

Evaluación de factores prenatales, perinatales y posnatales para hemorragia intraventricular en prematuros menores de 33 semanas de edad gestacional

Angélica María Caro-López, Juan Carlos Barrera-de León, Heriberto Domínguez-Sánchez,
Ruth Alejandrina-Castillo Sánchez y Martha Alicia Higareda-Almaraz

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco-Obstetricia, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Guadalajara, Jal.

Resumen

Objetivo: Evaluar los factores de riesgo para hemorragia intraventricular (IVH) en prematuros menores de 33 semanas de edad gestacional (Recién nacido pretérmino [RNP]). **Métodos:** Estudio de casos y controles. Se incluyeron RNP de un centro de tercer nivel, los cuales fueron clasificados según el resultado del ecosonograma transfontanelar (ET): caso, presencia de IVH; control, ausencia de IVH. Se investigaron antecedentes prenatales, perinatales y posnatales. Se utilizó regresión logística para ajustar las variables asociadas con IVH y se calculó razón de momios (RM) con sus intervalos de confianza (IC) de 95%. **Resultados:** Se analizaron 64 expedientes clínicos de RNP, de los cuales 32 fueron casos. Los factores asociados con mayor riesgo para IVH fueron: sepsis (RM: 18.45; IC 95%: 4.01-32.82; $p = 0.01$), síndrome de dificultad respiratoria (RM: 2.24; IC 95%: 1.07-4.95; $p = 0.04$), uso de ventilación mecánica (RM: 3.60; IC 95%: 1.46-8.91; $p = 0.01$) y surfactante exógeno (RM: 2.32; IC 95%: 1.05-5.14; $p = 0.03$). **Conclusiones:** Los factores posnatales están asociados con mayor riesgo para IVH en RNP. Es importante tomar ET en diferentes tiempos para conocer con precisión los factores de riesgo para esta enfermedad y tratar de evitarlos.

PALABRAS CLAVE: Prematuros. Factores de riesgo. Hemorragia intraventricular.

Abstract

Objective: Evaluation of risk factors for intraventricular hemorrhage in preterm less than 33 weeks gestational age (RNP). **Methods:** Case-control study. We included RNP from a tertiary care center, classified by the results of transfontanellar sonography. Case: presence of intraventricular hemorrhage. Control: absence of intraventricular hemorrhage. We investigated prenatal history, perinatal and postnatal. Logistic regression was used to adjust the variables associated with intraventricular hemorrhage; we calculated odds ratios (OR) with confidence intervals of 95% (95% CI). **Results:** We analyzed the medical records of RNP 64; of these 32 were cases. The risk factors associated with intraventricular hemorrhage were: sepsis (OR: 18.45; 95% CI: 4.01-32.82; $p = 0.01$), respiratory distress syndrome (OR: 2.24; 95% CI: 1.07-4.95; $p = 0.04$), use with mechanical ventilation (OR: 3.60; 95% CI: 1.46-8.91; $p = 0.01$), and exogenous surfactant (OR: 2.32; 95% CI: 1.05-5.14; $p = 0.03$). **Conclusions:** The postnatal factors were associated with higher risk for intraventricular hemorrhage in RNP. The transfontanellar sonography should be taken at different times to know with precision the risk factors for this pathology and try to avoid them.

KEY WORDS: Premature. Risk factors. Intraventricular hemorrhage.

Correspondencia:

Martha Alicia Higareda-Almaraz
Prisciliano Sánchez, 530
C.P. 44100, Guadalajara, Jal., México
E-mail: marthahigareda12@hotmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 21-07-2010
Fecha de aceptación: 30-07-2010

Introducción

La incidencia de IVH en prematuros menores de 33 semanas de edad gestacional varía del 14 al 58%¹, con una mortalidad del 21%², y se asocia con severas secuelas neurológicas³.

Se ha demostrado que la IVH ocurre por la fluctuación del flujo sanguíneo cerebral. Esta alteración ocasiona sangrado en los frágiles y pequeños vasos inmaduros de la matriz germinal subependimal⁴. Para conocer la localización y la extensión de esta hemorragia se utiliza la clasificación de cuatro grados de Papile⁵, donde el estudio de gabinete utilizado para evaluar el grado de IVH es el ET⁶.

Se han identificado varios factores de riesgo que ocasionan alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral y están asociados con IVH, entre estos se encuentran algunos antecedentes:

- Prenatales: tabaquismo⁷, ruptura prematura de membranas^{8,9} e infección intrauterina⁸⁻¹⁰.
- Perinatales: parto vaginal⁹, reanimación con intubación¹¹⁻¹³, prematuridad, peso bajo al nacimiento^{8,12} y género masculino^{12,14}.
- Enfermedades posnatales: síndrome de dificultad respiratoria^{9,12} y sepsis¹⁵.
- Tratamientos posnatales: ventilación de alta frecuencia¹⁶, transfusiones, reposición de volumen con soluciones intravenosas e infusión de bicarbonato intravenoso¹⁴.

Algunos de estos estudios han identificado asociación de IVH con uno o dos factores de riesgo; sin embargo, actualmente se conoce la presencia de varios factores que alteran el flujo sanguíneo cerebral, incrementando el riesgo de sangrado. Por lo tanto, es difícil atribuir a una sola causa esta enfermedad.

En los últimos años la sobrevida de los prematuros es mayor debido a los avances médicos en medicina perinatal y neonatal¹⁷, sin embargo, la IVH es frecuente en los prematuros. Conociendo estos avances y la importancia de esta enfermedad por las secuelas neurológicas y su mortalidad, es importante evaluar los factores de riesgo prenatal, perinatal y posnatal en los RNP para tratar de evitarlos y prevenir dicha enfermedad.

Material y métodos

El presente estudio fue conducido de enero a noviembre de 2009 en una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) de un centro de tercer nivel de atención médica (Hospital de Gineco-Obstetricia del Centro Médico Nacional del IMSS) en Guadalajara, México.

Diseño del estudio: casos y controles

Casos

Prematuros menores de 33 semanas de edad gestacional con presencia de IVH, demostrada por resultado de ET según los criterios de la clasificación de Papile⁶.

Controles

Prematuros menores 33 semanas de edad gestacional sin IVH demostrada por resultado de ET.

Criterios de inclusión y no inclusión

Fueron incluidos prematuros menores de 33 semanas de edad gestacional con resultado de ET; no se incluyeron recién nacidos con malformaciones congénitas del sistema nervioso central y los que tuvieran el expediente clínico con registro de datos incompletos.

El tamaño de muestra se calculó con la fórmula para dos proporciones, se utilizó un nivel de confianza de 95%, poder de 80%, relación 1:1. Se consideró la proporción esperada en factores de riesgo para IVH: casos 44% y controles 12%; además, se incrementó un 20% más el tamaño de la muestra, resultando necesario para este estudio 32 expedientes clínicos por grupo. Se utilizó un muestreo consecutivo.

Desarrollo del estudio

Un médico en adiestramiento de neonatología revisó los expedientes clínicos de los prematuros menores de 33 semanas de edad gestacional atendidos en el hospital. En un cuestionario estructurado se registraron los siguientes datos para encontrar los factores de riesgo para IVH.

- Prenatales: presencia del síndrome de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia (HEELP)¹⁸, uso de esteroides, ruptura prematura > 24 horas.
- Perinatales: vía nacimiento (cesárea o vaginal), Apgar al minuto uno y cinco, necesidad de reanimación cardiopulmonar, edad gestacional valorada por el nuevo método de Ballard¹⁹, peso y género.
- Enfermedades posnatales: se investigó el antecedente de haber presentado:
 - Síndrome de dificultad respiratoria, el cual fue definido por la presencia de insuficiencia respiratoria demostrada por la presencia de datos

clínicos (cianosis, quejido respiratorio, retracciones y taquipnea), que iniciaron después del nacimiento y fue progresiva durante las siguientes 48 horas, y datos radiológicos (imagen en vidrio despolido y broncograma aéreo)²⁰.

- Neumotórax²¹.
- Sepsis neonatal de acuerdo a los criterios del consenso internacional²².

Además, también se investigó el porcentaje del hematocrito y se cuantificó el número de plaquetas.

- Tratamientos posnatales: se investigó el antecedente del uso de surfactante exógeno, bicarbonato de sodio, transfusión sanguínea mayor de 30 ml en los primeros 30 días posterior al nacimiento, carga rápida de soluciones (10 ml/kg en un tiempo < 2 horas) y necesidad de soporte ventilatorio mecánico mayor de 24 horas.

Hemorragia intraventricular

Se diagnosticó esta enfermedad con el resultado del ET, el cual fue realizado en los primeros 15 días de vida extrauterina por un radiólogo pediatra. Para realizar este estudio se utilizó un equipo de ecosonograma marca Philips modelo envíor con transductor multifrecuencia de 12 MHz. La IVH fue clasificada en grados según la clasificación de Papile⁵: grado I, la hemorragia solo afecta al subepéndimo; grado II, IVH sin dilatación ventricular; grado III, IVH con dilatación ventricular, y grado IV, IVH con presencia de sangre en parénquima.

Metodología estadística

Para estadística descriptiva se utilizaron medianas, rangos, frecuencias y porcentajes. Para conocer la diferencia entre medianas se calculó con U de Mann-Withney. Para conocer la diferencia entre proporciones se utilizó Chi cuadrada. Se consideró significancia estadística un valor de $p < 0.05$. Todos los datos fueron analizados en el programa SPSS 13.0 para Windows (Chicago II).

Para evaluar la asociación de los factores de riesgo con IVH se utilizó el modelo de regresión logística y RM con sus IC 95%.

Consideraciones éticas

El protocolo fue aprobado por el comité de ética e investigación del hospital (número de aprobación 2008-1310-23). El estudio fue desarrollado siguiendo los principios de la declaración de Helsinki²³.

Resultados

Fueron revisados 580 expedientes clínicos de recién nacidos que ingresaron en la UCIN; de estos, 487 fueron prematuros menores de 33 semanas de edad gestacional. No se incluyeron prematuros con alguna malformación congénita del sistema nervioso central, con resultado del ET extraviado o con registro incompleto de los datos. Se incluyeron 64 expedientes clínicos de RNP, de los cuales 32 fueron casos. Se investigaron los factores de riesgo prenatales, perinatales y posnatales. Se describe este perfil del estudio en la figura 1.

En los prematuros menores de 33 semanas de edad gestacional se encontró en el grupo con IVH menor peso 1.2 (0.750-1.625) contra 1.625 (800-2000) ($p < 0.01$) y menor edad gestacional de 29 (27-33) contra 32 semanas (29-33) ($p < 0.01$).

Al comparar las características clínicas prenatales de los prematuros con y sin IVH no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Dentro de las características clínicas perinatales, se encontró mayor riesgo para IVH en los prematuros que tenían un Apgar < 6 al minuto en comparación con los que presentaron una calificación > 7, así como también en los que recibieron reanimación cardiopulmonar en comparación con los que no la necesitaron, encontrando diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.03$ y 0.01, respectivamente) (Tabla 1).

Al comparar las enfermedades en los prematuros menores de 33 semanas de edad gestacional con IVH, se encontraron diferencias estadísticamente significativas al encontrar una alta proporción con sepsis ($p = 0.02$) y síndrome de dificultad respiratoria ($p = 0.01$) (Tabla 2).

En los recién nacidos prematuros menores de 33 semanas de edad gestacional con IVH, se encontró alta proporción con diferencias estadísticamente significativas en los que tenían el antecedente de haber necesitado: ventilación mecánica ($p = 0.01$), transfusión sanguínea ($p = 0.01$) y surfactante exógeno ($p = 0.01$) (Tabla 3).

En los prematuros menores de 33 semanas de edad gestacional con IVH grado IV se encontró el peso más bajo (media de 775 g), menor edad gestacional (media de 28 semanas), más días de estancia hospitalaria (media de 86 días), y la mortalidad se presentó en los grados I y III ($n = 1$) (Tabla 4).

Al calcular una regresión logística, introduciendo en la ecuación las variables en términos categóricos, se encontró que permanecieron asociadas con HIV de manera significativa las siguientes variables: reanimación cardiopulmonar ($p = 0.02$), síndrome de dificultad

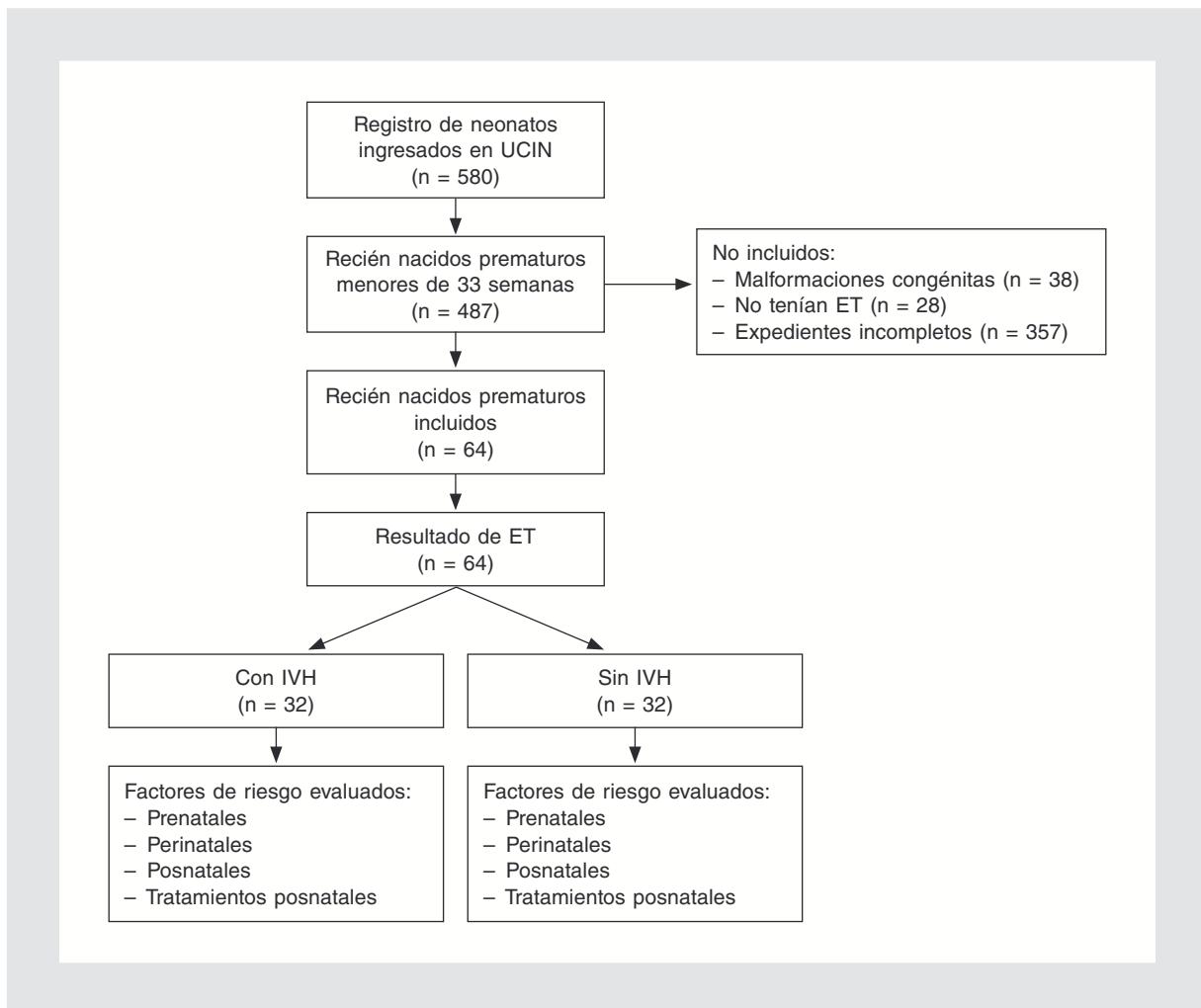


Figura 1. Perfil del estudio.

Tabla 1. Comparación de las características clínicas prenatales y perinatales en los recién nacidos prematuros menores de 33 semanas de edad gestacional con y sin IVH por resultado de ET

Características clínicas prenatales y perinatales	Hemorragia intraventricular		Valor de p
	Presente Caso (n = 32)	Ausente Control (n = 32)	
Género masculino, n (%)	17 (53)	15 (47)	0.40
Apgar < 6 al minuto 1, n (%)	16 (50)	4 (12.5)	0.03
Apgar < 6 al minuto 5, n (%)	1 (3.1)	2 (6.3)	0.35
Recibió reanimación cardiopulmonar, n (%)	30 (96)	12 (38)	0.01
Ruptura de membranas > 24 en horas, n (%)	11 (35)	21 (67)	0.01
Presencia del síndrome de HELLP, n (%)	14 (35)	21 (67)	0.31
Esteroides prenatales, n (%)	16 (50)	16 (50)	0.21
Nacimiento por cesárea, n (%)	29 (91)	31 (97)	0.30
Trabajo de parto > 12 horas, n (%)	3 (9)	1 (3)	0.30

Para comparar la diferencia entre proporciones se utilizó Chi cuadrada.

Tabla 2. Comparación de las características clínicas posnatales en los recién nacidos prematuros menores de 33 semanas de edad gestacional con y sin IVH por resultado de ET

Características clínicas posnatales	Hemorragia intraventricular		Valor de p
	Presente Caso (n = 32)	Ausente Control (n = 32)	
Sepsis neonatal, n (%)	21 (67)	3 (9)	0.02
Síndrome dificultad respiratoria, n (%)	22 (70)	7 (22)	0.01
Taquipnea transitoria, n (%)	10 (32)	20 (64)	0.01
Neumotórax, n (%)	4 (12)	1 (3)	0.16
Neumonía intrauterina, n (%)	8 (25)	1 (3)	0.01
Plaquetas mm ³ (mediana, rango)	94,600 (15,000-420,000)	150,000 (18,000-536,000)	0.04
Hematocrito en % (mediana (rango)	28 (18-39)	33 (21-45)	0.07

Para la comparación entre proporciones se utilizó Chi cuadrada. Para las comparaciones entre medianas se utilizó la prueba U de Mann-Whitney.

Tabla 3. Comparación de los tratamientos médicos posnatales en los recién nacidos prematuros menores de 33 semanas de edad gestacional con y sin IVH por resultado de ET

Tratamientos posnatales	Hemorragia intraventricular		Valor de p
	Presente Caso (n = 32)	Ausente Control (n = 32)	
Ventilación mecánica, n (%)	26 (81)	10 (31)	0.01
Bicarbonato de sodio, n (%)	3 (9)	1 (3)	0.30
Transfusión sanguínea, n (%)	30 (94)	11 (34)	0.01
Soluciones iv. en < 2 horas, n (%)	9 (28)	1 (3)	0.01
Surfactante exógeno, n (%)	21 (66)	6 (19)	0.01

iv.: intravenosas, ventilación mecánica > 24 horas, transfusión sanguínea > 30 ml en 30 días. Para comparar la diferencia entre proporciones se utilizó la prueba de Chi cuadrada.

Tabla 4. Frecuencia en los grados de IVH y características clínicas en los prematuros menores de 33 semanas de edad gestacional

	Control (n = 32)	Grados de IVH			
		I (n = 13)	II (n = 9)	III (n = 9)	IV (n = 1)
Masculino	17	6	5	6	0
Peso en gramos	1,553	1,255	1,148	1,097	775
Edad gestacional en semanas	32	29	29	29	28
Apgar 1 minuto	7	6	5	6	5
Apgar 5 minutos	8	8	7	7	7
Nacimiento por cesárea	31	13	8	7	1
Estancia hospitalaria en días	31	55	55	57	86
Alta por mejoría	32	12	9	8	1
Mortalidad	0	1	0	1	0

Las variables cuantitativas están expresadas en medianas y las variables cualitativas en frecuencias.

Tabla 5. Modelo logístico. Factores de riesgo para IVH en los prematuros menores de 33 semanas de edad gestacional

Variables	Valor de p	RM	IC 95%
Reanimación cardiopulmonar	0.02	4.20	1.18-14.97
Síndrome de dificultad respiratoria	0.04	2.24	1.07-4.95
Uso de surfactante exógeno	0.03	2.32	1.05-5.14
Tratamiento con ventilación mecánica	0.01	3.60	1.46-8.91
Sepsis	0.01	18.45	4.01-32.82

respiratoria ($p = 0.04$), sepsis ($p = 0.01$), tratamiento con ventilación mecánica ($p = 0.01$), uso de surfactante ($p = 0.03$) y transfusión sanguínea (Tabla 5).

Discusión

En el presente estudio se observó una mayor asociación de riesgo para IVH en los prematuros menores de 33 semanas de edad gestacional con los factores posnatales. Entre estos se encontró el antecedente de haber presentado sepsis, síndrome de dificultad respiratoria, así como también el haber recibido tratamientos con surfactante exógeno, ventilación mecánica y transfusiones sanguíneas. Estos datos son importantes en el contexto del cuidado clínico en la atención de los prematuros para tratar de mejorar estas estrategias y evitar en lo posible estos factores de riesgo para disminuir la IVH, secuelas neurológicas y su mortalidad.

Algunos autores han reportado un mayor riesgo de IVH en prematuros²⁴. Esto es debido a la inmadurez en los vasos sanguíneos y a los cambios en el flujo sanguíneo cerebral, ocasionando un sangrado de los pequeños vasos en la matriz germinal subependimal⁴. Estos resultados apoyan los resultados encontrados en este estudio, donde se halló un mayor riesgo para el desarrollo de IVH en los prematuros menores de 29 semanas de edad gestacional.

Varias investigaciones reportan un mayor riesgo de presentar IVH en los prematuros con peso menor de 1,500 g²⁴; esta variable está en relación directa con la edad gestacional, por lo tanto, a menor edad gestacional y peso se consideran los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de esta enfermedad.

Estos resultados fueron similares al encontrar en este estudio un peso menor en los prematuros con IVH.

Algunos autores encuentran asociación de IVH con reanimación cardiopulmonar con intubación. En este estudio se encontró en los casos una alta proporción de prematuros con calificación de Apgar < 6 al minuto, por lo tanto, también se encontró mayor necesidad de reanimación cardiopulmonar. La IVH es ocasionada por los cambios de flujo sanguíneo cerebral, inicialmente por la presencia de hipoxia y posteriormente por la reperfusión debida a la reanimación cardiopulmonar^{11,13}.

Otros autores han descrito la asociación de IVH con el síndrome de dificultad respiratoria^{9,12}, uso de surfactante exógeno y soporte ventilatorio mecánico^{16,25}. En este estudio también se encontraron como factores de riesgo para el desarrollo de IVH al hallar diferencias estadísticamente significativas. Estos tratamientos incrementan la velocidad del flujo sanguíneo cerebral, lo cual incrementa el riesgo para desarrollar IVH.

Se han encontrado asociación de sepsis con IVH en prematuros¹⁵. Estos resultados fueron los mismos en esta investigación al encontrar una alta proporción de sepsis en prematuros con IVH, lo cual es debido a la presencia de una respuesta inflamatoria sistémica que ocasiona cambios vasomotores importantes con alteraciones en el flujo sanguíneo sistémico y cerebral, incrementando el riesgo para desarrollar IVH.

Dentro de las limitaciones de este estudio fue el no contar con un aparato portátil de ecosonografía, requiriendo transportar al prematuro hasta el servicio de radiología, procedimiento difícil de realizar en los primeros cinco días de vida debido a las condiciones críticas de salud en que se encuentran estos prematuros.

En cuanto a las ventajas de este estudio fue el identificar algunos factores de riesgo para el desarrollo de IVH. Estos resultados son importantes para tratar de disminuirlos en la medida de lo posible para evitar la IVH y sus secuelas neurológicas. Al disminuir la IVH

se mejora la calidad de vida de estos prematuros al ser integrados de forma temprana al núcleo familiar sin complicaciones crónicas.

En conclusión, los factores posnatales fueron asociados con mayor riesgo para IVH. Sin embargo, se requiere determinar la presencia de la IVH desde las primeras horas del nacimiento y realizar seguimiento con estudios de ET para conocer el momento en que se presenta con mayor frecuencia la IVH.

Agradecimientos

Un agradecimiento especial al Hospital de Gineco-Obstetricia del Centro Médico Nacional de Occidente, Unidad Médica de Alta Especialidad, por las facilidades para realizar esta investigación.

Bibliografía

1. Synnes AR, Chien LY, Peliowsk A, et al. Variations in intraventricular hemorrhage incidence rates among Canadian neonatal intensive care units. *J Pediatr.* 2001;138:525-31.
2. Lee JY, Kim HS, Jung E, et al. Risk factors for periventricular-intraventricular hemorrhage in premature infants. *J Korean Med Sci.* 2010; 25:418-24.
3. Locatelli A, Andreani M, Pizzardi A, Paterlini G, Stoppa P, Ghidini A. Antenatal variables associated with severe adverse neurodevelopmental outcome among neonates born at less than 32 weeks. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Jun 23. [Epub ahead of print]
4. Perlman JM, McMenamin JB, Volpe JJ. Fluctuating cerebral blood-flow velocity in respiratory distress syndrome. Relation to the development of intraventricular hemorrhage. *N Engl J Med.* 1983;309:204-9.
5. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 1978;92:529-34.
6. Maalouf EF, Duggan PJ, Counsell SJ, et al. Comparison of findings on cranial ultrasound and magnetic resonance imagin in preterm infants. *Pediatrics.* 2001;107:719-27.
7. Spinillo A, Ometto A, Stronati M, Piazz G, Lasci A, Rondini G. Epidemiologic association between maternal smoking during pregnancy and intracranial hemorrhage in preterm infants. *J Pediatr.* 1995;127:472-8.
8. Verma U, Tejani N, Klein S, et al. Obstetric antecedents of intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia in the low-birth-weight neonato. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;76:275-81.
9. Hansen A, Leviton A. Labor and delivery characteristics and risk of cranial ultrasonographic abnormalities among very-low-birth-weight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:997-1006.
10. Alexander JM, Gilstrap LC, Cox SM, McIntire DM, Leveno KJ. Clinical chorioamnionitis and the prognosis for very low birth weight infants. *Obstet Gynecol.* 1998;91:725-9.
11. Wells JT, Ment LR. Prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Early Hum Dev.* 1995;42:209-33.
12. Gleissner M, Jorch G, Avenarius S. Risk factors for intraventricular hemorrhage in a birth cohort of 3721 premature infants. *J Perinat Med.* 2000;28:104-10.
13. Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage in the premature infant: current concepts part II. *Ann Neurol.* 1989;25:109-16.
14. Synnes AR, Chien LY, Peliowski A, et al. Variations in intraventricular hemorrhage incidence rates among Canadian neonatal intensive care units. *J Pediatr.* 2001;138:525-31.
15. Linder N, Haskin O, Levit O, et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics.* 2003;111:590-5.
16. Cools F, Offringa M. Meta-analysis of elective high frequency ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Neonatal.* 1999;80:15-20.
17. Kusuda S, Fujimura M, Sakuma I, et al. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: Center variation. *Pediatrics.* 2006; 118:1130-8.
18. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;142:159-67.
19. Ballard JL, Khouri JC, Wedig K, et al. New Ballard Score. Expanded to include premature infants. *J Pediatr.* 1991;119:417.
20. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2010 update. *Neonatology.* 2010;97:402-17.
21. Kuhns LR, Bednarek FJ, Wyman ML, Roloff DW, Borer RC. Diagnosis of pneumothorax or pneumomediastinum in the neonate by transillumination. *Pediatrics.* 1975;56:355-60.
22. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:2-8.
23. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *Nurs Ethics.* 2002;9(1):105-9.
24. Vela-Huerta MM, Amador-Licona M, Medina-Ovando N, Aldana-Vallenuelo C. Factors associated with early severe intraventricular haemorrhage in very low birth weight infants. *Europediatrics.* 2009; 40(5):224-7.
25. Cowan F, Whitelaw A, Wertheim D, Silverman M. Cerebral blood flow velocity changes after rapid administration of surfactant. *Arch Dis Child.* 1991;66(10 Spec N.º):1105-9.