Número (%)	
Corticoides prenatales	157 (74,4)
Embarazo múltiple	75 (35,5)
Sexo (masculino)	110 (52,1)
Parto por cesárea	131 (62,1)

DE: desviación estándar; mín: mínimo; máx: máximo.

TABLA 2. Resultados neonatales globales a los 28 días

	Número (%)
Enfisema intersticial	18 (8,5)
Neumotórax	10 (4,7)
Hemorragia pulmonar	13 (6,2)
Conducto arterioso persistente	95 (45)
Hemorragia intraventricular	
Global	66 (31,3)
Grados 3,4	28 (13,3)
Sepsis tardía	82 (38,9)
Enterocolitis necrosante (cirugía)	8 (3,8)
EPC (O <sub>2</sub> a los 28 días)	68 (32,2)
EPC (O <sub>2</sub> a las 36 semanas)	42 (19,6)
Supervivencia a los 28 días	171 (81)
Supervivencia sin EPC a las 36 semanas	129 (76,3)

EPC: enfermedad pulmonar crónica.

TABLA 3. Datos demográficos comparativos

Corticoides prenatales	Sí (n = 157)	No (n = 54)	P
Peso natal (g)*	954 (221)	916 (241)	NS
Edad gestacional (semanas)*	27 (2)	27 (2)	NS
Edad a la primera dosis SF (min)*	15 (12)	19,2 (14,5)	0,043
Test de Apgar 1 min**	4 (0-10)	5 (1-9)	NS
Test de Apgar 5 min**	8 (1-10)	8 (1-10)	NS

\*Media ( $\pm$  DE).

\*\*Mediana (valores mínimos-máximos).

NS: no significativa; SF: suero fisiológico.

Cabe destacar que el 35,5% de los RNMBP procedían de embarazos múltiples, y que en un 70,1% se habían presentado complicaciones durante el embarazo: hipertensión materna (14,7%), gestosis (14,2%), rotura prolongada de la bolsa amniótica superior a 24 h (7,1%) u otras complicaciones. Un 74,4% recibieron corticoides prenatales.

La primera dosis de surfactante fue administrada a los  $16 \pm 13$  min de vida ( $61\% \leq 15$  min), y fue aplicada en el 69% de los casos por un tubo traqueal de doble luz<sup>14</sup>. De los 211 casos incluidos, 124 (58,8%) desarrollaron posteriormente un SDR, requiriendo un 71,7% de ellos dosis adicionales de surfactante (51,6% una dosis; 16,9%, dos, y el 3,2% restante, tres dosis). La segunda dosis fue aplicada a las 14 h (entre 2 y 59 h), siendo la fracción inspiratoria de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) y saturación transcutánea medias de 0,55 y 87%, respectivamente. El 64,5% de casos precisaban aún ventilación mecánica a las 24 h y un 57,3% a las 48 h de vida. Sólo 39 casos (18,5%) requirieron ventilación de alta frecuencia, a una edad posnatal media de 97 h. La oxigenoterapia tuvo una duración media de 27 días, siendo la FiO<sub>2</sub> media a los 28 días y a las 36 semanas de 0,27 y 0,23, respectivamente.

En la tabla 2 se relacionan las tasas de las complicaciones más frecuentes a los 28 días de vida de toda la cohorte estudiada. La mortalidad neonatal a los 28 días de vida fue del 19%, falleciendo otros 14 RNMBP antes del alta. Cabe destacar que 95 RNMBP presentaron conducto arterioso, la complicación más frecuente, si bien sólo 7,5% precisaron ligadura quirúrgica del conducto; el resto respondió a la administración de indometacina.

### Efecto de la exposición a los corticoides prenatales

El peso, la edad gestacional y la prueba de Apgar al minuto y 5 min de vida fueron similares en ambos subgrupos, siendo la edad a la administración de la primera dosis de surfactante menor en los expuestos a corticoides (tabla 3). Los niños expuestos a corticoides prenatales fueron extubados más precozmente, precisaron una FiO<sub>2</sub> más baja a las 48 h de vida, requirieron menos dosis adicionales de surfactante (38,2% frente a 53,7%) y tuvieron menores tasas de hemorragia intraventricular global, enterocolitis necrosante y una menor mortalidad neonatal. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en el resto de complicaciones a los 28 días (tabla 4). Si bien la tasa de EPC a las 36 semanas y a los 28 días fue menor en los expuestos a los corticoides prenatales, las diferencias no fueron significativas.

### DISCUSIÓN

Este estudio observacional multicéntrico, de una cohorte de 241 RNMBP de menos o igual a 30 semanas de gestación tratados precozmente con surfactante porcino, mostró que la exposición a corticoides prenatales mejoró los resultados perinatales, pero no disminuyó la incidencia de EPC. Si bien estos resultados pueden ser puestos en tela de juicio, por ser éste un estudio observacional de una cohorte no demasiado numerosa de RNMBP y por poder estar afectados los resultados por variables de confusión no valoradas; están en línea con la mayoría de trabajos publicados.

TABLA 4. Resultados comparativos de los dos subgrupos

Corticoides prenatales	Si (n = 157)	No (n = 54)	P	OR (IC 95%)
Edad extubación*	58,9 (124)	161 (225)	0,012	
FiO <sub>2</sub> a las 48 h*	28,4 (11,5)	34,8 (19)	0,006	
SDR	55,4	68,5	NS	0,809 (0,643-1,017)
Hemorragia intraventricular global	25,2	50	0,002	0,503 (0,343-0,731)
PCA	40,3	63,5	0,006	0,634 (0,478-0,841)
ECN	9	19,2	0,047	0,470 (0,222-0,993)
Tratamiento con surfactante (dosis adecuada)	38,2	53,7	0,068	0,712 (0,518-0,978)
Mortalidad	15,9	27,8	NS	0,573 (0,327-1,004)
EPC (O <sub>2</sub> a los 28 días)	30,3	40,4	NS	0,751 (0,500-1,128)
EPC (O <sub>2</sub> a las 36 semanas)	17,4	28,8	NS	0,604 (0,349-1,044)
Supervivencia sin EPC	82	64,9	0,045	1,265 (0,984-1,625)

FiO<sub>2</sub>: fracción inspiratoria de oxígeno; SDR: síndrome de dificultad respiratoria; PCA: conducto arterioso persistente; ECN: enterocolitis necrosante; EPC: enfermedad pulmonar crónica; OR: *odds ratio*; NS: no significativo.

\*Media (± DE).

La administración de corticoides prenatales y el tratamiento posnatal con surfactante son dos estrategias muy eficaces, que han mejorado la supervivencia y la morbilidad a corto y largo plazo de los RNMBP. En Europa su uso se ha generalizado, de acuerdo con las recomendaciones internacionales<sup>4,5,15</sup>. Sin embargo, entre nosotros su empleo no es todavía tan sistemático como debiera. Así, en una encuesta que realizamos en 2002<sup>16</sup>, sólo el 52,5% de los RNMBP recibieron al menos una dosis de corticoides prenatales, lejos aún del objetivo del 80-90%. Además, sólo el 28,8% de los casos recibió un ciclo completo.

Los corticoides prenatales no sólo inducen la madurez pulmonar fetal, sino que maduran también las funciones del sistema digestivo, cardiovascular, renal, cutáneo y cerebral; traduciéndose en menores tasas de enterocolitis necrosante y hemorragia intraventricular, mayor estabilidad hemodinámica y menor pérdida salina renal y acuosa cutánea. Sin embargo, el papel de los corticoides prenatales en la prevención de la EPC es controvertido.

Van Marter et al<sup>17</sup> han observado que si bien en los primeros estudios aleatorizados realizados los corticoides prenatales disminuían las tasas de EPC, actualmente esto ya no parece ser así<sup>6</sup>. De hecho, la prevalencia de EPC no ha disminuido, sino que continúa aumentando, si bien las formas más graves son menos frecuentes<sup>18</sup>. Además, todo sucede de modo simultáneo al aumento de uso de los corticoides prenatales<sup>6,16</sup>. La repetición de ciclos no sólo puede tener efectos adversos sobre el crecimiento fetal y cerebral con posibles consecuencias a largo plazo<sup>19</sup>, sino que parece haber aumentado las tasas de EPC<sup>20</sup>, por lo que esta práctica no debe emplearse hasta que existan pruebas fehacientes sobre su eficacia y seguridad<sup>21</sup>.

Tampoco la generalización del tratamiento del SDR con surfactante ha disminuido la prevalencia de EPC, a pesar de que se reduce la severidad del SDR, se acorta la duración de la ventilación mecánica y las presiones de venti-

lación y de que se evita la aparición de aire extraalveolar<sup>18</sup>. Sólo algunos estudios que valoran la eficacia de la profilaxis con surfactante han mostrado una disminución de las tasas de EPC<sup>12,13</sup>. Por otra parte, el uso combinado de corticoides prenatales y surfactante tiene efectos beneficiosos sobre la morbilidad neonatal, pero tampoco modifica las tasas de EPC<sup>22</sup>.

La ineficacia de los corticoides prenatales en prevenir la EPC no parece fácilmente explicable. Se ha señalado que los corticoides prenatales pueden interferir con el desarrollo pulmonar fetal y neonatal normal, al afectar el crecimiento y la alveolarización pulmonar<sup>18</sup>. Además del posible efecto de los corticoides prenatales, los RNMBP suelen presentar también una inadecuada nutrición posnatal, por la dificultad de alimentar adecuadamente a los más inmaduros<sup>23</sup> situación que puede favorecer su desarrollo.

Además, la administración prenatal frena la función suprarrenal fetal causando una insuficiencia suprarrenal transitoria en los primeros días. En los casos de SDR que desarrollan EPC, se han observado niveles bajos de cortisol basal y al estímulo con hormona adrenocorticotropa (ACTH); que traducen una disminución de la capacidad de sintetizar cortisol<sup>24</sup>. Un estudio aleatorizado ha demostrado que en RNMBP inferiores a 1.000 g en ventilación mecánica, la hidrocortisona administrada en dosis fisiológicas en los primeros días de vida disminuye significativamente el riesgo de EPC<sup>25</sup>.

Por otra parte, el aumento de las tasas de EPC está relacionado con el incremento de la supervivencia de los RNMBP más inmaduros, lo cual puede haber contribuido también al cambio de la patogenia de esta enfermedad<sup>18</sup>, llamada por Jobe "la nueva BPD"<sup>26</sup>. Esta nueva EPC puede estar más relacionada con factores tardíos como la prolongada intubación y ventilación mecánica con la consiguiente colonización de la vía respiratoria y con la aper-

tura tardía del conducto arterioso persistente<sup>27</sup>; factores que parecen estar también ligados a la gravedad de la EPC (Loureiro B et al. Predicción de la supervivencia sin displasia en una cohorte de RNMBP del Grupo Colaborativo Español [EuroNeoNet]. Libro Actas XIX Congreso Español Medicina Perinatal, San Sebastián, 2003;165-6).

De hecho, un porcentaje creciente de RNMBP con EPC sólo precisaron presiones ventilatorias mínimas o ni siquiera requirieron intubación en los primeros días de vida<sup>18</sup>.

Por otra parte, factores prenatales como la inmadurez biológica y la presencia de corioamnionitis clínica o subclínica, pueden generar una compleja interacción entre la inflamación pulmonar prenatal, en respuesta a la exposición a las citocinas proinflamatorias<sup>28</sup>. Esta cascada de factores proinflamatorios puede ser desencadenada tanto por la infección como por la hiperoxia o el volutrauma. Así, el papel de la infección perinatal cada vez parece tomar un mayor protagonismo como factor causal de la EPC, como se ha destacado en una reciente revisión<sup>29</sup>. De todos modos, debe quedar claro que la patogenia de la EPC neonatal es multifactorial<sup>30</sup>.

En conclusión, en este estudio de 211 RNMBP de menos o igual a 30 semanas de gestación tratados precozmente con surfactante porcino, la exposición fetal a corticoides prenatales mejoró los resultados perinatales, pero no disminuyó la incidencia de EPC. Sin embargo, como afirman Figueras et al<sup>7</sup>, esto no debe oscurecer en modo alguno el notable efecto beneficioso global de los corticoides prenatales en los resultados perinatales de los RNMBP.

### Grupo Colaborativo Surfactante

J. López de Heredia y Goya, L. Román Etxebarria (Hospital de Cruces); F. Morcillo, I. Izquierdo (Hospital La Fe, Valencia); F. Pérez (Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid); V. Carretero (Hospital San Pedro Alcántara, Cáceres); J.M. Guzmán (Hospital Reina Sofía, Córdoba); A. Pantoja (Hospital Virgen de la Salud, Toledo); S. Martínez Santana (Hospital Dr. Trueta, Girona); P. Gómez (Hospital La Zarzuela, Madrid); M.J. Soga (Hospital Río Hortega, Valladolid).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Avery ME, Meade J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 1959;97:517-23.
2. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50:515-25.
3. Crowley P, Chalmers I, Keirse MJ. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: An overview of the evidence from controlled trials. *Brit J Obstet Gynecol* 1990;97:11-25.
4. INH Consensus Developmental Panel on the effect of corticosteroid for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 1996;273:413-8.
5. Visser GHA, Anceschi MM. Guidelines on antepartum corticosteroids. *Prenat Neonat Med* 2001;6:78-80.
6. Van Marten LJ, Allered EN, Levinton A, Pagano M, Parad R, Moore M, and the Neonatology Committee for The Development Epidemiology Network. Antenatal glucocorticoids does not reduce chronic lung disease among surviving preterm infants. *J Pediatr* 2001;138:198-204.
7. Figueras J, Carbonell X, Krauel X. Antenatal glucocorticoid treatment increases the rate of "survival without chronic lung disease" among 25-to 29-week preterm infants. *J Pediatr* 2002;140:486-7.
8. Fujiwara T, Chida S, Watabe YJ, Meata H, Morita T, Abe T. Artificial surfactant therapy. *Lancet* 1980;1:5-9.
9. Colditz PB, Henderson-Smart-DJ. Surfactant replacement therapy. *J Paediatr Child Health* 1992;28:210-6.
10. Kresch MJ, Jonathan MC. Meta-analyses of surfactant replacement therapy of infants with birth weights less than 2000 grams. *J Perinatol* 1998;18:276-83.
11. Collaborative European Multicenter Study Group. Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: An international randomized clinical trial. *Paediatrics* 1988;82:683-9.
12. Egberts J, Brand R, Walti H, Bevilaqua G, Brerart G, Gardini F. Mortality, severe respiratory distress syndrome and chronic lung disease of the newborn are reduced more after prophylactic than therapeutic administration of surfactant Curosurf. *Pediatrics* 1997;100:E1/E4.
13. Soll RF, Moley CJ. Prophylaxis versus selective use of surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants (Cochrane review). *The Cochrane Library*, 2002, Vol. 1.
14. Valls i Soler A, Fernández-Ruanova B, López-Heredia y Goya J, Román Etxebarria L, Rodríguez-Soriano J, Carretero V and the Spanish Surfactant Collaborative Group. A randomized comparison of surfactant dosing via a dual-lumen endotracheal tube in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1998;101:E1/E5.
15. Bevilaqua G, Goelz R, Halliday H. Guidelines on surfactant treatment. *Prenat Neonat Med* 2001;6:84-8.
16. Valls i Soler A, Páramo Andrés S, Fernández-Ruanova B, Morcillo Sopena F, Monleón Alegre FJ, Carretero Díaz V, et al, por el Grupo Colaborativo Español EURAIL. Proyecto EURAIL. Estrategias de prevención y tratamiento contra la inmadurez pulmonar en España. *An Pediatr (Barc)* 2003;58:45-51.
17. Van Marter LJ, Leviton A, Kuban KCK, Pagano M, Alfred E. Maternal glucocorticoids therapy and reduced risk of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1990;86:331-6.
18. Bancalari E, Del Moral T. Bronchopulmonary dysplasia and surfactant. *Biol Neonate* 2001;80(Suppl 1):7-13.
19. National Institute of Health Consensus Developmental Panel. Antenatal corticosteroids revised. Repeated courses. INH Consensus Developmental Conference Statement. *Obstet Gynecol* 2001;98:144-50.
20. Banks BA, Cnaan A, Morgan MA, Parer JT, Merrill JD, Ballard PL, et al. Multiple courses of prenatal corticosteroids and outcome of premature neonates. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:709-17.
21. Pellicer Martínez A, Cabañas González F. El feto, el recién nacido y los corticoides. *An Pediatr (Barc)* 2003;59:1-5.
22. Jobe AH, Mitchel BR, Gunkel JH. Beneficial effects of combine use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:508-13.
23. Niklasson A, Engström E, Hard AL, Albertsson K, Wikland A, Hellström A. Growth in very preterm children: A longitudinal study. *Pediatr Res* 2003;54:899-905.
24. Watterberg KL, Gerders JS, Cook KL. Impaired glucocorticoids synthesis in premature infants developing chronic lung disease. *Pediatr Res* 2001;50:190-5.

25. Watterberg KL, Gerders JS, Gifford KL, Lin HM. Prophylaxis against early adrenal insufficiency to prevent lung disease in premature infants. *Pediatrics* 1999;104:1258-63.
26. Jobe A. The new BPD: An arrest of lung development. *Pediatr Res* 1999;46:641-3.
27. Rojas MA, González A, Bancalari E, Claure N, Poole C, Silva-Nero G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr* 1995;126:605-10.
28. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 1996;97:210-5.
29. Speer C. New insights into the pathogenesis of pulmonary inflammation in preterm infants. *Biol Neonate* 2000;79:205-9.
30. American Thoracic Society Documents. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:356-96.