

Proyecto EURAIL. Estrategias de prevención y tratamiento contra la inmadurez pulmonar en España

A. Valls i Soler^a, S. Páramo Andrés^a, B. Fernández-Ruanova^a, F. Morcillo Sopena^b, F.J. Monleón Alegre^b, V. Carretero Díaz^c y J. Marín Herrero^c, por el Grupo Colaborativo Español EURAIL

^aUnidad Neonatal y de Investigación. Departamento de Pediatría. Hospital de Cruces. Facultad de Medicina. Universidad del País Vasco/EHU. Barakaldo. Bilbao. ^bServicios de Neonatología y Obstetricia. Hospital Universitario La Fe. Valencia. ^cUnidad Neonatal. Servicio de Pediatría. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres. España.

Objetivo

Conocer la variabilidad de la práctica clínica habitual en la prevención y el tratamiento de la inmadurez pulmonar.

Pacientes y métodos

Estudio transversal dentro de un estudio en 13 países europeos. De todos los neonatos de muy bajo peso nacidos en los centros colaboradores se recogieron datos de las historias clínicas sin ningún tipo de instrumentación adicional.

Resultados

La encuesta fue remitida a 213 centros, de los cuales contestaron 72 (34%), con un total de 162.157 nacimientos (40% del total en 1999). El 8% de los recién nacidos eran de bajo peso, el 1,2% de muy bajo peso (2.015) y el 0,45% de extremado bajo peso. El 52,5% de los de muy bajo peso recibieron al menos una dosis de corticoides prenatales, el 28,8%, un ciclo completo, y el 9,3%, más de un ciclo. Todos los centros utilizan algún preparado surfactante, y cuentan con un protocolo escrito el 76,8%. El 41% de los recién nacidos de muy bajo peso fueron intubados al nacer, el 47,6% precisaron ventilación mecánica durante más de 6 h y el 5% presión positiva continua. El 80,4% de centros usaban corticoides posnatales, la mitad para la prevención de enfermedad pulmonar crónica (EPC) y el 83,4% como de terapéutica. La pauta más habitual era indicarlos a los 7-14 días de vida, durante 3-9 días. Entre la morbilidad neonatal destaca la EPC (14%), conducto arterioso sintomático (16,7%), hemorragia intraventricular (8,5%) y enterocolitis necrosante (7,3%).

Conclusiones

La tasa de exposición a corticoides prenatales fue baja y la práctica de repetir los ciclos y el empleo de corticoides posnatales para prevenir la EPC elevadas. Sigue siendo preciso difundir la reciente evidencia científica sobre el uso de corticoides prenatales y posnatales.

Palabras clave:

Inmadurez pulmonar. Síndrome de distrés respiratorio neonatal. Cuidado prenatal. Corticoides. Surfactante.

THE EUROPE AGAINST IMMATURE LUNG (EURAIL) PROJECT. STRATEGIES FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF LUNG IMMATUREITY IN NEONATES

Objective

To determine clinical practice variability in the prevention and postnatal treatment of lung immaturity in Spain

Patients and methods

Cross-sectional study within a larger study in 13 European countries. Data were obtained from the medical records of all very low birth weight (VLBW) infants born in participating centers, without other instrumentation.

Results

A questionnaire was sent to 213 centers. Seventy-two (34%) responded, with 162,157 births (40% of total births in 1999). Eight percent of infants were of low birth weight, 1.2% (2,015) of very low birth weight and 0.45% were of extremely low birth weight. A total of 52.2% of VLBW in-

Correspondencia: Dr. A. Valls i Soler.
Unidad Neonatal y de Investigación. Departamento de Pediatría.
Hospital de Cruces. Universidad del País Vasco/EH.U.
48903 Barakaldo. Bilbao. España.
Correo electrónico: enadolf@eresmas.net

Recibido en septiembre de 2002.
Aceptado para su publicación en octubre de 2002.

fants received at least one dose of prenatal steroids, 28.8% received a full course and 9.3% received more than one cycle. All centres used surfactant and 76.8% had a written protocol. Forty-one percent of VLBW infants were intubated, 47.6% required mechanical ventilation for more than 6 hours, and 5% underwent continuous positive airway pressure. A total of 80.4% used postnatal steroids, half of them for chronic lung disease prevention, and 83.4% used steroids to treat this disease. Steroids were most frequently indicated at 7-14 days of life for 3-9 days. The most important causes of neonatal morbidity were chronic lung disease in 14%, ductus arteriosus in 16.7%, intraventricular hemorrhage in 8.5%, and necrotizing enterocolitis in 7.3%.

Conclusions

Prenatal exposure to steroids was low. Repeat cycles and postnatal steroid use to prevent chronic lung disease was high. Recent scientific evidence on the use of pre- and postnatal steroids should be more widely disseminated.

Key words:

Immature lung. Neonatal respiratory distress syndrome. Prenatal care. Corticosteroids. Surfactant.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, la morbimortalidad neonatal global y la específica de los nacidos pretérmino han disminuido notablemente. Sin embargo, la tasa de prematuridad ha aumentado en toda Europa¹. La prematuridad es el mayor problema al que se enfrenta la asistencia perinatal, y la prevención del parto prematuro y de sus secuelas su principal reto. Sus consecuencias son también económicas, pues estos niños no sólo precisan cuidados intensivos prolongados, sino que requieren numerosas intervenciones y hospitalizaciones, que drenan los recursos sanitarios disponibles.

La inmadurez pulmonar fetal por ausencia de surfactante pulmonar², se expresa al nacer con el síndrome de distrés respiratorio (SDR). Desde los trabajos de Liggins y Howie³ y Fujiwara et al⁴, se conoce la posibilidad de prevenir o paliarlo con la administración prenatal de corticoides y posnatal de surfactante. La inducción farmacológica de la madurez pulmonar fetal con corticoides es la intervención que más ha cambiado el pronóstico de estos niños, al disminuir en el 50% el riesgo de SDR y en el 40% el de muerte⁵. Sin embargo, su uso ha tardado en generalizarse. En 1995, en Estados Unidos sólo el 18% de mujeres con parto prematuro los recibieron⁶. En Europa y en España en particular, la situación es mejor, pero dista mucho de ser óptima. En una conferencia de consenso, promovida por el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos, se recomendó el uso de corticoides en toda amenaza de parto prematuro antes de la semana 35⁶. Sin embargo, este tipo de consenso no existe en Europa, donde hay una gran variabilidad en las tasas de exposición a corticoides, que oscila del 80 al 90% en los países

escandinavos, a no más del 40% en otros⁷. De hecho, siguen naciendo niños con SDR, por no haber recibido esta profilaxis o por resultar ineficaz.

Numerosos estudios confirman la efectividad del surfactante, que mejora la función pulmonar, disminuye la necesidad de oxígeno y ventilación mecánica (VM), y las tasas de neumotórax, enfermedad pulmonar crónica (EPC) y mortalidad⁸⁻¹¹. Existen también pruebas experimentales y clínicas del beneficio del uso combinado de ambas estrategias^{12,13}. Sin embargo, las indicaciones de la profilaxis o tratamiento con surfactante no se han estandarizado.

El principal objetivo de EURAIL (EUROPE Against Immature Lung) fue promover la prevención de las enfermedades respiratorias relacionadas con la inmadurez pulmonar. Para ello, se estudió la variabilidad de la práctica clínica en la prevención y el tratamiento de la inmadurez pulmonar en países de la Unión Europea (Italia, Alemania, Grecia, Portugal, Francia, Reino Unido, Holanda, Noruega y España) y del este europeo (Polonia, Hungría, Bulgaria y Croacia), así como estandarizar y extender los protocolos de uso de corticoides prenatales y de surfactante en el período neonatal inmediato. Este objetivo se ha visto cumplido con la publicación de una monografía¹⁴. En nuestro medio, los objetivos fueron:

1. Conocer la incidencia real de SDR, la difusión real de la exposición prenatal a los corticoides y la posnatal al surfactante.
2. Evaluar la influencia de estas estrategias en las tasas de morbimortalidad específica.

PACIENTES Y MÉTODOS

Nuestra participación en el proyecto europeo, consistió en la recogida de datos de cuatro comunidades autónomas (Extremadura, Navarra, País Vasco y Comunidad Valenciana), elegidas valorando el número de partos, tasa de recién nacidos de muy bajo peso y localización geográfica; que se juzgaron de algún modo representativas de las diferentes realidades españolas. Los resultados globales fueron tabulados por el centro coordinador europeo (E. Cosmi, Università degli Studi, Roma, Italia) y ya han sido publicados¹⁴. Además, de modo coordinado, recabamos información adicional de todos los hospitales de nuestro país en los que se asisten partos y podían nacer recién nacidos de riesgo. Para ello, se elaboró un protocolo de recogida de datos específico para el estudio, que estuvo avalado por las Sociedades Españolas de Ginecología y Obstetricia y de Neonatología.

La encuesta incluía 88 variables relacionadas con el parto, tasas de mortalidad específicas, incidencia de SDR, intervenciones respiratorias y complicaciones. Además, y de modo más específico, sobre las pautas de profilaxis prenatal con corticoides y tratamiento posnatal con surfactante y corticoides. En mayo y noviembre de 2000 se realizaron dos envíos de la encuesta a todas las unidades

neonatales del país. Finalmente, en mayo de 2001 se contactó por teléfono con las que aún no habían contestado, llevándose a cabo un último envío. Una vez obtenidos los datos, cada formulario fue verificado en cuanto a la coherencia y cumplimiento de los datos. Cuando fue necesario, se contactó por teléfono o carta para completar o aclarar distintos aspectos de la encuesta. Una vez validados, los datos se mecanizaron en una base de datos Access. Se efectuó estadística descriptiva y comparativa con SPSS (SPSS versión 10.1, SPSS Inc, Chicago, Ill, EE.UU.). Un valor de $p < 0,05$ se consideró significativo.

RESULTADOS

Datos españoles del estudio europeo

De los 13 hospitales a los cuales se envió la encuesta, 12 contestaron. A excepción de un hospital privado, el resto eran centros regionales públicos, seis de ellos universitarios. La media de recién nacidos pretérmino ingresados con edad gestacional entre 24-27 semanas fue de 14,727 ingresos/año. Todos los centros utilizan corticoides prenatales y surfactante posnatal, teniendo la mitad un protocolo escrito sobre la indicación de corticoides y un 66,6% de surfactante.

Con relación a la pauta de administración de surfactante:

1. En niños de 24-27 semanas de gestación se administró antes de las 2 h de vida en el 50% de hospitales, una vez establecido el diagnóstico ("uso precoz").

2. Entre las 28-31 semanas, el 41,6% lo indicaba como estrategia "de rescate" (fracción inspiratoria de oxígeno $[FiO_2] > 0,3-0,4$) y el 33,3% de modo más temprano.

3. Después de la 31 semanas, el 67% lo usan como "rescate" a FiO_2 variables. Tras aplicar surfactante, sólo el 8,4% de centros indicaban en algunos casos la extubación inmediata.

El 33,3% de centros usan corticoides posnatales en la prevención de la EPC, si bien todos los emplean en el tratamiento. El 33% los empleaban sólo en el supuesto de que el paciente permaneciera intubado y ventilado, pero el 25% los daban también en niños ya extubados. La pauta más habitual era indicarlos entre los 7-14 días, con una duración del ciclo de 10-15 días (33%) y de 3-9 días (25%).

Datos del conjunto de centros españoles encuestados

De los 213 centros encuestados, contestaron 72 (34%), excluyéndose siete del análisis por aportar datos perinatales incompletos y uno por llegar tardíamente. Sólo 3 centros eran privados, el resto centros regionales públicos, 32 de ellos universitarios, y contaban con unidad de cuidados intensivos neonatales el 75%. En estos centros nacieron 162.157 niños, aproximadamente el 40%

del total de partos del país en 1999. El 8% (12.973) eran de bajo peso (< 2.500 g), 2.015 (1,2%) de muy bajo peso (< 1.500 g) y 730 (0,45%) de extremado bajo peso (< 1.000 g). Las tasas globales y específicas de supervivencia por tramos de peso se exponen en la tabla 1.

Uso de corticoides prenatales

El 52,5% de los recién nacidos de muy bajo peso recibieron al menos una dosis de corticoides prenatales, el 28,8% de ellos un ciclo completo y el 9,3% más de uno. Sólo el 53,7% de centros tenían un protocolo escrito, a pesar de que el 90% tenía un acuerdo general no escrito sobre su uso. La edad gestacional a la cual se indicaban los corticoides prenatales iba de la 22 a la 36 semanas, con una tasa del 75% entre las 24-34 semanas, del 4,4% antes de la semana 24 y del 20,6% después de la semana 34. Sólo el 10,4% de centros realizaban pruebas de madurez pulmonar fetal antes de indicar los corticoides prenatales. Se administraron los corticoides a la madre, incluso en presencia de complicaciones (tabla 2). Además, se indicaban si se preveía el inicio del parto en un plazo de 6 h (38,8%), entre 6 y 12 h (65,7%), entre 13 y 24 h (86,6%), entre 25 y 48 y más de 48 h (95,5%), respectivamente.

TABLA 1. Tasas de supervivencia neonatal específicas por subgrupos de peso

	Peso al nacimiento (g)					Total
	< 500	500-749	750-999	1.000-1.249	1.250-1.499	
Nacidos	28	224	445	576	722	2.015
Fallecidos						
0-7 días	16	70	65	38	20	209
8-28 días	6	27	32	20	4	89
29 días-alta	0	14	19	10	2	45
Total	22	111	116	68	26	343
Supervivencia	21,4%	54,5%	73,9%	88,2%	96,4%	83,0%

Las cifras representan números absolutos de fallecidos, salvo las tasas de supervivencia que son porcentajes.

TABLA 2. Indicaciones de corticoides prenatales según la enfermedad coincidente

Enfermedad	Porcentaje
Rotura prematura de membranas	89,6
Embarazo múltiple	86,6
Crecimiento intrauterino retardado	85,1
Hipertensión materna	80,6
Diabetes mellitus tipo 1	80,6
Hemorragias anteparto	70,1
Diabetes insulino-dependiente	68,7
Placenta previa sin hemorragia activa	62,7
Sospecha de infección intrauterina	22,4

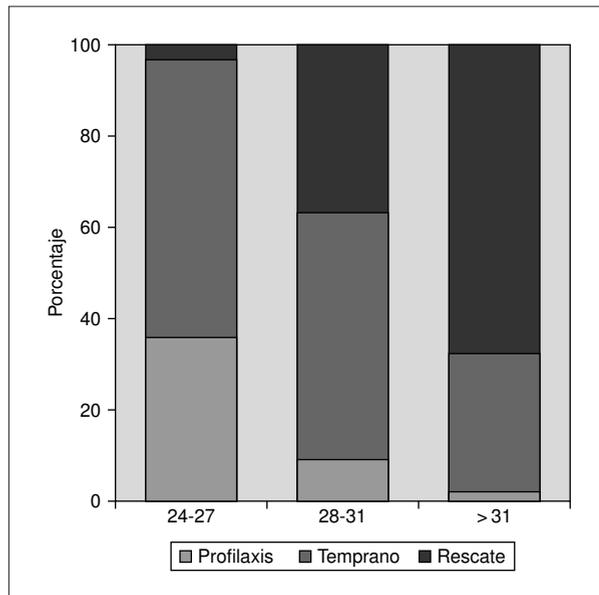


Figura 1. Pautas de administración de surfactante exógeno posnatal. Los histogramas de barras representan los porcentajes a diferentes edades gestacionales de las tres estrategias de aplicación de surfactante exógeno posnatal. Profilaxis: aplicación antes de los 15 min de vida; temprano: antes de las 2 h; rescate: después de las 2 h de vida.

TABLA 3. Principales causas de morbilidad

	Número	Porcentaje
Enfermedad pulmonar crónica	282	14,0
Ductus (tratamiento médico)	338	16,7
Ductus (tratamiento quirúrgico)	34	1,7
Hemorragia intraventricular*	171	8,5
Leucomalacia periventricular	96	4,8
Retinopatía prematuridad	90	4,5
Enterocolitis necrosante	147	7,3

*Se incluyen sólo hemorragias de grados 3 y 4.

La betametasona fue el corticoide más usado (86,6%), a una dosis de 12 mg cada 12-24 h, con 2 dosis por ciclo en el 79% de centros. El 10,3% indicaban dexametasona, un centro actocortina y otro hidrocortisona. El 55,2% administraba más de un ciclo de corticoides prenatales ante la persistencia o reaparición de las contracciones uterinas, siendo el máximo de ciclos de cuatro, con un intervalo de 7 días. Muchos centros (94%) usan además otro fármaco con los corticoides, betamiméticos (86,6%), antagonistas del calcio (44,8%), inhibidores prostaglandínicos (65,7%), aminofilina (4,5%) o ambroxol (1,5%). La razón más frecuente para interrumpir los ciclos de corticoides fue que la gestación alcanzara la semana 34, y en mucho menor medida la comprobación de la madurez pulmonar fetal.

Uso del surfactante exógeno

Todos usaban surfactante (97% naturales), y contaban con un protocolo escrito el 76,8%. La política de aplicación de surfactante era variable, según la duración de la gestación (fig. 1). Así, entre las 24 y 27 semanas, el 60,8% lo administró antes de las 2 h, una vez establecido el diagnóstico de SDR ("uso precoz") y el 35,7% como profilaxis (< 15 min). Entre las 28-31 semanas, el 46,2% lo usaban de modo terapéutico (FiO₂ media 0,4), y el 63,1% de modo más temprano. Finalmente, si la gestación era superior a las 31 semanas, el 72,9% lo usan en una estrategia "de rescate", a FiO₂ variables.

Otras intervenciones respiratorias

Cabe señalar que el 41% de niños fueron intubados al nacer, y que a sólo al 5% se les aplicó presión positiva (CPAP) nasal antes o después de la ventilación mecánica, que se aplicó durante más de 6 h en el 47,6% niños. Sólo el 8,9% de centros se extubaba de modo inmediato a algunos casos tratados con surfactante. Con relación al manejo posterior, el 80,4% empleaba corticoides posnatales, con un protocolo escrito sólo el 42,9%. La mitad los usan para la prevención de la EPC y el 83,4% sólo de modo terapéutico. De los que usan corticoides posnatales, el 37,5% sólo lo hacía en el supuesto de que el paciente permaneciera intubado, el 25% sin ventilación mecánica (dos de ellos cuando FiO₂ > 0,3%), y el otro 33% en ambas situaciones (dos si FiO₂ > 0,6% y uno si FiO₂ > 0,3%). La pauta más habitual era administrar los corticoides entre los 7-14 días, con una duración del ciclo de 3 a 9 días, en el 58,7% de centros, y de 10 a 15 días en el 17,4%.

Morbilidad

Las tasas de las principales causas de morbilidad neonatal se exponen en la tabla 3.

DISCUSIÓN

En la última década el número de recién nacidos de muy bajo peso ha aumentado tanto por el incremento de las tasas de prematuridad y de embarazos múltiples, al generalizarse las técnicas de reproducción asistida¹⁵. Así, las necesidades de asistencia intensiva neonatal y de seguimiento especializado han aumentado, drenando los siempre escasos recursos sanitarios. Se estima que el coste de la asistencia neonatal de un recién nacido de muy bajo peso en 15.000-30.000 €, y como en España nacen aproximadamente 5.000 al año, el coste sanitario generado por estos pacientes es de 75-150 millones de euros anuales. Los costes del seguimiento y de las numerosas intervenciones terapéuticas y reingresos que precisan son aún mayores. Por todo ello, debe generalizarse la utilización de las 2 estrategias más eficaces en cambiar el pronóstico de estos niños, la administración de corticoides prenatales y de surfactante exógeno.

Los resultados del estudio EURAIL, con datos de centros que asisten el 40% de partos del país, permiten acercarnos al conocimiento de la variabilidad de la práctica clínica en el empleo de corticoides y surfactante. En resumen, si bien todos los centros afirmaban administrar corticoides, sólo el 52% de recién nacidos de muy bajo peso recibió al menos una dosis, y el 29% un ciclo completo; tasas inferiores a otros países europeos⁷. El uso de surfactantes de origen natural era casi generalizado, aplicándose a los nacidos entre las 24-27 semanas de modo profiláctico (36%) o precoz (61%), y a partir de la semana 31 de modo terapéutico.

Sin duda, la administración de corticoides prenatales es la estrategia preventiva de más impacto en la asistencia perinatal. Sin embargo, entre nosotros su uso no es generalizado (52,5%), lejos aún del objetivo del 80-85% de cobertura. Los corticoides no sólo reducen la mortalidad neonatal y maduran el pulmón, sino también el aparato digestivo (menor tasa de enterocolitis necrosante), cardiovascular (mejor estabilidad hemodinámica), neurológico (menor tasa del virus de la inmunodeficiencia humana) y renal (menor pérdida salina). Las ventajas e inconvenientes de los corticoides han sido revisadas recientemente^{16,17}. Su uso va generalizándose en Europa de acuerdo con las recomendaciones internacionales^{18,19}.

La práctica de repetir los ciclos de corticoides prenatales semanalmente se ha generalizado, siendo en nuestro estudio del 9,3%. El 85% de obstetras australianos lo emplean²⁰, y se llegan a dar hasta 11 ciclos²¹. Esta práctica partió de una errónea interpretación del metaanálisis de Crownley et al⁵, que mostró un mayor efecto en los 7 días siguientes a su uso; sin basarse en ninguna evidencia sólida²². Un ensayo clínico muestra que los ciclos repetidos de corticoides no disminuyen la morbilidad neonatal global en comparación a un ciclo único, a pesar de que disminuya la incidencia de SDR grave²³. Además, aumenta el número de datos tanto experimentales como clínicos que apoyan la irreversibilidad de la madurez pulmonar fetal¹⁶. Además, su uso repetido puede comprometer el desarrollo cerebral fetal y tener repercusiones posteriores, como han mostrado varios trabajos experimentales y algunas observaciones clínicas^{22,24-27}.

Por otra parte, a pesar de los datos iniciales, el tratamiento con corticoides no previene el desarrollo posnatal de la displasia broncopulmonar, o al menos no tiene un papel tan preponderante en modificar el riesgo de esta enfermedad como otros factores prenatales (inmadurez biológica, infección), o intervenciones posnatales en cuidados intensivos (CPAP, ventilación mecánica o profilaxis o tratamiento con surfactante)²⁸⁻³⁰.

El tratamiento con surfactante del SDR es una estrategia muy eficaz que disminuye las tasas de mortalidad, el neumotórax, así como las tasas combinadas de mortalidad y displasia broncopulmonar, como ha sido referido recientemente por nosotros³¹⁻³². Por otra parte, el tratamiento con

surfactante no sólo es eficaz, sino también eficiente y efectivo, presentando una buena relación coste-beneficio³³. Más recientemente, se ha planteado la administración profiláctica de surfactante al nacer en los niños de edad gestacional inferior a 28-29 semanas y extremado bajo peso. Esta forma de administración, parece ser más efectiva, por cuanto disminuye la tasa de displasia broncopulmonar³⁴⁻³⁵. Este estudio confirma el uso generalizado de tratamiento surfactante en las unidades neonatales españolas.

En cuanto al uso generalizado de corticoides posnatales en pacientes con displasia broncopulmonar dependientes del ventilador¹⁸, este estudio muestra que dicha práctica no sólo era aún frecuente entre nosotros para tratar este trastorno (83,4%), sino que la mitad de las unidades consultadas los empleaban de modo profiláctico, incluso el 25% en pacientes ya extubados. Debe recordarse que el tratamiento con corticoides posnatales tiene efectos secundarios, que se han revisado recientemente³⁶⁻³⁷. Por ello, debe sopesarse sus ventajas a corto plazo (extubación) con los posibles efectos secundarios a largo plazo en el desarrollo cerebral³⁸⁻³⁹. Se ha demostrado, por una parte, que aumentan la incidencia de parálisis cerebral⁴⁰ y que por otra, no cambian los resultados, por cuanto no disminuyen las tasas de displasia broncopulmonar ni de mortalidad⁴¹.

Es de señalar que sólo el 41% de los recién nacidos de muy bajo peso precisaron intubación al nacer, y que sólo al 5% se les aplicó CPAP nasal antes de iniciarse la ventilación mecánica, a pesar de la evidencia que apoya esta estrategia preventiva, como ha sido revisado recientemente⁴². Así, el uso de corticoides prenatales y de surfactante y corticoides en el período neonatal debe ajustarse a protocolos o guías terapéuticas basados en la mejor evidencia científica disponible^{19,43,44}.

En conclusión, se obtuvieron datos sobre la práctica clínica perinatológica habitual en un conjunto de más de 2.000 recién nacidos de muy bajo peso, nacidos en la mayoría de centros perinatales terciarios del país. Esta encuesta, debe ser el primer paso para crear bases de datos de recién nacidos de muy bajo peso de ámbito regional y nacional, dado que su elevada morbimortalidad a largo plazo así lo justifica.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado parcialmente con una acción concertada de la Unión Europea, Proyecto EURAIL (EUROPE Against Immature Lung, del programa BioMedical and Health Research Programme BMH4, CT 98-3658) y una ayuda de investigación del Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco (99-11031).

Grupo Colaborativo EURAIL (Listado de personas y centros que respondieron a la encuesta)

G. Ginovart Galiana (Hospital Sant Pau, Barcelona); J. Ajram (Hospital Sagrado Corazón, Barcelona); V. Molina Morales (Institut Universitari Dexeus, Barcelona); J. Figueras

Aloy y X. Carbonell Estrany (Hospital Clínic-Maternitat, Barcelona); J. Krauel (Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona); M. Pardos Algas (Clínica Corachán, Barcelona); A. Gallart Català (Hospital de la Vall Hebrón, Barcelona); J. Mas Torres (Clínica Nuestra Señora del Remei, Barcelona); J. Martí Soler (Hospital de L'Esperit Sant, Santa Coloma de Gramanet, Barcelona); J. Rosal Roig (Hospital Verge de La Cinta, Tortosa); J.A. Balaguer Santamaría (Hospital Sant Joan, Reus); S. Martínez Santana (Hospital Dr. Trueta, Girona); A. Zuasnarbar Croto (Hospital de Granollers); J. Badía Barnusell (Hospital de Sabadell); P. Terradas Mercader (Hospital de Puigcerdà); I. Caubet Busquet (Hospital Vall d'Aran, Viella); P. Martínez Ubieto (Hospital Arnau de Vilanova, Lleida); A. Ballester Martínez (Hospital Sant Jaume, Barcelona); R. Teixidor (Hospital Sant Jaume, Olot); E. Blanco (Hospital Campdevanol, Girona); A. Marco Tello (H. Miguel Servet, Zaragoza); J. Pérez González (Hospital Clínic Universitario, Zaragoza); J. Egües Jimeno (Hospital Virgen del Camino, Pamplona); V. Alzina (Clínica Universitaria, Pamplona); J.A. Montesinos Vales (Hospital García Orcoyen, Estella); F. Cucalón Manzano (Hospital San Millán-San Pedro, Logroño); F. Goberna (Hospital Materno-Infantil, Soria); A. Rodríguez Fernández (Hospital Cabueñes, Gijón); E. García López (Hospital Álvarez Buylla, Mieres); E. Álvaro Iglesias (Hospital de León); I. Fidalgo, R. Rodríguez (Hospital del Bierzo, Ponferrada); J. Pérez Rodríguez (Hospital La Paz, Madrid); A. Beláustegui Cueto (Hospital 12 Octubre, Madrid); V. Pérez Sheriff (Hospital Gregorio Marañón, Madrid); A. del Río Ganuza (Hospital Santa Cristina, Madrid); J. Arizcun Pineda (Hospital Clínico San Carlos, Madrid); A. Arregui Sierra (Hospital Severo Ochoa, Leganés); R. Escorihuela (Clínica La Concepción, Madrid); J. Calvo Rosales (Hospital Las Palmas Gran Canaria); E. Doménech Martínez (Hospital Universitario Canarias, La Laguna); J.L. Fernández Calvo (Hospital Clínico Universitario, Valladolid); M^oJ. Soga (Hospital Río Hortega, Valladolid); T. Casanueva Pascual (Hospital Virgen de La Concha, Zamora); V. Carretero Díaz (Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres); A. García García (Hospital de Guadalajara); A. Ureta Huertos (Hospital Virgen de La Salud, Toledo); A. Valls i Soler (Hospital de Cruces, Barakaldo); K. Arrate (Hospital Basurto, Bilbao); E. González Molina (Hospital Txagorritxu, Vitoria); L. Paísán Grisolla (Hospital Donostia, San Sebastián); L. Arranz (Hospital Nuestra Señora La Antigua, Zumárraga); A. Ona Ochoa (Hospital Alto Deba, Mondragón); B. Alonso Álvarez (Hospital General Yagüe, Burgos); J. Gómez Junquera (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla); J. Ortiz Tardío (Hospital de Jerez de La Frontera); C. Santos Santos (Hospital de Mérida, Badajoz); V. Roqués Serradilla (Hospital La Fe, Valencia); L. Cervero Martí (Hospital Dr. Peset, Valencia); B. Jiménez Cobo (Hospital General, Alicante); L. Santos Serrano (Hospital Marina Alta y C.E Denia); R. Tebar Gil (Hospital General, Albacete); M. García del Río (Hospital Materno-Infantil, Málaga); A. Garcés Ramos (Hospital Punta de Europa, Algeciras); R. Bayés García (Hospital Clínico San Cecilio, Granada); R. Robles Ceres (Hospital Virgen de Las Nieves, Granada); J. Díez-Delgado Rubio (Hospital Torrecárdenas, Almería); B. Alcántara Rubio (Hospital General Esp. Ciudad de Jaén); J. Guzmán Cabañas (Hospital Reina Sofía, Córdoba); F. Samalea Pérez (Hospital Naval San Carlos, San Fernando); L. Durán de Vargas (Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla); F. Raspall Torrent (Hospital de

Barcelona); J.M. Simonet Salas (Hospital Son Dureta, Palma Mallorca); J. González de Dios (Hospital Universitario San Juan, Alicante); J. Mateu Pomar (Hospital General d'Igualada) y A. Villar Villanueva (Hospital de Medina del Campo, Valladolid).

BIBLIOGRAFÍA

1. Bakketeig LS, Bergsjø P. The epidemiology of preterm birth. En: Kurjak A, editor. *Textbook of Perinatal Medicine*. London: Parthenon Publ Group, 1998; p. 1331-6.
2. Avery ME, Meade J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 1959;97:517-23.
3. 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.
4. Fujiwara T, Chida S, Watabe YJ, Meata H, Morita T, Abe T. Artificial surfactant therapy. *Lancet* 1980;1:5-9.
5. Crowley P, Chalmers I, Keirse MJNC, Chalmers I, Keirse M. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: An overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynecol* 1990;97:11-25.
6. INH Consensus Developmental Panel on the effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 1996;273:413-8.
7. Empana JP, Anceschi MM, Visser GHA, Szabó I, Breart G. Use of antenatal corticosteroids in Europe. *Prenat Neonat Med* 2001;6(Suppl 6):1-7.
8. Colaborative European Multicenter Study Group. Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: An international randomized clinical trial. *Pediatrics* 1988;82:683-9.
9. Bevilacqua G, Halliday HL, Parmigiani S, Robertson B, Monici-Petri P, Tubman R, et al. Randomized multicentre trial of treatment with porcine natural surfactant for moderately severe neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinat Med* 1993;21:329-40.
10. Halliday HL, Tarnow-Mordi WO, Corcoran JD, Patterson CC. Multicentre randomized trial comparing high and low dose surfactant regimens for the treatment of respiratory distress syndrome (the Curosurf 4 trial). *Arch Dis Child* 1995;69:276-8.
11. Halliday H. Overview of clinical trials comparing natural and synthetic surfactants. *Biology Neonate* 1995;67(Suppl 1):32-47.
12. Jobe A, Mitchell BR, Gunkel JH. Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:508-13.
13. Kari MA, Hallman M, Eronen M, Teramo K, Virtanen M, Kivistö M, et al. Prenatal dexamethasone treatment in conjunction with rescue therapy of human surfactant: A randomized placebo controlled multicentre study. *Pediatrics* 1994;93:730-6.
14. Cosmi EV, Breart G, Halliday HL, Saugstad OD, Szabó I, Visser GHA. Antenatal and postnatal management of fetal lung immaturity in Europe. Report of EURAIL (Europe Against Immature Lung). *Prenat Neonat Med* 2001;6(Suppl 6):1-88.
15. Derom R, Orlebeke J, Erikson A. The epidemiology of multiple births. En: Kurjak A, editor. *Textbook of Perinatal Medicine*. London: Parthenon Publ Group, 1998; p. 1463-80.
16. Anceschi MM, Antsaklis A, Kurjak A, Pal A, Pereira Leite L. Beneficial effects of antepartum corticosteroids. *Prenat Neonat Med* 2001;6:31-41.
17. Visser GHA, Csermely T, Casmi EV. Side-effects of prenatal steroids. *Prenat Neonat Med* 2001;6:42-9.

18. Truffert P, Breart G, Goelz R, Saugstad OD, Halliday HL, Bevilacqua G. Treatment strategies in Europe for neonatal pulmonary morbidity using surfactant and postnatal corticosteroids. *Prenat Neonat Med* 2001;6(Suppl 6):8-14.
19. Visser GHA, Anceschi MM. Guidelines on antepartum corticosteroids. *Prenat Neonat Med* 2001;6:78-80.
20. Quilivan JA, Evans SF, Dunlop SA, Beazley LD, Newnham JP. Use of corticosteroids by Australian obstetricians—a survey of clinical practice. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998;38:1-7.
21. Brocklehurst P, Gates S, McKenzie-McHarg K, Alfirevic Z, Chamberlain G. Are we prescribing multiple courses of antenatal corticosteroids? A survey of practice in the U.K. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:977-9.
22. Dammann O, Matthews SG. Repeated Antenatal Glucocorticoid Exposure and the Developing Brain. *Pediatr Res* 2001;50:563-4.
23. Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L, Lee MJ, MacGregor S, Parilla BV, et al. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1581-7.
24. Bolt RJ, Weissenbruch MM, Lafeber HN, Delemarre-van de Waal HA. Glucocorticoids and Lung Development in the Fetus and Preterm Infant. *P Pulmonol* 2001;32:76-91.
25. Modi N, Lewis H, Al-Naqeeb N, Ajayi-Obe M, Doré CJ, Rutherford M. The Effects of Repeated Antenatal Glucocorticoid Therapy on the Developing Brain. *Pediatr Res* 2001;50:581-5.
26. Edwards HE, Burnham WM. The Developing Nervous System: A series of Review Articles. *Pediatr Res* 2001;50:433-40.
27. Baud O, Laudenbach V, Evrard P, Gressens P. Neurotoxic effects of fluorinated glucocorticoid preparations on the developing mouse brain: Role of preservatives. *Pediatr Res* 2001;50:706-11.
28. Van Marten LJ, Allered EN, Levinton A, Pagano M, Parad R, Moore M, and the Neonatology Committee for The Development Epidemiology Network. Antenatal glucocorticoid does not reduce chronic lung disease among surviving preterm infants. *J Pediatr* 2001;138:198-204.
29. Silver RK, Vyskocil C, Solomon SL, Ragin A, Neerhof MG, Farell EE. Randomized Trial of Antenatal Dexamethasone in Surfactant-Treated Infants Delivered Before 30 Weeks' Gestation. *Obstet Gynecol* 1996;87:638-91.
30. Valls i Soler A, Paramo S, of behalf of the Spanish Surfactant Collaborative Study Group. Prenatal steroids do not modify surfactant needs after prophylaxis in infants 28-30 weeks. *Pediatr Res* 2001; p. 49.
31. Saugstad OD, Bevilacqua G, Katona M, Speer CP, Valls i Soler A. Surfactant therapy in the newborn. *Prenat Neonat Med* 2001; 6:56-9.
32. Navas Serrano VM, Cuevas García MA, Vila Alvarez JA, Martínez Fernández V, Morcillo Sopena F, Valls i Soler A. Profilaxis y tratamiento del síndrome de distrés respiratorio con diferentes surfactantes. *An Esp Pediatr* 2002;56:40-4.
33. Phibbs CS, Phibbs RH, Wakeley A, Schlueter MA, Sniderman S, Tooley WH. Cost effects of surfactant therapy for neonatal respiratory distress. *J Pediatr* 1993;123:953-62.
34. Egberts J, Brand R, Walti H, Bevilacqua G, Breart G, Gardini F. Mortality, severe respiratory distress syndrome, and chronic lung disease of the newborn are reduced more after prophylactic than after therapeutic administration of the surfactant Curosurf. *Pediatrics* 1997;100:E1/E4.
35. Walti H, Paris-Llado J, Breart G, Couchard M. Porcine surfactant replacement therapy in newborns of 25-31 weeks' gestation: A randomized, multicentre trial of prophylaxis versus rescue with multiple low doses. The French Collaborative Multicentre Study Group. *Acta Paediatr* 1995;84:913-21.
36. Halliday HL. Clinical trials of postnatal corticosteroids: Inhaled and systemic. *Biol Neonate* 1999;76(Suppl 1):29-40.
37. Halliday HL. Benefits and side-effects of steroids in neonatal medicine. *Prenat Neonat Med* 2001;6:50-5.
38. Jobe AH. Glucocorticoids in Perinatal medicine: Misguided rockets? *J Pediatr* 2000;137:1-3.
39. Finer NN, Craft A, Vaucher YE, Clark RH, Sola A. Postnatal steroids: Short-term gain, long-term pain? *J Pediatr* 2000;137:9-13.
40. Shinwell ES, Karplus M, Reich D, Weintraub Z, Blazer D, Bader D, et al. Early postnatal dexamethasone treatment and increased incidence of cerebral palsy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;83:F177-F181.
41. The Vermont Oxford Network Steroid Study Group. Early Postnatal dexamethasone Therapy for the Prevention of Chronic Lung Disease. *Pediatrics* 2001;108:741-8.
42. Valls i Soler A, Sulyok E, Gastiasoro E, Alvarez FJ, Lachmann B. New developments in neonatal respiratory treatment: From conventional to liquid ventilation. *Prenat Neonat Med* 2001;6: 66-74.
43. Bevilacqua G, Goelz R, Halliday HL. Guidelines on surfactant treatment. *Prenat Neonat Med* 2001;6:84-8.
44. Halliday HL. Guidelines on neonatal steroids. *Prenat Neonat Med* 2001;6:81-3.