



BUAP

Facultad de Medicina

Hospital de la Mujer Puebla

**“SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA TÉCNICA LISA EN EL
TRATAMIENTO DEL SINDROME DE DIFICULTAD
RESPIRATORIA EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS
EN EL HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA”**

TESIS

Para obtener el título de especialidad en Neonatología

Autor:

Dra. Mercedes Paulina Castaños Cruz

Asesores de Tesis:

Dr. Ary Pérez Jaramillo

Pediatra neonatólogo

Asesor metodológico

Dra. Lorena Padilla Martinez

Médico Pediatra

Puebla, Pue. Noviembre del 2017



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD
AUTONOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA**

HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA

TESIS PROFESIONAL

**“SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA TÉCNICA LISA EN EL TRATAMIENTO DEL
SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA EN RECIÉN NACIDOS
PREMATUROS EN EL HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA”**

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD DE NEONATOLOGÍA

Presenta:

MERCEDES PAULINA CASTAÑOS CRUZ

Director de Tesis:

DR. ARY PEREZ JARAMILLO

Asesor metodológico:

DRA. LORENA PADILLA MARTINEZ

Puebla Pue. Noviembre 2017

AUTORIZACION DE TESIS DE POSGRADO

Este trabajo fue realizado en el Hospital de la Mujer de Puebla bajo la coordinación del Dr. Ary Pérez Jaramillo con el título “Seguridad y eficacia e la técnica LISA en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos prematuros en el Hospital de la Mujer de Puebla”, se hace constar que se ha revisado el contenido científico y la estructura metodológica por lo que se autoriza su impresión.

NOMBRE DEL INVESTIGADOR

DRA. MERCEDES PAULINA CASTAÑOS CRUZ

FIRMA _____

NOMBRE DE ASESOR DE TESIS

DR. ARY PÉREZ JARAMILLO

FIRMA _____

NOMBRE DE ASESOR METODOLÓGICO

DRA. LORENA PADILLA MARTINEZ

FIRMA _____

DEDICATORIA

A mi esposo Francisco Arturo, por ser la luz de mi camino, mi apoyo incondicional, también este logro es tuyo.

A mi bebé que está por nacer, te amo hijo.

ÍNDICE

| | |
|-----------------------------------|-----------|
| RESUMEN | 1 |
| INTRODUCCION | 3 |
| ANTECEDENTES | 5 |
| ANTECEDENTES GENERALES | 5 |
| ANTECEDENTES ESPECIFICOS | 10 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 12 |
| OBJETIVOS | 13 |
| OBJETIVO GENERAL | 13 |
| OBJETIVOS ESPECIFICOS | 13 |
| MATERIAL Y METODOS | 14 |
| RESULTADOS | 19 |
| DISCUSIÓN | 26 |
| CONCLUSIONES | 30 |
| BIBLIOGRAFIA | 31 |

“SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA TÉCNICA LISA EN APLICACIÓN DE SURFACTANTE EN RECIEN NACIDOS PREMATUROS CON SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA EN EL HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA”

Castaños Cruz Mercedes Paulina, Residente del segundo año de Neonatología del Hospital de la Mujer de Puebla, ladesky@hotmail.com, Pérez Jaramillo Ary, Jefe del servicio de Neonatología, Padilla Martínez Loren, Médico adscrito al servicio de neonatología del Hospital de la Mujer de Puebla.

Introducción: El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) por déficit de surfactante, continúa siendo un problema significativo en recién nacidos prematuros (RNP), su tratamiento ha evolucionado a través de los años. Sin embargo, la supervivencia con displasia broncopulmonar (DBP) se ha incrementado en los RNP más pequeños. El objetivo principal del tratamiento de SDR es emplear técnicas que minimicen riesgos de lesión a vía aérea y epitelio pulmonar, a través de administración de surfactante con técnicas menos invasivas; las cuales han demostrado en estudios clínicos controlados ser seguras y eficaces comparadas las técnicas convencionales.

Objetivo: Determinar la seguridad y eficacia de la técnica LISA (Less invasive surfactant administration) en RNP con SDR en el Hospital de la Mujer de Puebla.

Metodología: Estudio observacional, ambilectivo, comparativo y transversal. Se incluyeron a RNP menores de 34 semanas de gestación con SDR que fueron tratados con surfactante con técnica convencional INSURE (grupo control) de manera retrospectiva del 1 de enero al 31 de diciembre del 2016 y prospectivamente con técnica LISA (grupo en estudio) del 1 de enero al 30 de Junio del 2017 en el Hospital de la Mujer de Puebla. Los datos fueron procesados en Excel y software SPSS versión 23. Se empleó estadística paramétrica, reportándose promedios y desviaciones estándar. Para comparación de grupos independientes t de Student y para relación entre variables nominales Chi-cuadrada, el valor de p se fijó menor a 0.05.

Resultados: 108 prematuros nacieron en el periodo de estudio, 34 pacientes cumplieron con los criterios (31.8%), 22 (grupo control) y 12 (grupo LISA). La eficacia de la prueba fue evaluada a través de la permanencia en CPAP por 72

horas y la sobrevida sin DBP. El 45.5% de los RNP del grupo control (7 de 22) permaneció en CPAP por 72 horas y el 66.7% de los RNP del grupo LISA (5 de 12) ($p=0.36$). La sobrevida sin DBP en el grupo control y en LISA fue de 31.8% y 41.8% respectivamente ($p=0.29$). La seguridad de la prueba fue evaluada por la incidencia de hemorragia intraventricular (HIV), encontrándose en 4 RNP del grupo control (18.1%) y 0% en el grupo intervención.

Conclusiones: No hubo diferencia significativa en la eficacia de la técnica LISA comparada con la técnica INSURE en el Hospital de la Mujer Puebla. La técnica LISA es segura al no haberse presentado casos de HIV en comparación con la técnica convencional.

Palabras clave: Síndrome de dificultad respiratoria, surfactante, Recién nacido pretérmino.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) por déficit de surfactante, continúa siendo un problema grave en recién nacidos prematuros, su manejo ha evolucionado gradualmente a lo largo de los años, la supervivencia de estos RNP afectados por este síndrome es cada vez mayor. Sin embargo; a la par de este comportamiento se reporta un incremento en la incidencia de displasia broncopulmonar (DBP) (1). Los esfuerzos en el manejo de esta patología están enfocados hacia técnicas de tratamiento menos invasivas que permitan disminuir la incidencia de complicaciones asociadas.

El SDR clásico con imagen radiográfica de tórax en "vidrio despulido" se ve cada vez menos frecuente debido a la terapia temprana con factor surfactante y al soporte de la capacidad residual funcional a través de la presión positiva continua temprana de la vía aérea (CPAP) (2). El CPAP nasal, es utilizado como primera línea intervención respiratoria en neonatos que presentan SDR y ha demostrado ser tan eficiente con menores efectos adversos que el tratamiento con factor surfactante y ventilación mecánica (3,4).

La administración intratraqueal de factor surfactante es el único tratamiento para el manejo de SDR que ha demostrado ser eficaz. Sin embargo las técnicas utilizadas inicialmente como intubación endotraqueal, administración de surfactantes seguida de ventilación mecánica, han demostrado ser perjudiciales para el pulmón del prematuro en desarrollo, principalmente por el daño producido por las altas presiones utilizadas al ventilar el alveolo, lesión conocida como barotrauma. En diversos estudios clínicos controlados se reportan complicaciones tanto pulmonares como sistémicas de dichas técnicas.

Por tal motivo se han implementado varios métodos de administración de surfactante sin ventilación mecánica o llamadas mínimamente invasivas.

Uno de estos métodos alternativos es la aplicación del agente tensoactivo por mínima invasión (LISA) a través de un catéter endotraqueal delgado durante

respiración espontánea del neonato con CPAP nasal. El uso de LISA permite la administración de surfactante mientras se evita la ventilación a presión positiva. Los estudios observacionales han fomentado las expectativas con un efecto positivo de LISA sobre la mortalidad, DBP, el tiempo de ventilación mecánica, y la duración del uso de oxígeno suplementario. (5,6).

ANTECEDENTES GENERALES

La prematuridad sigue siendo un problema importante para los centros de atención perinatal alrededor del mundo. La incidencia de parto prematuro a nivel mundial se calcula entre 7-12% (7). El SDR es una de las principales causas de muerte en prematuros y representando el 30% de todas las muertes neonatales (10).

El SDR, fue la primera causa de morbilidad y mortalidad en recién nacidos prematuros antes de los años ochenta. Su incidencia tiene relación directa con la edad gestacional, lo que significa que a menor edad gestacional mayor incidencia de SDR, con un porcentaje aproximado del 50% en los bebés nacidos entre las semanas 26 a 28, 25% a las 30-31 semanas y 5% en pacientes con 35 semanas. (8,9)

El SDR es una de las principales causas de muerte en prematuros y representando el 30% de todas las muertes neonatales (10). El revolucionario descubrimiento del surfactante y su aplicación, se sumó a la de otros hallazgos y técnicas que permitieron el surgimiento de la neonatología moderna.

COMPOSICIÓN DEL SURFACTANTE

El factor surfactante pulmonar (SP) es producido y secretado por las células alveolares epiteliales o neumocitos tipo II, como un complejo lípido-proteico de superficie activa y su función se basa en minimizar la tensión superficial en la interfaz de aire-líquido y por lo tanto permitiendo el intercambio gaseoso en el pulmón previniendo el colapso de alvéolos durante la expiración (12,13).

La composición bioquímica del SP se conserva entre la mayoría de las especies de mamíferos, y está constituida del 80-90% de fosfolípidos principalmente Dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), 2-8% de lípidos neutros y 5-10%

de cuatro proteínas específicas de surfactante (SP-A, SP-B, SP-C, y SP-D) (14,15).

Se cree que la alta proporción de DPPC es necesaria para que el tensoactivo sea capaz de alcanzar una tensión superficial cercana a cero durante la compresión de la película, mientras que los fosfolípidos insaturados actúan como mediadores para la absorción y propagación rápida a través de la formación de películas o capas (16).

La formación de múltiples capas viables depende de la presencia de proteínas tensoactivas SP-B y SP-C (17,18). Estas proteínas tensoactivas estabilizan la película por interacciones electrostáticas con el DPPC y con el palmitoiloleoilfosfatidilglicerol (POPG), previniendo la pérdida de material surfactante (19,20).

SP-B y SP-C mejoran independientemente la película dando dispersión y estabilidad facilitando el reclutamiento de fosfolípidos en la película en expansión. Siendo esenciales para la formación de mielina tubular, promoviendo la inserción rápida de fosfolípidos en la interfase aire-liquido influyendo en el ordenamiento molecular de la capa de fosfolípidos y la formación de estructuras multicapa (21).

La función mecánica del surfactante, depende de una estructura lipídica molecular monocapa, la cual se intercala con depósitos de proteínas tensoactivas B y C. (22,23). En general, si la función de SP se altera o si está presente en cantidades insuficientes, las consecuencias pueden ser fatales.

La muerte del hijo de un presidente de Estados Unidos, (Patrick Bouvier Kennedy en 1963) el cual murió de membrana hialina, impulsó al desarrollo de los primeros tratamientos para el manejo de dicha enfermedad (24).

La administración exógena de surfactante se realiza por primera vez en 1967 cuando Chu (del grupo de Clements y Marshall Klaus), en el Kandang Maternity Hospital de Singapur, probaron la administración de un aerosol de dipalmitoilecítina a 27 recién nacidos con SDR y los compararon con recién

nacidos sin SDR (25). Aunque no concluyeron que la causa del SDR era el déficit de surfactante, mostraron que su administración disminuía la tensión superficial pulmonar (24,25). Esta terapia quedaría postergada hasta en 1978 cuando se llegó a la preparación de un surfactante natural y sintético que Fijuwara probó que era eficaz en el tratamiento de la enfermedad de membrana hialina. (24,26).

Al día de hoy, el surfactante es una terapia requerida por el 50% de los prematuros entre 28 y 29 semanas y más del 80% de los menores de 26 (27,28).

Para 1968 el obstetra neozelandés Liggins había demostrado el rol de los corticoides prenatales en la maduración del pulmón fetal y la relación inversa que tenía su uso con el desarrollo de SDR (29). Sobre fines del siglo XVIII, el republicano francés Chaussier construyó por primera vez un sistema de asistencia ventilatoria para recién nacidos que incluía una sonda endotraqueal, oxígeno y una bolsa autoinflable con máscara (30). Desde entonces, no fue hasta 1971, año en el cual el anestesista George Gregory desarrolla por primera vez un tratamiento eficaz para tratar el SDR, la aplicación de presión positiva continua en la vía aérea (31).

Los cuidados del recién nacido crítico nacen en los años sesenta del siglo pasado. Antes de esa década, el tratamiento del SDR consistía en oxígeno suplementario y en la corrección de la acidosis metabólica. La ventilación mecánica (VM) se introduce entonces como soporte en aquellos niños que de otra forma morirían. Esta técnica fue de inmediato asociada a diversas complicaciones, como la fuga aérea, el desarrollo de DBP y complicaciones encefálicas. La revisión Cochrane de Henderson Smart y cols., analizó retrospectivamente la morbimortalidad del uso versus no uso de la VM en prematuros, en 5 ensayos clínicos de aquella década (32). Dichos estudios clínicos controlados entre otros por Silverman y Sinclair demostraban que la mortalidad en niños ventilados era mayor que en los que no se ventilaban, sin embargo la mortalidad por SDR comenzó a descender en las series históricas de terapia intensiva neonatal basada en la ventilación mecánica artificial de la época, estableciéndose por consenso de expertos que ese tratamiento era el recomendado (32).

La novedosa instilación de surfactante exógeno se pudo estudiar entonces en recién nacidos asistidos con VM artificial a partir de ese momento (24,33). La marcada reducción de la mortalidad por SDR luego de la introducción del surfactante exógeno en recién nacidos ventilados por tubo endotraqueal, se acompañó de una morbilidad asociada al daño pulmonar en los sobrevivientes.

La VM ocasiona lesión pulmonar en prematuros, sobre todo el desarrollo de DBP (33,34) y posteriormente a la introducción del surfactante se han estudiado diferentes formas de reducirla (33,35).

A su vez, la propia maniobra de intubación no es inocua y puede ser deletérea en prematuros (28, 33, 34, 35). Desde hace un tiempo se vienen haciendo esfuerzos para cambiar el manejo respiratorio inicial en prematuros, como lo es el inicio temprano de CPAP nasal, desde sala de partos y evitar así la intubación de rutina aun en los más pequeños (36,37).

Se han estudiado diferentes métodos o técnicas para la instilación de mínima invasión, se menciona en la literatura la aplicación de surfactante en aerosol donde se evaluó en estudios con animales a principios de los noventa; Sin embargo, el primer estudio humano fue publicado en 1997 por Jorch y cols., donde realizaron un estudio multicéntrico no controlado en 20 lactantes, sin demostrar algún beneficio (38). También Arroe y cols., llevaron a cabo un estudio observacional en neonatos prematuros sin demostrar ningún beneficio del surfactante nebulizado (39).

Berggren y cols., compararon a los recién nacidos tratados con surfactante en aerosoles comparado con lactantes que no recibieron surfactante y no observaron diferencias en la necesidad de ventilación mecánica o incidencia de DBP (40).

Minocchieri y cols., analizaron la utilización de surfactante porcino en aerosol (Curosurf; Chiesi USA, Inc) versus CPAP solo demostrando una disminución en la necesidad de intubación en las primeras 72 horas; sin embargo no encontraron diferencias en la incidencia de DBP (41).

Otro método estudiado es la administración guiada por mascarilla laríngea, el primer intento de instilación de surfactante usando este método fue descrito en una serie de casos por Trevisanutoet y cols., con limitados beneficios demostrables (42). Este método fue posteriormente estudiado en 26 recién nacidos por Attridge y cols., donde no hay diferencia en la necesidad de ventilación o BPD y encontró efectos adversos notificados incluyendo hipoxia y bradicardia durante la administración de surfactante, laringoespasma y mal posición de la mascarilla laríngea (43).

También se describe en la literatura el método de instilación nasofaríngea el cual fue llevado por el Grupo de Estudio del Centro Ten en 1987 en 328 prematuros, donde se encontró una disminución en la gravedad de SDR, el uso de VM en los primeros 10 días, y la incidencia de mortalidad, sin embargo, con la incertidumbre sobre la cantidad de surfactante que en realidad se entrega en la instilación, este enfoque sólo ha sido investigado en una pequeña serie de casos por Kattwinkel y cols. (44).

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

En los últimos 20 años, se ha descrito otra técnica de administración de surfactante menos invasiva conocida como técnica LISA para evitar la intubación endotraqueal para la entrega de surfactante en los recién nacidos prematuros con SDR (45, 46) en donde se utiliza una pequeña sonda orogástrica para la administración de surfactante, mientras el neonato respira espontáneamente con CPAP nasal, esta técnica fue casi olvidado por unos 10 años hasta que Ángela Kribs y cols., utilizaron nuevamente este modo de administración de surfactante (47).

La técnica se extendió rápidamente en las unidades neonatales de cuidados intensivos de Alemania, donde cerca del 50% de los tratamientos con surfactante se realizan utilizando LISA (48).

Kribs y cols., 2007 Alemania, realizaron un estudio observacional descriptivo el cual incluyeron a todos los lactantes extremadamente prematuros con signos clínicos de SDR grave donde 29 de 42 lactantes cumplieron los criterios y fueron tratados con el nuevo enfoque de mínima invasión, llegando a la conclusión que dicho grupo presentó menos porcentaje de mortalidad en comparación con el grupo de aplicación estándar (47).

Kribs y cols., 2010, realizaron un estudio multicéntrico donde analizaron a prematuros menores de 31 semanas de gestación el cual 319 neonatos fueron tratados con la técnica mínimamente invasiva y 1,222 con atención estándar; la necesidad para ventilación mecánica durante las primeras 72h fue significativamente menor en el grupo de mínima invasión, de igual manera la tasa de DBP, la aplicación de surfactante con técnica LISA, se asoció con una menor prevalencia VM (48).

En un ensayo controlado aleatorizado, realizado por Göpel y cols., en Alemania 2011, prueban un nuevo método de aplicación de surfactante en los prematuros con respiración espontánea para evitar la ventilación mecánica,

donde 108 niños fueron asignados al grupo de intervención mínimamente invasiva y 112 niños al grupo de tratamiento estándar o convencional, encontrando que hay reducción de la necesidad de ventilación mecánica en el primer grupo (49).

En Turquía 2013, Kanmaz y cols., en un estudio aleatorizado cuyo objetivo principal fue describir la viabilidad de la administración temprana de surfactante vía un catéter delgado durante respiración espontánea y comparar la ventilación mecánica temprana con el procedimiento INSURE, se analizaron a 100 prematuros, llegando a la conclusión que la necesidad de ventilación mecánica en las primeras 72 horas de vida fue significativamente menor en la técnica mínimamente invasiva, de igual manera tuvo un menor tiempo de VM y una menor tasa de DBP (50).

Otro estudio realizado en el año 2013, en Vienna Austria por Klebermasscheehof y cols., estudiaron a 224 prematuros entre 23 y 27 semanas de gestación; donde LISA fue tolerado en un 94% comparado a los controles históricos, encontrando significativamente mayor supervivencia, menos hemorragia intraventricular (HIV) y leucomalacia quística periventricular. Además se encontró enfermedad pulmonar crónica significativamente menor (51).

Australia 2013, Dargaville y cols., evaluaron la aplicabilidad y la potencial eficacia de una técnica mínimamente invasiva para la terapia con surfactante en neonatos prematuros con CPAP de 25-28 semanas de gestación, la necesidad de intubación <72 h disminuyó después de la técnica con LISA, en comparación con los controles de aplicación estándar (32% vs 68%), con una tendencia similar a las 29-32 semanas (22% vs 45%). La duración de ventilación e incidencia de DBP fueron similares, pero los recién nacidos que recibieron mínima invasión tuvieron menor duración de la oxigenoterapia (52).

La administración de tensoactivo a través de una sonda orogástrica con mínima invasión de la vía aérea es factible y potencialmente efectivo en los estudios previamente citados, pero merece más investigación de ensayos clínicos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Hospital de la Mujer de Puebla es un centro de referencia del estado para la atención de mujeres embarazadas de alto riesgo, por tal motivo el índice de nacimientos es de aproximadamente 5400 nacimientos por año, siendo hasta en un 19.9% de nacimientos prematuros, que tienen la necesidad de recibir factor surfactante pulmonar, como terapia inicial y principal para el manejo del SDR o antes llamada enfermedad de membrana hialina.

Las técnicas más empleadas para la administración de surfactante pulmonar es a través de intubación laríngea inmediata y técnica INSURE, ambas al ser métodos invasivos de la vía aérea y repercutir en la respiración espontánea del neonato han resultado en la presencia de complicaciones tanto mediatas como inmediatas en la evolución del recién nacido, reportándose ya en estudios clínicos daños locales a nivel pulmonar y sistémicos. La lesión pulmonar inicia a través de daño conocido como barotrauma; la lesión al daño epitelial se continúa con cambios patológicos a nivel de parénquima pulmonar. La técnica LISA, es un método de aplicación de surfactante, donde no se requiere intubación endotraqueal, y en la cual el recién nacido mantiene una respiración espontánea, por lo tanto no se produce el daño al epitelio pulmonar por barotrauma.

No se cuenta hasta el momento con estudios en nuestro hospital que comparen el beneficio de dicha técnica con las ya utilizadas. Dados los beneficios reportados hasta ahora en la literatura mundial de la técnica LISA en la sobrevida sin displasia broncopulmonar, menor necesidad de ventilación mecánica y otros beneficios, se plantea comparar la técnica actualmente establecida en el Hospital de la Mujer de Puebla contra la técnica LISA. Surgiendo el siguiente planteamiento del problema:

¿Cuál es la eficacia y seguridad de la técnica LISA en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria en los recién nacidos prematuros, comparada con la técnica convencional INSURE?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la eficacia y seguridad de la aplicación de factor surfactante con la técnica LISA en recién nacidos prematuros con enfermedad de membrana hialina en el Hospital de la Mujer de Puebla.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1: Determinar la permanencia de CPAP nasal durante las primeras 72 horas de vida.
- 2: Analizar la sobrevida sin displasia broncopulmonar.
- 3: Comparar las complicaciones y la sobrevida sin displasia de la técnica LISA contra técnica convencional.
- 4: Determinar la incidencia de Hemorragia intraventricular con la técnica LISA contra la técnica convencional.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, ambilectivo, comparativo y transversal, el cual se analizaron expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Recién Nacido Prematuro menores de 34 semanas de gestación con SDR a los cuales se les aplicó factor surfactante con técnica convencional INSURE (grupo control) del 1 de enero al 31 diciembre del 2016, y se empleó de manera prospectiva la aplicación de surfactante con técnica de mínima invasión LISA (grupo de intervención) del 1 de enero al 30 de Junio del 2017 en el Hospital de la Mujer de Puebla, para comparar dichos procedimientos en eficacia y seguridad.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron a RN menores de 34 semanas con desarrollo de SDR, quienes recibieron tratamiento con surfactante. Los datos clínicos que fueron tomados en cuenta para hacer el diagnóstico de SDR fueron; la necesidad de oxígeno suplementario, taquipnea, quejido espiratorio, aleteo nasal, disociación toracoabdominal y retracciones intercostales o por hallazgos radiográficos compatibles (infiltrado reticulonodular difuso bilateral) así como hallazgos gasométrico compatibles con SDR, cualquier dato clínico, radiológico o gasométrico fueron candidatos para recibir tratamiento con surfactante exógeno, ya sea por el procedimiento convencional INSURE o técnica de mínima invasión técnica LISA.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron a recién nacidos mayores a 35 semanas de gestación, y prematuros que ameritaron intubación orotraqueal con ventilación mecánica inmediatamente al nacer. También aquellos que presentaron malformaciones incompatibles con la vida.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Se eliminaron a RN que fallecieron durante las primeras 72 horas de vida.

La seguridad de la técnica fue evaluada mediante la incidencia de Hemorragia intraventricular en los recién nacidos prematuros que recibieron surfactante.

La eficacia de la técnica se evaluó a través de la permanencia en CPAP por un periodo de 72 horas y la sobrevivencia de neonatos sin displasia broncopulmonar.

La recolección de la información se realizó a través de cuestionario que incluyeron variables demográficas como sexo, peso, edad gestacional, APGAR, y comorbilidades maternas asociadas a prematuridad como: infecciones durante el embarazo, ruptura de membranas y uso de corticoesteroides prenatales.

Se obtuvo el consentimiento de los padres mediante el formato de consentimiento informado para la autorización para el paciente menor o mentalmente discapacitado con fundamento en la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012.

Procedimientos para garantizar aspectos éticos en la investigación.

Nuestra investigación emplea la observación, el uso de expediente y protección de la confidencialidad de los datos obtenidos y está basada en la Guidelines for Ethnical Review of epidemiological Studies de 1991, así como en el código de Nuremberg de 1947 que sustentan los principios que rigen los experimentos médicos permitidos. Antes de la administración de surfactante se sometió a un consentimiento informado y autorización por los padres de los pacientes prematuros del hospital de la mujer Puebla.

Procedimientos de la forma de medición de las variables y la aplicación de las maniobras a las unidades del estudio.

- Se realizaron todos los procedimientos bajo firma del consentimiento informado por el tutor del paciente.

- Se solicitó por escrito acceso a los expedientes clínicos a la dirección del Hospital de la Mujer de Puebla, previa aprobación del comité de Ética e Investigación, especificando la confidencialidad de la información obtenida, enfatizando el uso exclusivo de carácter científico para revisión de las variables.
- Se llevó a cabo la recolección de la información de acuerdo al cronograma aprobado por el comité de enseñanza previo conocimiento y en acuerdo con los tutores científicos y metodológicos, realizando de forma programada análisis de los datos captados mediante programa automatizado.

PROCEDIMIENTOS

Los recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de gestación que requirieron apoyo con oxígeno suplementario, datos clínicos de SDR y que además presentaron esfuerzo respiratorio espontáneo favorable, se les estabilizó en sala de parto o de quirófano, posteriormente se transporta al área de la atención del recién nacido, en el cual se colocó en cuna de calor radiante, manteniendo un control adecuado de temperatura (36.5C a 37.2C°), monitorización continua y oximetría de pulso (85%-95%) se mantuvo en euglicemia >47mg/dl y gasometría con ausencia de acidosis metabólica. El tipo de factor surfactante exógeno que se utiliza en el Hospital de la Mujer de Puebla es CUROSURF Chiesi, de origen porcino, (siendo obtenido vía farmacia hospitalaria) el cual se calcula a una dosis de 200 mg/kg para aplicación profiláctica, es decir; dentro de los primeros 30 minutos de vida, y a 100mg/kg cuando se realiza aplicación de rescate ya sea temprano o tardío.

Para llevarse a cabo la aplicación de surfactante se dispone del siguiente material; bolsa-mascarilla autoinflable con bolsa reservorio de oxígeno con línea conectada a fuente de O₂, laringoscopio estándar funcional con pala o cucharilla recta tipo Miller 0 y 00, cánulas endotraqueales sin globo, del número 2.5 fr para

menores de 1000 grs, 3fr para el peso entre 1000 y 2000 grs, y 3.5 fr, para 2000-3000grs, sonda orogástrica del número 5 fr y 8 fr, jeringas estériles de 5 ml, y sistema de CPAP nasal del número 0, 00 y 1.

El factor surfactante es depositado con guantes estériles en la jeringa de 5 ml, según la dosis calculada por peso, y posteriormente se conecta a una sonda orogástrica de 5fr u 8fr, según sea la técnica que se empleó para aplicación.

No se aspiraron secreciones más allá de la orofaringe durante 6 horas posterior a la aplicación de surfactante y se tomó radiografía de control a las 6 horas posterior para valorar la necesidad de una segunda dosis de surfactante.

Durante todo el procedimiento se mantuvieron con monitorización continua, si durante el procedimiento se presentara complicaciones como desaturación importante, apnea, hemorragia pulmonar, neumotórax o paro cardiorrespiratorio, se suspende inmediatamente dicho procedimiento y se prosigue a la reanimación neonatal avanzada.

Se dio seguimiento a la evolución de los pacientes posterior a la aplicación de surfactante, siendo monitorizado las horas transcurridas con CPAP nasal posterior a la aplicación de surfactante, la necesidad de intubación antes de las 72 horas de vida, complicaciones que surgieron tales como la hemorragia intraventricular. También se registraron los días que se utilizó oxígeno suplementario, hasta su destete total del mismo.

TÉCNICA INSURE (GRUPO CONTROL)

Mientras el paciente recibió oxígeno suplementario a flujo libre, se realizó intubación endotraqueal con cánula adecuada para peso y edad gestacional, se fijó cánula a comisura labial con la fórmula descrita $6 + \text{peso}$, para una adecuada colocación, se conecta a bolsa-mascarilla autoinflable con oxígeno necesario para mantener saturación de oxígeno entre 85% -95%, posteriormente se interrumpe la presión positiva para introducir la sonda orogástrica conectada al surfactante,

realizando de 2 a 3 bolos de instilación alternándose con ventilación, al terminar la dosis, se ventiló al paciente por 1 minuto y se procedió a realizar extubación, inmediatamente se colocó CPAP nasal, manteniendo PEEP 4-5 mmH₂O y un FiO₂ necesario para mantener una saturación del 85%-95%.

TECNICA LISA (GRUPO DE INTERVENCIÓN)

Al momento de detectarse datos clínicos de SDR, se colocó CPAP nasal temprano con PEEP DE 4-5 mmH₂O y FiO₂ necesario para mantener una saturación entre 85%-95%, se realizó laringoscopia directa y se introdujo sonda orogástrica del número 8Fr a través de tráquea, no sobrepasando 2 cm de las cuerdas vocales, instilándose en infusión continua el factor surfactante, durante el procedimiento el paciente presentó esfuerzo respiratorio espontaneo adecuado, al terminar la dosis se retiró la sonda orogástrica y se continuó con CPAP nasal previamente colocado.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se procesaron en Excel y en el software SPSS versión 23. Se analizaron variables demográficas, variables numéricas y variables nominales, con estadística paramétrica, reportándose promedios y desviaciones estándar. Para comparación de grupos independientes se utilizó t de Student y para relación de variables nominales Chi-cuadrada, una $p < 0.05$ fue considerada como estadísticamente significativa.

RESULTADOS

En el Hospital de la Mujer de Puebla en el periodo comprendido del 1 de enero del 2016 al 30 de Junio del 2017, se registraron 108 nacimientos prematuros menores de 34 SDG con diagnóstico de SDR confirmado por clínica, radiografía compatible y/o gasometría, tratados con factor surfactante; de este grupo 74 (68.5%) se intubaron e iniciaron VM desde el primer minuto de vida, en 22 RNP (20.3%) se realizó aplicación de surfactante por la técnica convencional INSURE (grupo control), y en 12 RNP (11.1%) se utilizó la técnica de mínima invasión LISA (grupo intervención). Ver diagrama 1.

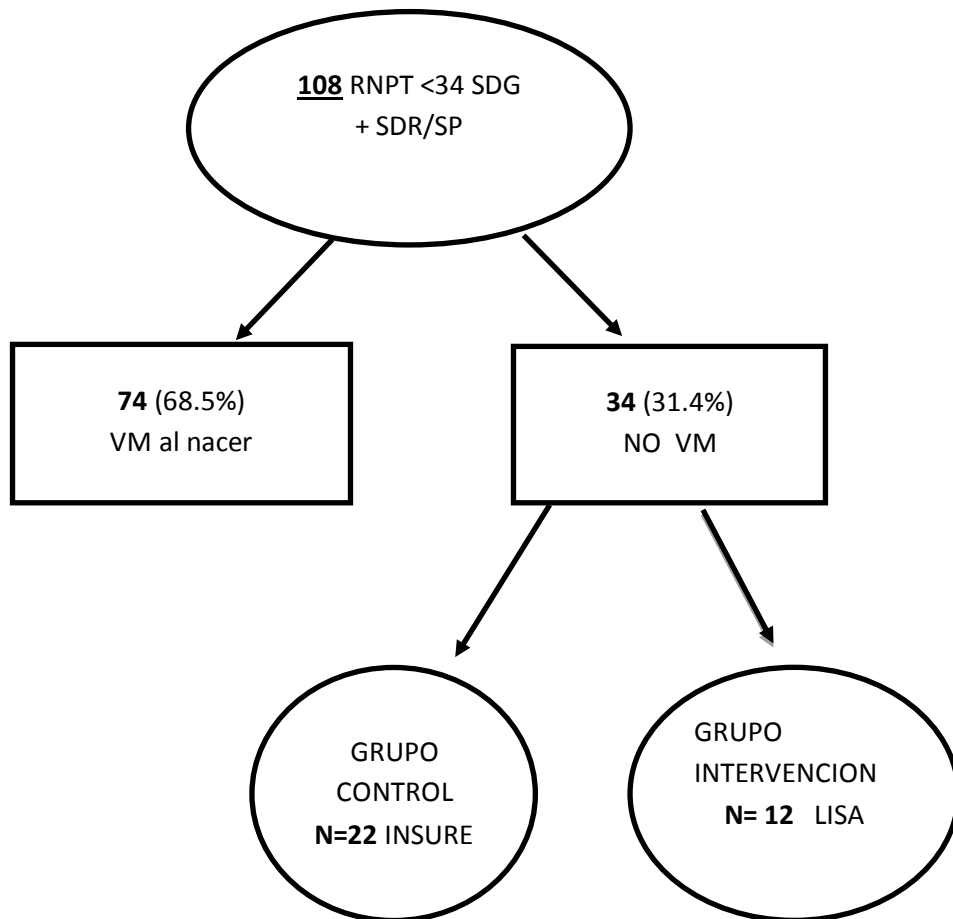


Diagrama 1.- Recién nacidos prematuros menores de 34 semanas, que requirieron tratamiento con surfactante en el periodo comprendido de 1 de enero de 2016 al 30 de junio de 2017. LISA indica el grupo de intervención.

En relación al sexo, de los 34 pacientes, 24 (70.6%) correspondieron al sexo masculino y 10 RNP (29.4%) al sexo femenino, tanto del grupo control como de intervención, predominó sexo masculino 63.6% y 83.3% respectivamente.

En cuanto a las edad gestacional (EG) observamos que en el grupo control la EG fue de 28 a 34 semanas, en tanto que en el grupo de estudio el rango fue de 30 a 34 semanas, En general el promedio de EG para el grupo control y el grupo de estudio fue de 31.6 y de 31.5 respectivamente.

En la variable de peso en promedio para el grupo control y el grupo intervención fue de 1365 y 1303 gramos respectivamente.

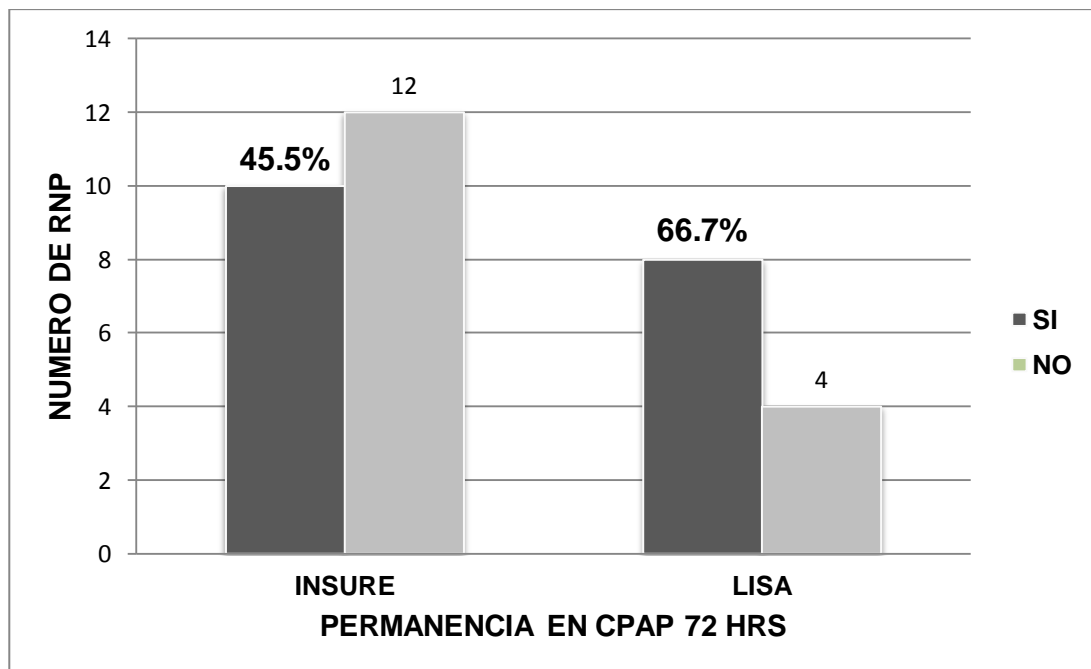
La puntuación de Apgar fue de 8-9 en el 94% de los casos (32 de 34 pacientes), representando por grupo (control e intervención) el 95.4 y 91.7% respectivamente.

En lo que respecta a las comorbilidades maternas asociadas a la prematurez analizadas fueron el uso de esquema de esteroide prenatal, en el cual se observó que el 64.7% de los prematuros tratados en ambos grupos no recibió esquema de esteroide prenatal o al menos no de manera completa. Es decir, solo el 35.3% de las madres con producto prematuro recibió esquema de esteroide completo. El 20.5% de los prematuros se intubaron antes de las 72 horas de vida a pesar de haber recibido esquema completo de madurador pulmonar (7 de 34). La presencia de infecciones perinatales en el 76.5% de los prematuros en estudios (26 de 34), reportándose como las más frecuentes la infección de vías urinarias y cervicovaginitis, dichas variables fueron reportadas en el expediente clínico de la madre por valoración clínica, haciendo notar que no se realizó cultivo confirmatorio en ambos diagnósticos. Y en cuanto a la presencia de RPM se observó que 4 de 10 pacientes presentaron dicho diagnóstico. Ver tabla 1.

| VARIABLES DEMOGRAFICAS | GRUPOS | |
|--|-------------------|------------------------|
| | CONTROL (n=22) | INTERVENCION (n=12) |
| Sexo Masculino (n, %) | 14 (63.6%) | 10 (83.3%) |
| Edad Gestacional (PROMEDIO,SDG) | (31.6) | (31.5) |
| Peso (grs, prom.) | 1365 | 1303 |
| Apgar 8-9 | 21 (95.4%) | 11 (91.7%) |
| COMORBILIDADES MATERNAS | | |
| Corticoides Prenatales (%) | | |
| SI | 8 (36.4%) | 4 (33.3%) |
| NO | 14 (63.6%) | 8 (66.7%) |
| Infecciones Perinatales, CV, IVU (núm., %) | 17 (77.3%) | 9 (75.1%) |
| Ruptura prematura de Membranas (hrs) | 13.9 | 27.8 ($p=0.018$)* |

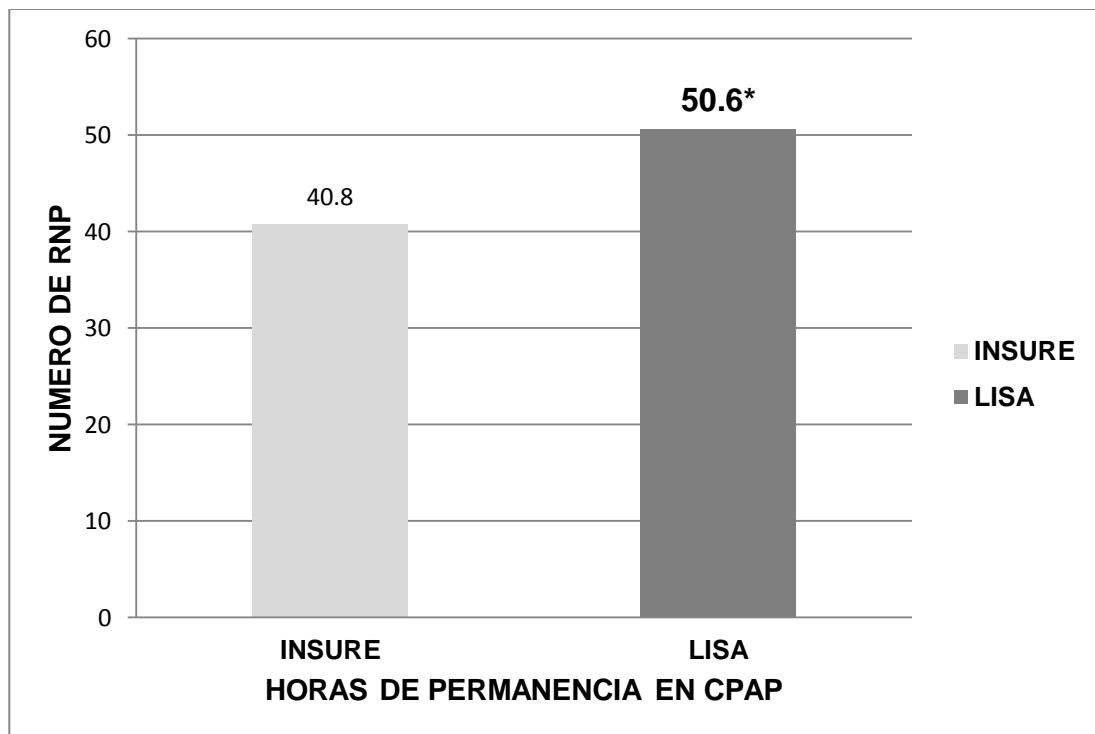
Tabla 1.- Descripción de variables demográficas y comorbilidades maternas asociadas a prematuridad; sexo, EG, peso, Apgar, corticoides prenatales, infecciones perinatales, RMP. Comparando grupo control (INSURE), con la técnica de mínima invasión o grupo intervención (LISA). * prueba t de Student.

En cuanto a la eficacia de la técnica valorada por la permanencia en CPAP por 72 horas, se observó que 10 de 22 pacientes (45.5%) del grupo control cumplió con este requisito y 66.7% de los recién nacidos en el grupo de intervención, al realizar prueba para relación entre variables (Chi cuadrada) no se encontró significancia estadística. Gráfica 1.



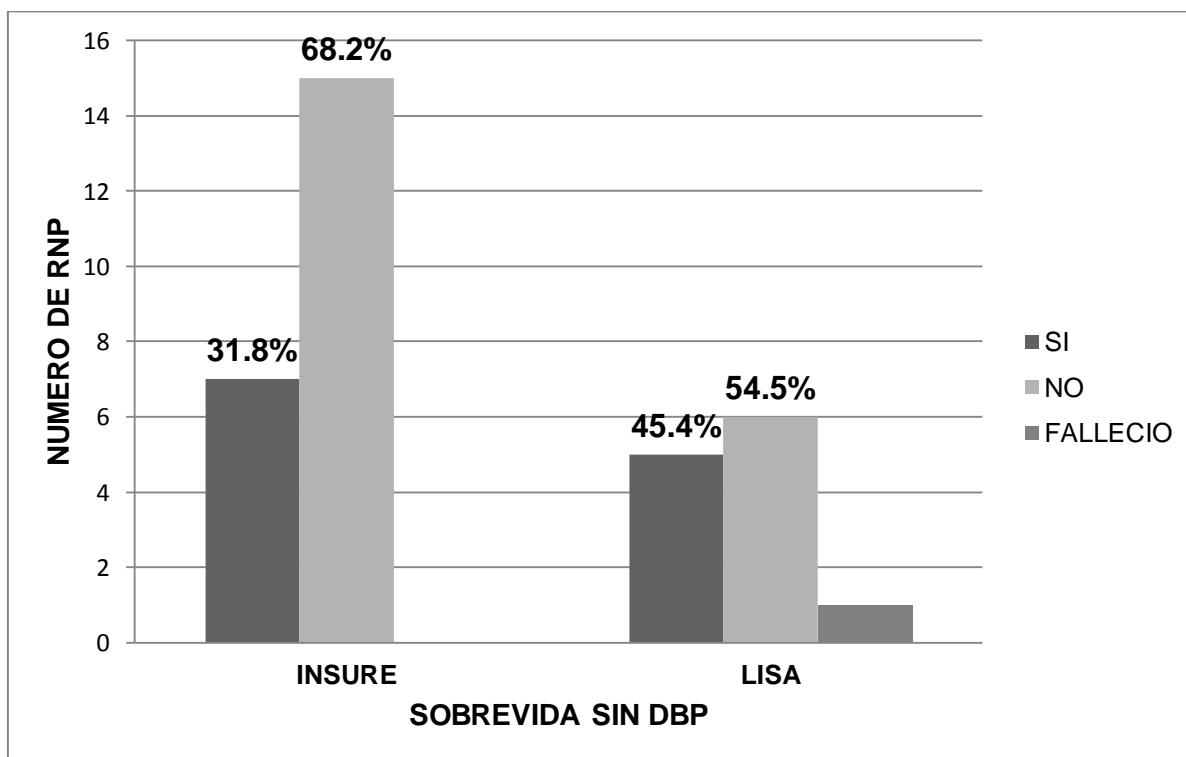
Gráfica 1.- Comparativa de número de pacientes con técnica INSURE vs técnica LISA que permanecieron en CPAP nasal las primeras 72 hrs de vida post-aplicación de surfactante, ($p=0.23$) Chi-cuadrada.

Al analizar el promedio de horas CPAP se observó que en el grupo LISA los recién nacidos permanecieron en promedio 50.6 horas vs 40.8 horas CPAP en el grupo control, al igual al realizar prueba t de Student ($p=0.36$) no hay diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. Gráfica 2.



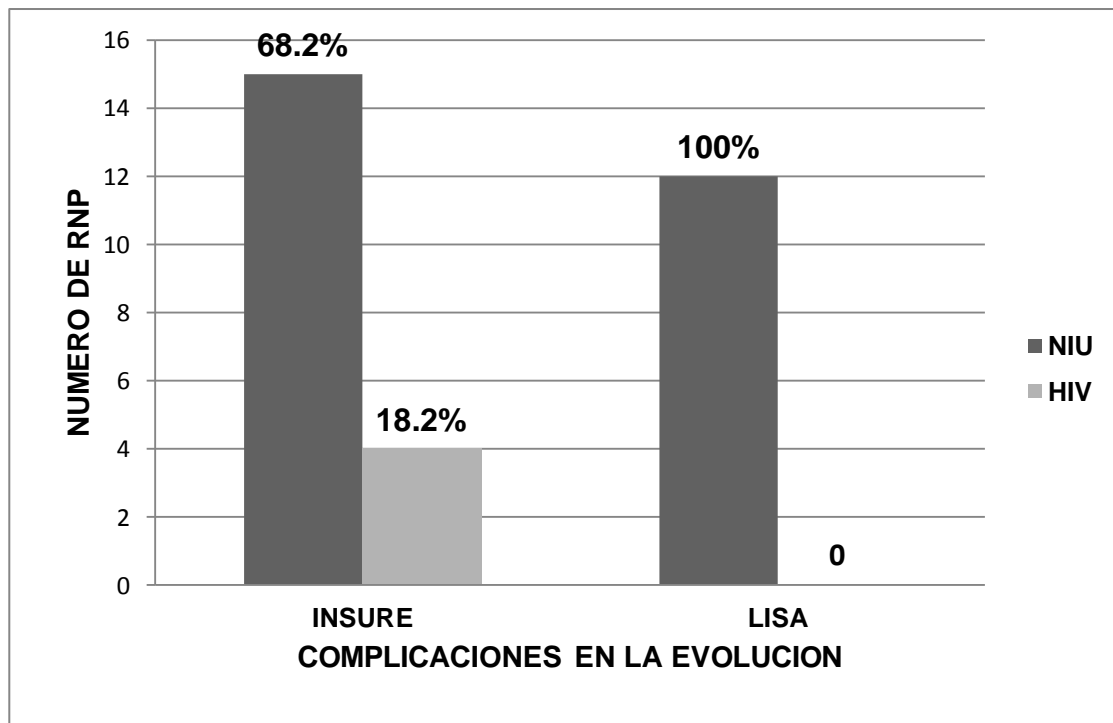
Grafica 2.- Comparativa de promedio de horas que permanecieron con CPAP nasal posterior a la aplicación de factor surfactante entre técnica INSURE vs técnica LISA *($p=0.36$) t de Student.

El análisis de la sobrevida sin displasia broncopulmonar se observó que el grupo control fue de 31.8% vs 45.4% en el grupo LISA, no se encontró significancia al realizar prueba Chi cuadrada ($p= 0.29$). La incidencia de DBP en general fue de 61.8% (21 de 34 pacientes). Un paciente falleció durante el estudio, no cumpliendo con el tiempo para la determinación de DBP. Gráfica 3.



Grafica 2.- Comparativa de porcentajes de sobrevida sin Displasia Broncopulmonar, entre el grupo control INSURE vs grupo intervención LISA ($p=0.29$) Chi-cuadrada. Un paciente del grupo intervención falleció, no cumpliendo con el tiempo para determinación de DBP.

Las Complicaciones de más impacto en la evolución de los pacientes fueron la neumonía intrauterina en un 79.4% de los casos, 15 pacientes grupo control (68.2%) y 12 (100%) en el grupo intervención y la hemorragia intraventricular en 4 RNP del grupo control (18.1%) y 0% en el grupo intervención. Con lo que respecta a la presencia de neumonía intrauterina en el grupo de estudio con el grupo control, existe diferencia estadísticamente significativa al realizar prueba de Chi-cuadrada ($p=0.028$). En la presencia de hemorragia intraventricular no se encontró diferencia significativa ($p=0.11$) entre ambos grupos. Grafica 3.



Grafica 3.- Complicaciones que se presentaron con más frecuencia durante la evolución y estancia intrahospitalaria entre el grupo control INSURE vs grupo intervención LISA *($p=0.028$) Chi-cuadrada, ** ($p=0.11$) Chi-cuadrada

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio realizado en el Hospital de la Mujer de Puebla, para identificar la eficacia y seguridad de la técnica de aplicación de surfactante con mínima invasión, específicamente la técnica LISA, la cual fue comparada con la técnica convencional (INSURE) empleada actualmente en nuestro hospital.

A pesar de registrarse un gran número de nacimientos prematuros en el Hospital de la Mujer de Puebla, aún predomina y la intubación inmediata seguida de ventilación mecánica, lo que se traduce en mayor incidencia de complicaciones en este grupo especial de pacientes, como retinopatía del prematuro, displasia broncopulmonar entre otras.

El sexo masculino sigue siendo el más afectado en el síndrome de dificultad respiratoria, como se plasma en la literatura sobre esta enfermedad. La edad gestacional en nuestros grupos de estudio se encuentran entre 30 y 32 semanas de gestación, el cual nos refleja en comparación con estudios mundiales, deberíamos presentar una mejor sobrevida sin displasia broncopulmonar, ya que en comparación con centros neonatales de primer mundo, dicha técnica de mínima invasión, son aplicadas a prematuros extremos entre 23-26.6 semanas de gestación. En nuestro hospital los prematuros extremos entre 26 y 28 semanas de gestación, son manejados con intubación orotraqueal y VM inmediata, al momento de su nacimiento, el cual nos traduce a una nula sobrevida sin displasia broncopulmonar, mayor estancia intrahospitalaria, así como complicaciones que se agregan durante dicha estancia, en este grupo de edad.

El puntaje de Apgar que se obtuvo durante la reanimación de los pacientes en estudio el cual fue de 8-9, indica que cumplen el criterio de una adecuada respiración espontánea, ya que es fundamental para el éxito de la técnica de mínima invasión LISA.

Se analizaron factores maternos que influyeron directamente en la evolución de la dificultad respiratoria en los prematuros, tales como la terapia con corticoides prenatales, la presencia de infecciones activas durante el embarazo y la presencia de ruptura prematura de membranas.

En nuestro estudio se demuestra que no hubo una cobertura adecuada de tratamiento con corticoides prenatales, en un 65% de dichas pacientes no recibieron un esquema completo o no se cuenta con un periodo de latencia para el adecuado efecto de madurador pulmonar. Un factor importante son las infecciones no detectadas oportunamente y por lo tanto no controladas durante el periodo prenatal, tales como la infección de vías urinarias, cervicovaginitis activas y las corioamnionitis, a pesar de que no se cuenta con urocultivo y/o cultivos cervicovaginales registrados en el expediente, dichos datos se tomaron de la historia clínica, sintomatología materna e interrogatorio directo, el resultado es de mucha importancia ya que el 76.5% de todas las madres de nuestro estudio, presentaron infección de vías urinarias y/o cervicovaginitis, activas al momento del nacimiento, aunado con la presencia de ruptura prematura de membranas, donde 4 de cada 10 pacientes la presentaron. En el grupo intervención las horas que transcurrieron con ruptura prematura de membranas fue significativamente mayor que el grupo control, incrementando la posibilidad de presentarse NIU en los recién nacidos prematuros.

El estudio demostró que son más los pacientes con técnica LISA que permanecieron con CPAP nasal las primeras 72 horas de vida, también que tienen mayor promedio de horas de permanencia, en comparación con INSURE, aunque estadísticamente no se encontró diferencia entre ambos grupos, comparamos nuestros resultados con el estudio multicéntrico de Kribs y cols., 2010 donde encontraron una diferencia significativa en la permanencia de CPAP en las primeras 72 hrs de vida (48), Kanmaz y cols., 2013 encontró mismo resultado en su estudio aleatorizado en 100 neonatos (50). Dargaville 2013, en neonatos de 25-28 SDG, encontró menor necesidad de intubación en las primeras 72 hrs de vida en comparación con técnica convencional (51). Aunque en nuestro

estudio no se encontró diferencia estadísticamente significativa, debemos tomar en cuenta que el número de muestra de nuestros grupos son pequeños, por lo cual no se puede decir que no exista dicha relación, por lo tanto se sugiere continuar con un estudio que abarque un periodo de tiempo mayor para obtener el número de muestra suficiente para cada grupo, para obtener una mejor confiabilidad estadística. Haciendo comparativa con los estudios citados, son estudios realizados con un gran número de pacientes.

La sobrevida sin DBP fue mayor el grupo de mínima invasión LISA (45.5%) comparada con técnica convencional (31.8%), si bien no hubo diferencia significativa esto puede ser debido al tamaño de la muestra que es menor a 30 en cada grupo, lo cual no descarta dicha relación entre variables o significancia estadísticamente hablando, otro motivo es el trabajar con intervalos de confianza mayores al 95%. Por otro lado es alarmante reportar una incidencia de DBP en el 68.2% y del 54.5% en el grupo control y en el grupo intervención respectivamente, en RNP entre las 30 y 32 SDG, contrario a lo reportado a la literatura donde la incidencia de DBP en este grupo de edad es menor al 30%. Si bien se han reportado factores ya conocidos como el mal control de líquidos (sobrecarga), persistencia de PCA e infecciones perinatales, solo la presencia de corioamnionitis por *Ureaplasma urealyticum* ha establecido una relación directa con el desarrollo de DBP. En cuyo caso y dada la frecuencia de complicaciones infecciosas durante el embarazo, estaríamos obligados a realizar cultivos de orina, de secreciones cervicovaginales y placentarios para identificar agentes infecciosos específicos y dar tratamientos igualmente específicos. En los estudios descritos por Kribs y cols., 2010, donde estudiaron a 319 recién nacidos con la técnica mínimamente invasiva, se reportó una disminución significativa en la incidencia de DBP en con la técnica LISA vs convencional (48). Al igual que, Kanmaz y cols., 2013 una menor tasa de DBP (50). De igual manera se requiere de un grupo mayor de pacientes, para comparar y decir con un grado de confianza mayor al 95% que tal relación existe en estudios futuros en este hospital con dichas técnicas.

Un dato de mucha relevancia para el estudio, es la presencia de complicaciones a lo largo de la evolución y estancia intrahospitalaria, como lo fue la presencia de neumonía intrauterina, cerca del 80% de los pacientes en estudio la presentaron, si bien los RNP tratados con técnica LISA permanecieron más tiempo en CPAP, también fue el grupo que más intubaciones requirió posterior a las 72 horas de vida y la causa sin temor a equivocarnos fue la neumonía intrauterina que se presentó en el 100% de los RNP en el grupo LISA, esto también relacionado con el promedio de horas de RPM que fue de 27.8 en este grupo, encontrando diferencia significativa en comparación con el grupo control, este hallazgo se puede correlacionar con la presencia de infecciones prenatales registradas. Esto refleja que las pacientes que son tratadas en nuestro hospital, no llevan un adecuado control prenatal, no se tratan las infecciones perinatales, lo que traduce en mayor índice de nacimientos de prematuros, no se presenta la enfermedad de membrana hialina pura, la gran mayoría como se mencionó hasta el 80%, se complica o cursa con neumonía intrauterina, lo que complica la evolución y los resultados del manejo con surfactante.

La seguridad de la técnica, se relacionó con la incidencia de hemorragia intraventricular el cual se presentó en mayor porcentaje en los pacientes tratados con técnica convencional (18.2%), si bien no hay diferencia significativa comparada con la técnica LISA, en términos de frecuencia se reportó más esta complicación en el grupo INSURE, igualmente el tamaño de la muestra pudo no haber revelado dicha relación o significancia entre variables, correlacionando con el estudio realizado en el año 2013, por Klebermass-scheehof y cols., donde estudiaron a 224 prematuros encontrando significativamente menos HIV en grupo de mínima invasión (51).

Este estudio amerita continuidad, debido a que es el primer estudio realizado en el Hospital de la Mujer de Puebla, por lo cual se deja abierta una línea de investigación de suma importancia.

CONCLUSIONES

- La técnica LISA es más segura que la técnica convencional, ya que la hemorragia intraventricular fue más frecuente en el 18.2% de los recién nacidos prematuros del grupo INSURE.
- La sobrevida sin displasia broncopulmonar en la técnica LISA fue de 45.5% comparada con el 31.8% en la técnica INSURE, si bien no hubo diferencia significativa esto puede estar relacionado con el tamaño de la muestra.
- Los recién nacidos prematuros con técnica LISA permanecieron más tiempo en CPAP en comparación con técnica INSURE.
- El 100% de los pacientes en el grupo LISA cursaron con neumonía intrauterina.
- El promedio de horas de ruptura prematura de membranas fue significativamente mayor en el grupo LISA.
- La complicación más frecuente durante la evolución en ambos grupos fue la neumonía intrauterina.
- Se requiere de una muestra mayor de pacientes para poder establecer relación entre variables.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network: Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993–2012. *JAMA* 2015; 314: 1039–1051.
2. Fuchs H, Lindner W, Leiprecht A, Mendler MR, Hummler HD. Predictors of early nasal CPAP failure and effects of various intubation criteria on the rate of mechanical ventilation in preterm infants of <29 weeks gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(5):F343-F347
3. Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, et al; Vermont Oxford Network DRM Study Group. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics.* 2011;128(5):e1069-e1076.
4. Tapia JL, Urzua S, Bancalari A, et al; South American Neocosur Network. Randomized trial of early bubble continuous positive airway pressure for very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2012;161 (1):75-80.e1.22402568
5. Dargaville PA, Aiyappan A, De Paoli AG, et al. Minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants on continuous positive airway pressure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(2):F122- F126.
6. Kribs A, Härtel C, Kattner E, et al. Surfactant without intubation in preterm infants with respiratory distress: first multi-center data. *Klin Padiatr.* 2010;222(1):13-17.
7. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371(9606):75–84.
8. Bennet P. preterm labors. In: Edmonds DK, Dewhurst J, editors. *Dewhurst's textbook of obstetrics & gynaecology.* 7th ed. Malden, Mass: Blackwell Pub; 2007. p.177–8.
9. Whitsett JA, Pryhuber GS, Rice WR, Warner BB, Wert SE. Acute respiratory disorders. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, editors. *Neonatology:*

- Pathophysiology and Management of the Newborn. 4th ed. Philadelphia, PA: JBLippincott Company; 1994. p.429–52.
10. Shirazi H, Riaz S, Mahmood RA. Morbidity and Mortality Pattern of Newly Born Babies in a Teaching Hospital. *J Rawal Med Coll* 2015;19(3):204–8.
 11. Schwartz RM, Luby AM, Scanlon JW, Kellog RJ. Effect of surfactants on morbidity, mortality and resource use in new-born infants weighing 500 to 1500g. *New Eng J Med* 2009;330(21):1476–80.
 12. Schürch, S., Goerke, J. & Clements, J. A. Direct determination of surface tension in the lung. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73, 4698–702(1976).
 13. Goerke, J. Pulmonary surfactant: functions and molecular composition. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Basis Dis.* 1408, 79–89 (1998).
 14. E. Lopez-Rodriguez, J. Pérez-Gil, Structure-function relationships in pulmonary surfactant membranes: from biophysics to therapy, *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* 1838 (2014) 1568–1585.
 15. A. Akella, S.B. Deshpande, Pulmonary surfactants and their role in pathophysiology of lung disorders, *Indian J. Exp. Biol.* 51 (2013) 5–22.
 16. R.K. Harishchandra, M. Saleem, H.-J. Galla, Nanoparticle interaction with model lung surfactant monolayers, *J. R. Soc. Interface* 7 (Suppl. 1) (2010) S15–S26.
 17. E. Parra, J. Pérez-Gil, Composition, structure and mechanical properties define performance of pulmonary surfactant membranes and films, *Chem. Phys. Lipids* 185(2015) 153–175.
 18. Y.Y. Zuo, R.A.W. Veldhuizen, A.W. Neumann, N.O. Petersen, F. Possmayer, Current perspectives in pulmonary surfactant - Inhibition, enhancement and evaluation, *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* 1778 (2008) 1947–1977.
 19. T.C. Yang, M. McDonald, M.R. Morrow, V. Booth, The effect of a C-terminal peptide of surfactant protein B (SP-B) on oriented lipid bilayers, characterized by solid-state ^2H - and ^{31}P -NMR, *Biophys. J.* 96 (2009) 3762–3771.

20. A. Kramer, A. Wintergalen, M. Sieber, H.J. Galla, M. Amrein, R. Guckenberger, Distribution of the surfactant-associated protein C within a lung surfactant model film investigated by near-field optical microscopy, *Biophys. J.* 78 (2000) 458–465.
21. L.A. Creuwels, L.M. van Golde, H.P. Haagsman, The pulmonary surfactant system: biochemical and clinical aspects, *Lung* 175 (1997) 1–39.
22. A.G. Serrano, J. Pérez-Gil, Protein-lipid interactions and surface activity in the pulmonary surfactant system, *Chem. Phys. Lipids* 141 (2006) 105–118.
23. L. Gómez-Gil, J. Pérez-Gil, E. Goormaghtigh, Cholesterol modulates the exposure and orientation of pulmonary surfactant protein SP-C in model surfactant membranes, *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* 1788 (2009) 1907–1915
24. Halliday HL. Surfactants: past, present and future. *J Perinatol* 2008; 28 (Suppl 1):S47-56
25. Chu J, Clements JA, Cotton EK, Klus MH, Sweet AY, Tooley WH, et al, Neonatal pulmonary ischemia: I, Clinical and physiological studies. *Pediatrics* 1967;40(4-Suppl):709-82
26. Obladen M. history of surfactant up to 1980. *Boil Neonate* 2005; 87 (4):308-16.
27. Fernandes CJ, Horst DA, O'Donovan DJ, Nasopharyngeal surfactant administration to prevent neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinatol* 2005; 25(5):361-2
28. Dargaville PA, Aiyappan A, Cornelius a, Williams C, De Paoli AG, Preliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2011;96(4):F243-8
29. Liggins GC. Premature delivery of fetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol* 1969; 45(4):515-23
30. J. Chun, S. Sung et al, Prophylactic versus early rescue surfactant treatment in preterm infants born at less than 30 weeks gestation or with birth weight less than or equal 1250 grams. *Med Sci* 2017;32:1288-1294.

31. Gregory GA, Ketterman JA, Phibbbs RH, Tooley WH, Hamilton WK. treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med* 1971; 284(24):1333-40.
32. Henderson-Smart DJ, Wilkinson A, Raynes-Greenow CH. Mechanical ventilation for newborn infants with respiratory failure due to pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4):CD002770.
33. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB; COIN Trial Investigators, Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* 2008;358(7):700-8.
34. DiBlasi RM, Neonatal non invasive ventilation techniques: do we really need to intubate? *Respir Care* 2011;56(9):1273-94
35. Gopel W, Kribs A, Ziegler A, Laux R, Hoehn T, Wieg C, et al; German Neonatal Network. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomized, controlled trial. *Lancet* 2011;378(9803):1627-34
36. Aly H, Massaro AN, Patel K, El-Mohandes AA. Is it safer to intubate premature infants in the delivery room? *Pediatrics* 2005; 115(6):1600-5.
37. Kribs A. Is it safer to intubate premature infants in the delivery room? *Pediatrics* 2006; 117(5):1858-9.
38. Jorch G, Hartl H, Roth B, et al. Surfactant aerosol treatment of respiratory distress syndrome in spontaneously breathing premature infants. *Pediatr Pulmonol.* 1997;24(3):222-224.
39. Arro MP-BL, Albertsen P, Bode S, Greisen G, Jonsbo F. Inhalation of aerosolized surfactant (Exosurf) to neonates treated with nasal continuous positive airway pressure. *Prenat Neonatal Med.* 1998;3:346-352.
40. Berggren E, Liljedahl M, Winblad B, et al. Pilot study of nebulized surfactant therapy for neonatal respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr.* 2000;89(4):460-464.
41. Minocchieri S, Berry CA, Pillow J. Nebulized surfactant for treatment of respiratory distress in the first hours of life: the CureNeb study. Abstract

- presented at: Annual Meeting of the Pediatric Academic Society; May 6, 2013; Washington, DC. Session 3500.
42. Trevisanuto D, Grazzina N, Ferrarese P, Micaglio M, Verghese C, Zanardo V. Laryngeal mask airway used as a delivery conduit for the administration of surfactant to preterm infants with respiratory distress syndrome. *Biol Neonate*. 2005;87(4):217-220.
 43. Attridge JT, Stewart C, Stukenborg GJ, Kattwinkel J. Administration of rescue surfactant by laryngeal mask airway: lessons from a pilot trial. *Am J Perinatol*. 2013;30(3):201-206.
 44. Ten Centre Study Group. Ten Centre Trial of artificial surfactant (artificial lung expanding compound) in very premature babies. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;294(6578):991-996.
 45. Aguar M, Vento M, Dargaville PA, Tratamiento con surfactante minimante invasiva. Una actualización. *Neoreviews* 2014; 15: E275-85
 46. Dargaville PA, Aiyapan A, Cornelio A, et al, Evaluacion preliminar de una nueva tecnica de tratamiento con surfactante minimamente invasiva. *Arco DisChild Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F243-8
 47. Kribs A, Pillekamp F, Hünseler C, Vierzig A, Roth B. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age_27weeks). *PaediatrAnaesth*. 2007;17(4):364-369
 48. Kribs A, Härtel C, Kattner E, et al. Surfactant without intubation in preterm infants with respiratory distress: first multi-center data. *KlinPadiatr*. 2010;222(1):13-17.
 49. Göpel W, Kribs A, Ziegler A, et al; German Neonatal Network. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9803):1627-1634.
 50. Kanmaz HG, Erdeve O, Canpolat FE, Mutlu B, Dilmen U. Surfactant administration via thin catéter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2013;131(2):e502-e509.

51. Klebermass-Schrehof K, Wald M, Schwindt J, et al. Less invasive surfactant administration in extremely preterm infants: impact on mortality and morbidity. *Neonatology*. 2013;103(4):252-258.
52. Dargaville PA, Aiyappan A, De Paoli AG, et al. Minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants on continuous positive airway pressure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(2):F122-F126.