

ESTUDIO ALEATORIZADO Y CONTROLADO ACERCA DE LA ADMINISTRACIÓN DE SURFACTANTE MEDIANTE UNA TÉCNICA MÍNIMAMENTE INVASIVA COMPARADO CON LA TÉCNICA INSURE EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS

Dra María Inés Espelt^a, Dr Javier Meritano^a, Dr Raúl Címbaro Canella^a, Dr Claudio Solana^a

Resumen

Introducción: los recién nacidos prematuros (RNP) presentan frecuentemente síndrome de dificultad respiratoria (SDR) por deficiencia de surfactante. Este estudio comparó los resultados obtenidos mediante el empleo de una técnica de administración de surfactante mínimamente invasiva (LISA modificada) en comparación con el tratamiento convencional (INSURE-intubación, administración de surfactante y extubación precoz).

Objetivo: comparar evolución respiratoria al emplear cada técnica.

Población y métodos: durante el período de julio de 2015 a diciembre de 2017 se realizó en el Hospital Materno Infantil Ramón Sardá un estudio aleatorizado y controlado en RNP de 26 0/7 a 33 6/7 semanas de edad gestacional (EG) al nacer con SDR que requirieron la utilización de surfactante, asignándose en forma aleatoria la forma de administración (LISA modificada o INSURE). Se compararon las variables demográficas y la evolución clínica en ambos grupos.

Resultados: de los 244 pacientes nacidos vivos con una EG entre 260/7 y 336/7 en el período mencionado, 58 cumplieron con los criterios de inclusión y 31 de ellos recibió surfactante mediante técnica de LISA modificada mientras 27 mediante procedimiento INSURE. Ambos grupos fueron similares en cuanto a sus características demográficas y no se encontraron diferencias en los principales resultados evaluados: días de asistencia respiratoria mecánica (ARM), días de oxigenoterapia o desarrollo de displasia broncopulmonar (DBP).

Conclusión: este estudio permite demostrar que ambas técnicas de administración de surfactante presentaron resultados similares, sin resultados negativos ni efectos adversos que contraindiquen el empleo de la técnica mínimamente invasiva.

Palabras clave: surfactante pulmonar, recién nacidos, síndrome de dificultad respiratoria neonatal, INSURE, LISA.

Abstract:

Background: most preterm infants suffer respiratory distress syndrome (SDR) because of surfactant deficiency. We compared results obtained using a minimally invasive surfactant therapy (modified LISA) vs. conventional treatment (INSURE- intubation, surfactant administration and extubation).

Objective: the aim of this study was to compare SDR evolution using both techniques.

Methods: a randomized, controlled trial was conducted in neonates born at 26^{0/7} a 33^{6/7} weeks gestation with SDR needing surfactant at maternal and child Ramón Sardá Hospital from July 2015 to December 2017. Neonates were randomized to the intervention (modified Lisa) or INSURE. Demographic variables and clinical evolution were compared in both groups.

Results: of 244 infants born at 26^{0/7} a 33^{6/7} in the mentioned period, 58 met the inclusion criteria,

Keywords: pulmonary surfactant, newborn, neonatal respiratory distress syndrome, INSURE, LISA.

^a Unidad de Terapia Intensiva Neonatal, Hospital Materno Infantil Ramón Sardá
Contacto: inespelt@gmail.com

Introducción

Argentina es un país donde el 99% de los 712.220 partos anuales son institucionales, correspondiendo al sub-sector Público el 63%¹. La mortalidad neonatal contribuye a casi los dos tercios de la mortalidad infantil y de aquella, el 70% corresponde a recién nacidos con peso igual o inferior a 1500 gramos al nacer. Múltiples autores concluyen en que la mayor mortalidad es sólo uno de los efectos de la prematuridad, ya que además se asocia a una disminución en la supervivencia a largo plazo y aumento en las comorbilidades^{2,3}.

Los RNP presentan en una alta proporción SDR de gravedad variable inversamente proporcional a su EG, debido a la inmadurez de su aparato respiratorio. El surgimiento de la terapia corticoidea en mujeres embarazadas con amenaza de parto prematuro estimulante de la maduración pulmonar fetal disminuyó la frecuencia y severidad del SDR pero no logró sustituir la necesidad de surfactante exógeno, terapéutico⁴. El modo y el momento óptimo de administración fue variando con los años; desde estrategias de profilaxis inmediata al nacimiento hasta las actuales de tratamiento precoz y rápido destete a CPAP nasal con la finalidad de evitar o reducir el uso y los días de ARM.⁵

Se logró disminuir la mortalidad de los RNP por SDR, pero la mayor sobrevivencia de pacientes de menor edad gestacional trajo aparejado un aumento en la frecuencia de pacientes que desarrollaron DBP.⁶ Actualmente se encuentran en ejecución investigaciones mundiales que intentan abordar los diferentes aspectos causales de dicha patología para combatirla.^{8,9}

La técnica de administración del surfactante es una de ellas.¹⁰⁻¹² A partir del 2011 surgió la técnica de administración mínimamente invasiva de surfactante que inicialmente fue desarrollada por dos grupos de trabajo, el de Dagarville en el Royal Hobart Hospital en Australia¹²⁻¹⁵ (“Minimally Invasive Surfactant Therapeutic” – MIST) y el de Göpel en el departamento de pediatría de la Universidad de Lübeck en Alemania¹⁶⁻¹⁹ (“Less Invasive Surfactant Administration”- LISA). Esta estrategia se encuentra en auge y ha sido incorporada como opción en el nuevo consenso europeo de manejo de SDR 2019²⁰.

Se llevó a cabo este estudio con el objetivo de comparar la evolución clínica, particularmente respiratoria, en RNP al emplear cada técnica. Se comparó el número de días de requerimiento de soporte ventilatorio, oxigenoterapia y desarrollo de displasia broncopulmonar (DBP) en RNP con SDR que recibieron surfactante mediante una técnica mínimamente invasiva (LISA modificada) o con la técnica convencional en nuestra institución (INSURE). Los objetivos secundarios fueron describir las dosis de surfactante administradas y el desarrollo de otras comorbilidades (retinopatía del prematuro- ROP- de cualquier grado, enterocolitis necrotizante- ECN- de cualquier grado, ductus arterioso persistente- DAP-, hemorragia intracraneana- HIC- de cualquier grado y sepsis tardía).

Materiales y métodos

Tipo de estudio y diseño

Ensayo clínico controlado aleatorizado.

Población

Criterios de inclusión: RNP de 26^{0/7} a 33^{6/7} semanas de EG con SDR nacidos en el Hospital Materno Infantil “Ramón Sardá” (HMIRS) que ingresaron a UTIN con requerimiento de ventilación no invasiva por vía nasal (VNI) o CPAP durante el período de julio de 2015 a diciembre de 2017 y cuyos padres hubieran firmado el consentimiento informado.

Criterios de exclusión: RNP con malformaciones congénitas mayores, infecciones congénitas severas (síndrome TORCH), hipoplasia pulmonar severa y APGAR menor de 5 a los 5 minutos.

Criterios de eliminación: rechazo del consentimiento informado, a pesar de una aceptación inicial o dificultad técnica que impida realizar el procedimiento.

Selección y tamaño de la muestra

Debido a que la prevalencia histórica de SDR en recién nacidos prematuros de esta EG en nuestra población alcanza el 70% y la media de ventilación es de 6 días, para un error alfa de 0,05 y una potencia del 80%, se calculó un tamaño muestral de 65 pacientes para cada grupo para lograr una disminución del 50% de los días de ventilación mecánica. Los pacientes fueron asignados al grupo control o de intervención, al azar según aleatorización para mantener una relación 1:1. La misma se realizó en dos estratos de EG: 26^{0/7} a 29^{6/7} y 30^{0/7} a 33^{6/7}.

Procedimiento

Los RNP que cumplieron con los criterios de inclusión, luego del nacimiento y estabilización clínica fueron asignados a cada grupo (LISA modificada o INSURE) según presentaran un requerimiento de FIO₂ mayor a 30% para una saturación en rango (88% - 95%) y radiografía de tórax compatible con enfermedad de membrana hialina. Dicha asignación se efectuó en el momento, mediante comunicación directa con un investigador designado específicamente para llevar a cabo la secuencia de aleatorización según rango de EG correspondiente (asignación balanceada), ajeno a la asistencia del paciente.

La técnica de LISA modificada consistió en la administración de surfactante bovino a 100 mg/kg (1ml = 30 mg) en bolo lento a través de un catéter vascular umbilical unilumen numerado de 5 French (diámetro externo de 1.7 mm y longitud de 38 cm), ubicado en la tráquea del neonato por laringoscopia directa a la profundidad correspondiente al tubo endotraqueal. Dicho procedimiento se efectuó de manera manual, a cargo del médico neonatólogo capacitado previamente en dicho procedimiento. El RNP recibió PEEP a través de la pieza binasal corta (correspondiente según peso) a 1 cm de H₂O más que la inicial (PEEP máxima de 7) y se permitió aumentar la FIO₂, según necesidad con posterior disminución de ambos parámetros a los establecidos previamente. A continuación se instiló el surfactante (100 mg/kg) en bolo lento mientras se aspiró el contenido gástrico con sonda orogástrica previamente colocada y comprobada su ortotopía. Al finalizar, se retiró el catéter y el paciente continuó en CPAP/VNI.

La técnica convencional (INSURE) consistió en la intubación, administración de surfactante del tipo y a la dosis mencionada anteriormente en alícuotas, mediante la inserción de una sonda de alimentación a través del tubo endotraqueal con la posterior extubación precoz.

No se premedicó a los pacientes con sedación y se evitó la aspiración de secreciones durante las siguientes 6 hs. a partir de la administración de surfactante. Se medicó con xantinas EV a dosis habituales (aminofilina a 5 mg/kg) a todos los pacientes que formaron parte del protocolo desde el ingreso a UTIN.

Se consideró no respondedor al paciente que presentó requerimiento de FIO₂ mayor o igual a 40%, CO₂ mayor o igual a 55 mmHg constatada por gasometría (realizada una hora luego del procedimiento) o presencia de apneas reiteradas. Los pacientes con alguna de las características mencionadas fueron ingresados a ARM y se les administró una segunda dosis de surfactante.

Los datos fueron almacenados en bases de datos y posteriormente analizados por los investigadores principales de manera confidencial. Este estudio fue aprobado por el comité de ética en investigación de HMIRS.

Definición operacional de las variables y categorías

Variable de exposición: técnica de administración de surfactante precoz empleada (LISA modificada o convencional- INSURE-); variable nominal, dicotómica.

Variables independientes (ver TABLA 1):

Neonatales: edad gestacional (EG); variable nominal multicotómica. Sexo y maduración pulmonar fetal (MPF); variables nominales dicotómicas. Peso al nacer (PN); variable numérica continua. Score de APGAR al minuto de vida y al quinto minuto de vida; variables numéricas categóricas.

Maternas: edad materna y controles del embarazo; variables numéricas discreta. Nacionalidad extranjera, patologías maternas (hipertensión gestacional²¹, diabetes

gestacional²², rotura prematura de membranas o RPM²³ y colestasis materna²⁴), embarazo múltiple y líquido amniótico meconial; variables nominales dicotómicas.

Variables dependientes (ver TABLA 2): días de internación, días de requerimiento de ARM, días de requerimiento de ventilación no invasiva (VNI)/ presión continua al final de la espiración (CPAP), días de requerimiento de cánula nasal y días de requerimiento de oxígeno; variables numéricas, discretas. Única dosis de surfactante, respondedor, desarrollo de displasia broncopulmonar (DBP), retinopatía del prematuro (ROP), hemorragia intracerebral (HIC), enterocolitis necrotizante (ECN), sepsis neonatal, ductus arterioso persistente (DAP) y muerte; variables nominales dicotómicas.

Análisis estadístico

Se utilizó test de Student para la comparación de las medias ajustadas a la normalidad y chi cuadrado para la contrastación de variables categóricas. Se calcularon Riesgo Relativo (RR) e intervalo de confianza del 95% y se consideraron significativas las diferencias a nivel de $p < 0,05$. Para el análisis estadístico se utilizó el programa StataMP 13.

Resultados

Nacieron 446 prematuros de 26^{0/7} a 33^{6/7} semanas de EG en el período de junio de 2015 a diciembre de 2017, 241 eran potencialmente elegibles (ver figura 1) y sólo 58 neonatos cumplieron con los criterios de inclusión y no cumplieron con alguno de los criterios de exclusión/eliminación.

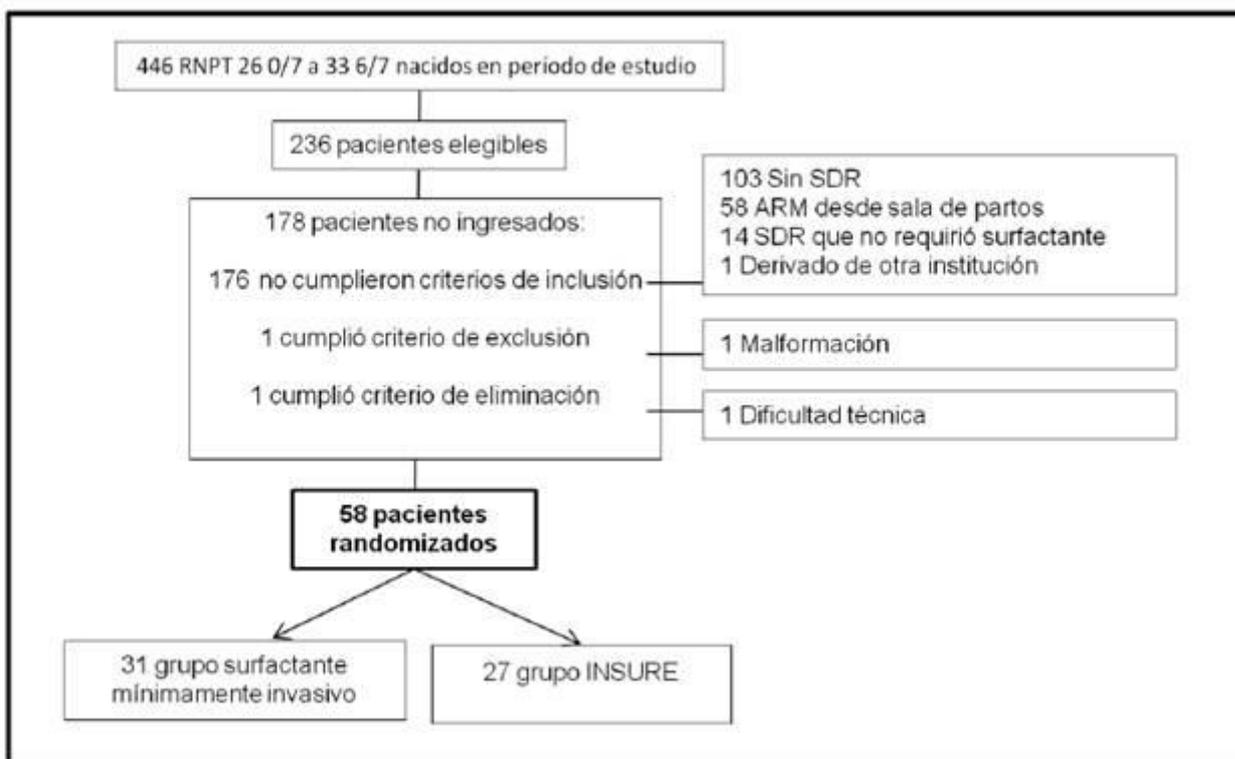


Figura 1

Flujo de pacientes incluidos en el protocolo

Las características generales de la población incorporada se presentan en la Tabla 1, no hubo diferencias entre las principales variables evaluadas en ambos grupos, sólo una mayor frecuencia de colestasis del embarazo en las madres del grupo LISA modificada. Los pacientes que fueron incorporados a este protocolo fueron 58, 31 recibieron surfactante (53,5%) por LISA modificada. Fueron respondedores 20 (64,5%) vs. 12 (44,4%) en el grupo que recibió surfactante por INSURE, con un RR de 1,5 (IC95% 0,9-2,4, $p = 0,13$). El grupo LISA modificada presentó 21 neonatos que recibieron sólo una dosis de surfactante (67,7%) vs. 12 (44,4%) con RR de 1,5 (IC95%

0,9-2,5, $p = 0,07$), y respecto a los días de ARM, 3,8 (DS 8,2) vs. 8,6 (DS 13) ($p = 0,09$), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Fallecieron 2 pacientes en cada grupo. Los resultados respecto a los días de internación fueron de 37,5 (DS 5,3) vs. 40,7 (DS 4,7) ($p = 0,65$), días de VNI de 2,1 (DS 3) vs. 2,4 (DS 5,6) ($p = 0,8$), días de CPAP de 6 (DS 7,3) vs. 4,7 (DS 4,3) ($p = 0,43$), días de cánula nasal (CN) de 2,3 (DS 6,7) vs. 1,9 (DS 4,5) ($p = 0,84$), días de O₂ complementario de 9 (DS 17,5) vs. 10,2 (DS 15,8) ($p = 0,8$) y FIO₂ máxima de 45,3 (DS 23) vs. 55,6 (DS 25,3) ($p = 0,1$), respectivamente en cada grupo, ver [TABLA 2](#).

Sólo en 2 casos (3,4%) no se logró realizar la técnica de LISA modificada debido a dificultades técnicas. No se evidenció apnea, bradicardia u otro efecto adverso en la población estudiada.

Tabla 1. Características de la población estudiada

| | LISA n= 31 | INSURE n= 27 | <i>p</i> |
|--|----------------|-----------------|----------|
| Sexo femenino (n, %) | 14 (45,1) | 8 (29,6) | 0,22 |
| MPF ^I completa (n, %) | 16 (51,6) | 19 (70,4) | 0,14 |
| EG ^{II} en semanas (media, DE) | 29,6 (2,5) | 29,8 (2,2) | 0,67 |
| Peso al nacer (g) (media, DE) | 1517,4 (497,9) | 1395,4 (536,5) | 0,37 |
| APGAR ^{III} al minuto (media, DE) | 7 (1,6) | 7 (1,2) | 0,96 |
| APGAR a los 5 minutos (media, DE) | 8 (1,0) | 8 (0,8) | 0,85 |
| Edad materna (media, DE) | 29 (1,3) | 28 (1,2) | 0,41 |
| Nº de controles (media, DE) | 4 (0,3) | 4 (0,3) | 0,52 |
| Nacionalidad extranjera (n, %) | 8 (25,8) | 10 (37,0) | 0,36 |
| Embarazo múltiple (n, %) | 6 (19,4) | 6 (22,2) | 0,07 |
| Cesárea (n, %) | 23 (74,2) | 24 (88,9) | 0,15 |
| Líquido amniótico meconial (n, %) | 5 (16,1) | 1 (3,7) | 0,12 |
| HTA gestacional ^{IV} (n, %) | 7 (22,5) | 12 (44,4) | 0,08 |
| DBT gestacional ^V (n, %) | 2 (6,5) | 1 (3,7) | 0,64 |
| Colestasis materna (n, %) ²⁴ | 10 (32,3) | 2 (7,4) | 0,02 |
| RPM ^{VI} (n, %) | 3 (9,7) | 2 (7,4) | 0,76 |

Notas:

I. Maduración pulmonar fetal (MPF) completa.

II. Edad gestacional establecida por ecografía precoz, en su defecto, fecha de última menstruación (FUM) confiable.

III. Test de vitalidad del recién nacido.

IV. Hipertensión (HTA) gestacional²¹.

V. Diabetes (DBT) gestacional²².

VI. Ruptura prematura de membranas (RPM) ²³.

Tabla 2. Resultados neonatales de acuerdo al tratamiento instaurado

| | LISA | INSURE | <i>p</i> | RR | IC 95% |
|--|------|--------|----------|----|--------|
|--|------|--------|----------|----|--------|

| | n= 31 | n= 27 | | | |
|--|------------|------------|------|------|-----------|
| Días de internación (media, DE) | 37 (5,30) | 41 (4,70) | 0,65 | - | - |
| Días de ARM (media, DE) | 4 (8,20) | 9 (13) | 0,09 | - | - |
| Días de VNI (media, DE) | 2 (3) | 2 (5,60) | 0,80 | - | - |
| Días de CPAP (media, DE) | 6 (7,30) | 5 (4,30) | 0,43 | - | - |
| Días de cánula nasal (media, DE) | 2 (6,70) | 2 (4,50) | 0,84 | - | - |
| Días de oxígeno complementario (media, DE) | 9 (17,50) | 10 (15,80) | 0,80 | - | - |
| FIO2 máxima requerida (media, DE) | 45 (23) | 56 (25,30) | 0,10 | - | - |
| Respondedor (n, %) | 20 (64,50) | 12 (44,44) | 0,13 | 1,50 | 0,90-2,40 |
| Dosis única de surfactante (n, %) | 21 (67,74) | 12 (44,44) | 0,07 | 1,50 | 0,90-2,50 |
| Muerte (n, %) | 2 (6,45) | 2 (7,41) | 0,90 | 0,87 | 0,10-5,80 |
| ROP ^I (n, %) | 3 (9,68) | 2 (7,41) | 0,76 | 1,30 | 0,20-7,20 |
| HIC ^{II} (n, %) | 2 (6,45) | 4 (14,81) | 0,29 | 0,43 | 0,09-2,20 |
| ECN ^{III} (n, %) | 1 (3,22) | 4 (14,81) | 0,10 | 0,22 | 0,03-1,80 |
| DAP ^{IV} (n, %) | 7 (22,58) | 11 (40,74) | 0,14 | 0,56 | 0,30-1,20 |
| DBP ^V (n, %) | 4 (12,90) | 7 (25,92) | 0,20 | 0,50 | 0,20-1,50 |
| Sepsis (n, %) | 4 (12,90) | 7 (25,92) | 0,20 | 0,50 | 0,20-1,50 |

Notas:

- I. Retinopatía del prematuro (ROP).
- II. Hemorragia intracerebral (HIC).
- III. Enterocolitis necrotizante (ECN).
- IV. Ductus arterioso persistente (DAP).
- V. Displasia broncopulmonar (DBP).

Elaboración propia

Discusión

La técnica de LISA modificada es una nueva opción a la hora de administrar surfactante, este protocolo es uno de los primeros en evaluarla en América Latina mediante un ensayo clínico. Se denominó de este modo, debido a que presenta características particulares que la diferencian de las ya publicadas (MIST¹⁵, LISA¹⁶ y Take Care²⁵). No se constataron eventos adversos inmediatos a la administración de surfactante a diferencia de lo publicado por Kanmaz y cols.²⁵. Este hecho es destacable ya que la formulación de surfactante empleada para el desarrollo del protocolo requirió el empleo de volúmenes de alrededor de 3 ml, mientras que la mayoría de los estudios realizados a la fecha emplean formulaciones más concentradas (poractant alfa). Se encuentran en desarrollo protocolos que evalúan eficacia de LISA con el empleo de mayores volúmenes de surfactante (ECALMIST²⁶, MISTCPAP²⁷, disponibles en ClinicalTrials.gov). Las características generales de la población incorporada en este estudio son comparables con lo publicado hasta la actualidad, si bien Göphel y cols.¹⁸ abordaron el grupo de prematuros de menor EG para evaluar comorbilidades específicas como el desarrollo de DBP, hallando significancia estadística en dicho resultado¹⁸ lo cual no se evidencia en revisiones sistemáticas.

La evidencia disponible acerca de administración de surfactante mínimamente invasiva, dentro de la que se encuentra la revisión sistemática realizada por Aguirre y cols.²⁸ menciona que en los protocolos multicéntricos^{17, 18} en los que se incluyeron pacientes de menor EG, el grupo control no recibió surfactante por INSURE y presentó mayor permanencia en ARM. Sin embargo, nuestro protocolo es similar al de Kanmaz²⁵ y Bao²⁹. Se llevaron a cabo en sólo un centro, sin sedación, con similitud técnica (mismo comparador), EG y peso de la población. Si bien en nuestro caso, el grupo que recibió surfactante por LISA modificada presentó un ligero predominio de pacientes de sexo femenino, se ve compensado por el menor porcentaje de pacientes que recibió MPF completa. Kanmaz y cols.²⁵ incorporó 100 pacientes al grupo LISA vs. mismo número en el de INSURE y arrojó significancia estadística principalmente en el menor número de hs. de ARM, CPAP y desarrollo de DBP. Nuestro estudio también mostró en el grupo al que se realizó LISA modificada, una tendencia a la reducción en los días de requerimiento de ARM y a diferencia del mencionado, obtuvo un menor porcentaje de pacientes que requirieron una segunda dosis de surfactante.

Algunos de los protocolos lograron demostrar resultados favorables acerca del resultado combinado muerte o DBP, pero aún sin significancia estadística al evaluarse en revisiones sistemáticas^{28,31}. Nuestro estudio presenta una menor incidencia de DBP y otras comorbilidades neonatales aunque sin significancia estadística. E. Márquez Isidro junto a Sánchez Luna et. al llevaron a cabo un estudio similar en su metodología, pero de tipo retrospectivo con resultados comparables. A diferencia de otros, evaluaron neurodesarrollo en los RNP incluidos con resultados similares entre grupos. La evidencia disponible ha sido plasmada en una guía para el empleo de las técnicas mínimamente invasivas realizada por Vento y Dagarville et. al³³ donde se contemplan las bondades mencionadas en nuestro protocolo, debilidades y sugerencias a la hora de incorporar esta nueva metodología a las unidades de cuidados intensivos neonatales.

La debilidad de nuestro estudio es no haber llegado a la n requerida para determinar si existe significancia estadística, aunque la tendencia obtenida es comparable a la de la evidencia actualmente disponible. La implementación de PEEP precoz desde los primeros minutos de vida y durante el traslado a UTIN habría permitido mejorar el reclutamiento alveolar disminuyendo la necesidad posterior de surfactante en la población estudiada.

Se halló en dos casos (3.4%) dificultad para introducir el catéter umbilical en la laringe debido a su excesiva longitud y flexibilidad, pero a pesar de ello pudo completarse el procedimiento. No se observó en ningún caso, la presencia de apnea o bradicardia a diferencia de lo descrito en otras publicaciones.

La técnica de LISA modificada es factible de realizar con los insumos con los que se cuenta de manera rutinaria en las unidades neonatales (costo-efectividad), aunque requiere entrenamiento. No es requiere mayor número de operadores que los implicados en el empleo de la técnica convencional. Se debe contar con profesionales avezados en la técnica de intubación.

Las principales virtudes de este estudio consisten en demostrar que no se observaron efectos adversos ni complicaciones mediante el empleo de la técnica de LISA modificada. Su empleo podría disminuir el uso de ARM en la población en estudio.

Conclusión

Los resultados de este estudio mostraron una tendencia favorable a disminuir el ingreso de pacientes a ARM y al empleo de múltiples dosis de surfactante con la técnica mínimamente invasiva. La capacitación en dicha técnica es accesible y su empleo es replicable en las unidades de neonatología. Los resultados obtenidos (beneficios y ausencia de efectos adversos) son comparables con la bibliografía internacional, por lo que recomendamos su empleo.

Referencias bibliográficas

1. Ministerio de Salud de la Nación. MSAL – OPS. Regionalización de la Atención Perinatal. 2010. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación, OPS. 2011; 51.

2. Grandi C. Epidemiología de la prematuridad. Factores de riesgo y métodos de detección precoz. Programa de Actualización en Neonatología. 2004; 69-116.
3. Pallás A., Arriaga Redondo M. Nuevos aspectos en torno a la prematuridad. *Evid Pediatr.* 2008; 4:26.
4. Polin Richard A. El pulmón del recién nacido. Ed. Journal 2012; 75 – 104.
5. Aguar M., Vento M., Dargaville P. Invasive Surfactant Therapy: An Update. *NeoReviews.* 2014; 15 (7): 275-287.
6. Bancalari A. Actualización en presentación y patogénesis de la displasia pulmonar. *Rev Chil Pediatr.* 2009; 80(3): 213-224.
7. Jobe A. and Bancalari E. NICHD/NHLBI/ORD Whorkshop Summary – Bronchopulmonary Displasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 1723-1729.
8. Sánchez Luna M. Asistencia respiratoria neonatal, tendencia actual. Neonatal respiratory assistance: current trends. *An Pediatr.* 2009; 70(2): 107–110.
9. Mehta P., Berger J., Bucholz E. and Bhandari V. Factors affecting nasal intermittent positive pressure ventilation failure and impact on bronchopulmonary dysplasia in neonates. *Journal of Perinatology.* 2014; 34: 754–760.
10. Bhandari V. Nasal intermittent positive pressure ventilation in the newborn: review of literature and evidence-based guidelines. *J Perinatol.* 2010; 30: 505–512.
11. Bhandari V. Noninvasive Respiratory Support in the Preterm Infant. *Clin. Perinatol.* 2012; 39(3): 497-511.
12. Dargaville P. Preliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal.* 2011; 96: F243-F248.
13. Dargaville P. Minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants on continuous positive airway pressure. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal.* 2013; 98: F122-F126.
14. Dargaville P., Kamlin C., Soll R., Davis P., et al. The OPTIMIST-A trial: evaluation of minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants 25-28 weeks gestation. *BMC Pediatrics.* 2014; 14: 213.
15. Dargaville P., Ali S., Jackson H., De Paoli A. et al. Impact of Minimally Invasive Surfactant Therapy in Preterm Infants at 29–32 Weeks Gestation. *Neonatology.* 2018; 113: 7-14.
16. Göpel W., Kribs A., Ziegler A., German Neonatal Network, et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet.* 2011; 378: 1627-1634.
17. Kribs A. How best to administer surfactant to VLBW infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2011; 96: F238-F240.
18. Göpel W., Kribs A., Härtel C., German Neonatal Network, et al. Less invasive surfactant administration is associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants. *Acta Paediatr.* 2015; 104 (3): 241-246.
19. Kribs A., Roll C., Göpel W., NINSAPP Trial Investigators, et al. Nonintubated Surfactant Application vs. Conventional, Therapy in Extremely Preterm Infants, A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2015; 169 (8): 723-730.
20. Sweet D., Saugstad O., Vento M., Halliday H., et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update. *Neonatology.* 2019: 436-438.
21. Di Marco I., Basualdo M., Pietrantonio E., Paladino S., et al. Guía de práctica clínica: Estados hipertensivos del embarazo 2010. *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá.* 2011; 30 (1): 70-93.
22. Basualdo M., Di Marco I., Bourlot B., Ramírez M., et al. Guía de Práctica Clínica: Diabetes y embarazo. 2010. *Diabetes Gestacional. Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá.* 2010: 1-23.

23. López D'Amato F., Andina E., Laterra C., Susacasa S., et al. Recomendaciones para el manejo de la rotura prematura de membranas. *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá*. 2006; 4: 172-177.
24. Estiú C., Frailuna M., Dericcoc M., Repetto J., et al. Guía de Práctica Clínica: Colestasis intrahepática gestacional. *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá*. 2012; 31 (3): 125-136.
25. Kanmaz G., Erdeye O., Canpo,at F., Dilmen U., et al. Surfactant Administration via Thin Catheter During Spontaneous Breathing: Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2013; 131 (2): e502-e511.
26. ClinicalTrials.gov [Internet]. Al Ethawi Y.: University of Manitoba (Canadá). 2012 March 6 – Identifier: NCT01553292, Early CPAP And Large Volume Minimally Invasive Surfactant (ECALMIST) in Preterm Infants With RDS (ECALMIST); 2012 March 14 [cited 2018 Dec 20]; [about 28 screens]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01848262?term=ECALMIST&draw=1&rank=1>
27. MISTCPAP ClinicalTrials.gov [Internet]. Su B., Lin H.: China Medical University Children's Hospital (China). 2012 Nov 6 – Identifier: NCT01723683, Minimally Invasive Surfactant Therapy Followed by CPAP (MISTCPAP) in Preterm Infants With RDS (MISTCPAP); 2012 Nov 8 [cited 2018 Dec 20]; [about 11 screens]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01723683?term=mistcpap&draw=1&rank=1>
28. Aldana Aguirre J., Pinto M., Featherstone R., Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2017; 102: F17–F23.
29. Bao Y., Guolian Z., Mingyuan W., Jiajun Z., et al. A pilot study of less invasive surfactant administration in very preterm infants in a Chinese tertiary center. *BMC Pediatrics*. 2015: 15-21.
30. Klebermass Schrehof K., Wald M., Schwindt J., Berger A., et al. Less Invasive Surfactant Administration in Extremely Preterm Infants: Impact on Mortality and Morbidity. *Neonatology*. 2013; 103: 252–258.
31. Niemarck H., Hütten M., Kramer B. Surfactant for Respiratory Distress Syndrome: New Ideas on a Familiar Drug with Innovative Applications. *Neonatology*. 2017; 111: 408–414.
32. Márquez Isidro E., Sánchez Luna M., Ramos Navarro C. Long-term outcomes of preterm infants treated with less invasive surfactant technique (LISA). *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019. 10: 1-6.
33. Vento M., Bohlin K., Herting E., Dagarville P., et al. Surfactant Administration via Thin Catheter: A Practical Guide. *Neonatology*. 2019; 10 (1159): 11-16.