



Programa de Doctorado 3139 en Medicina

Enero 2021

**Administración de Surfactante mediante técnica
mínimamente invasiva en recién nacidos pretérmino:
evaluación de la seguridad y la eficacia.**

Tesis doctoral realizada por Dña. María de Brugada Montaner para
optar al grado de Doctora en Pediatría

Directores:

Dra. Marta Aguar Carrascosa

Dra. Pilar Codoñer Franch

Dr. Máximo Vento Torres

A mi familia, mi centro.

**A Jordi, Daniel, María y Marc,
que son la luz que ilumina mis días.**

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mis padres por creer siempre en mí, por estar a mi lado en cada paso y decisión, gracias por apoyarme y soportarme cuando las fuerzas fallaban. Gracias a mi hermana por ser mi seguidora incondicional, nada me hace sentir más fuerte que ver lo orgullosa que está de mí.

Gracias a Jordi, por su amor incondicional, por animarme cuando pienso que no voy a poder, por ser mi complemento perfecto, mi risa, mi sentido común, y por darme el mayor de los regalos que son nuestros tres enanos.

Gracias a Daniel, Marc y María, mis pequeños enanos, porque son el motor que me mueve, porque me hacen querer ser mejor persona y porque hacen la vida más bonita incluso en esta época oscura que nos ha tocado vivir.

Gracias a Mireia por regalarnos su arte en múltiples momentos de nuestra vida.

Gracias a mis directores, a Marta, por estar ahí, siempre, desde antes incluso de empezar la residencia, por incluirme en su gran sabiduría, por tener infinita paciencia y porque no sólo es ciencia, también es amistad con mayúsculas. A Max, gracias por sembrar la semilla de la

investigación en mí, por confiar en mis posibilidades y apostar por ellas a lo largo de los años. A Pilar, gracias por aceptar ayudarme a mejorar este proyecto, por sus consejos que han hecho de este trabajo algo más completo.

Gracias a mis revisores, Martín, M^aLuz, Segundo, Lola, Gonzalo, porque en este momento difícil han donado parte de su tiempo para mejorar mi granito de arena en cuanto al cuidado de aquellos que son el centro de nuestro trabajo, nuestros pequeños prematuros.

María, pilar básico en el que me apoyo para sobrellevar lo malo y disfrutar lo bueno, gracias por tener siempre un rincón para mí en la “to do list”.

Gracias a Ana por ser mi ejemplo a seguir, por enseñarme medicina y compartir conmigo las luces y sombras del día a día de la vida. Gracias a todos mis compañeros de la unidad de Neonatología porque hemos formado una pequeña gran familia. A las enfermeras que con esfuerzo y dedicación cuidan de nuestros pacientes, de sus familias e incluso de nosotros.

Gracias a Antonio, Anna e Isabel que han recorrido este camino conmigo y han sido apoyo en los momentos de hastío, refuerzo en el largo camino de la burocracia y abrazo en la alegría de ver el final.

Gracias a todas esas familias que confían ciegamente en nosotros y que sea cual sea el desenlace sólo tienen palabras de agradecimiento, su inmensa fe en nuestro trabajo es una fuente de energía que nos mueve hacia la mejora constante.

El secreto de la felicidad no está en hacer siempre lo que se quiere,
sino en querer siempre lo que se hace.

León Tolstói

ÍNDICE

2	ABREVIATURAS	9
3	ÍNDICE DE TABLAS	11
4	ÍNDICE DE FIGURAS	13
5	RESUMEN	15
6	INTRODUCCIÓN.....	20
6.1	HISTORIA DEL SURFACTANTE	26
6.2	EL SISTEMA SURFACTANTE	27
6.2.1	<i>Composición del surfactante</i>	31
6.2.2	<i>Funciones del surfactante</i>	33
6.3	SURFACTANTE Y PREMATURIDAD	36
6.3.1	<i>Tipos de surfactante</i>	38
6.3.2	<i>Surfactante animal VS surfactante sintético</i>	42
6.3.3	<i>Surfactante bovino vs surfactante porcino</i>	43
6.3.4	<i>Pauta de administración</i>	43
6.3.5	<i>Vías de administración</i>	45
7	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	58
7.1	HIPÓTESIS	58
7.2	OBJETIVOS	58
7.2.1	<i>Objetivo principal</i>	58
7.2.2	<i>Objetivos secundarios</i>	59
7.2.3	<i>Definición de variables</i>	60
8	MATERIAL Y MÉTODOS	63
8.1	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	63
8.2	CRITERIOS INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN TÉCNICA INSURE	63
8.3	CRITERIOS INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN TÉCNICA SONSURE	64
8.4	<i>PROTOCLO DE ADMINISTRACIÓN DE SURFACTANTE</i>	65
8.4.1	<i>Protocolo de la técnica INSURE</i>	65
8.4.2	<i>Protocolo de la técnica SONSURE</i>	67
9	ANÁLISIS Y MÉTODOS ESTADÍSTICOS	73
9.1	CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	73
9.2	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	73

10	RESULTADOS	75
10.1	VARIABLE PRINCIPAL	79
10.2	VARIABLES SECUNDARIAS.....	84
10.2.1	<i>Seguridad de la técnica</i>	84
10.2.2	<i>Variables secundarias relacionadas con la morbilidad asociada, días de estancia y necesidad de nueva administración de surfactante</i>	87
10.2.3	<i>Factores de riesgo de intubación en cualquier momento del ingreso</i>	89
10.2.4	<i>Influencia del dispositivo utilizado para el procedimiento SONSURE (ANGIOCATÉTER vs SONDA)</i>	91
10.2.5	<i>Influencia del dispositivo utilizado para el procedimiento SONSURE vs INSURE</i>	100
11	DISCUSIÓN.....	107
11.1	EFICACIA DE LA TÉCNICA	111
11.2	SEGURIDAD DE LA TÉCNICA	114
11.3	ANÁLISIS DE LA INTUBACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL INGRESO	116
11.4	ANÁLISIS DEL DISPOSITIVO UTILIZADO EN LA TÉCNICA SONSURE.....	119
11.5	ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN A DBP	122
11.6	ANÁLISIS CANTIDAD Y NÚMERO DE DOSIS DE SURFACTANTE	123
12	LIMITACIONES.....	127
13	CONCLUSIONES.....	129
14	BIBLIOGRAFÍA	131

1 ABREVIATURAS

CPAP Presión positiva continua en la vía aérea
DAP Ductus arterioso persistente
DBP Displasia broncopulmonar
DPPC Dipalmitoilfosfatidilcolina
ECN Enterocolitis necrotizante
EG Edad gestacional
EMH Enfermedad de membrana hialina
FiO₂ Fracción inspiratoria de oxígeno
HIV Hemorragia intraventricular
IC Intervalo de confianza
IMV Ventilación mandatoria intermitente
INSURE Intubación-administración de surfactante-extubación
IV Intravenosa
LISA Administración menos invasiva de surfactante
MIST Técnica mínimamente invasiva
OR Odds ratio
PCR Proteína C reactiva
PEEP Presión positiva al final de la espiración
PG Fosfatidilglicerol
PIP Presión de pico inspiratorio
POPG Pamlitoyl-2-oleyl-PG
ROP Retinopatía del prematuro
RPM Rotura prematura de membranas

RX Radiografía

SAB Síndrome apneico bradicárdico

SDR Síndrome de distrés respiratorio

SONSURE Administración de surfactante por sonda

TET Tubo endotraqueal

VILI Daño pulmonar inducido por ventilación mecánica

2 ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Fases del desarrollo pulmonar

Tabla 2. Tipos de surfactante

Tabla 3. Clasificación de Goldsmit. Una puntuación superior a 3 es indicación de iniciar ventilación mecánica invasiva.

Tabla 4. Clasificación de ECN según los los criterios de Bell modificados

Tabla 5. Criterios de elección de TET en función de peso y edad gestacional.

Tabla 6. Características basales y factores de riesgo prenatal en los grupos INSURE y SONSURE (Mediana y rango intercuartílico)

Tabla 7. Variables relacionadas con la situación respiratoria y la administración de surfactante.

Tabla 8. Modelo de regresión con potenciales factores de confusión para la intubación en las primeras 72 horas tras la administración de surfactante (INSURE vs SONSURE)

Tabla 9. Variables secundarias en los grupos INSURE-SONSURE.

Tabla 10. Modelo de regresión con potenciales de confusión para la intubación en cualquier momento del ingreso hospitalario (INSURE vs SONSURE).

Tabla 11. Variables demográficas SONDA VS AGIOCATÉTER

Tabla 12. Variables clínicas SONDA VS ANGIOCATÉTER

Tabla 13. Modelo de regresión logística para determinar factores asociados a la intubación precoz en los pacientes del grupo SONSURE (Angiocatéter vs sonda).

Tabla 14. Modelo de regresión logística con posibles factores confusores en cuanto a intubación tardía en los grupos SONDA vs ANGIOCATÉTER

Tabla 15. Variables demográficas INSURE VS angiocatéter

Tabla 16. Variables clínicas INSURE VS angiocatéter

Tabla 17. Modelo de regresión logística con factores asociados a la intubación precoz en el recién nacido pretérmino

Tabla 18. Modelo de regresión logística con factores de riesgo asociados a la intubación tardía.

3 ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fases del desarrollo pulmonar

Figura 2. Factores implicados en el desarrollo de la DBP

Figura 3. Esquema de la superficie de intercambio gaseoso a nivel alveolar, con y sin agente tensioactivo.

Figura 4. Composición del surfactante

Figura 5. Interacción de las moléculas en la interfase gas-líquido

Figura 6. Dispositivos utilizados para la administración del surfactante:

1. TET 2,5mm de doble luz; 2. Sonda de alimentación de 4 Fr; 3. Angiocatéter

Figura 7. Diámetro externo de los diversos dispositivos utilizados para realizar la administración de surfactante. 1. Angiocatéter 1,1 mm; 2. Sonda de 4 Fr 1,35 mm; 3. TET 2,5 mm de doble luz 3,4 mm.

Figura 8. Procedimiento SONSURE con sonda de alimentación

Figura 9. Diagrama de flujo de la población reclutada

Figura 10. Porcentaje intubación en las 72 horas tras la administración del surfactante según la edad gestacional (en el eje Y izquierdo se observa la n de cada grupo, el eje derecho representa el % de pacientes intubados)

Figura 11. Variables introducidas en el modelo de regresión de fracaso de la administración de surfactant

Figura 12. Porcentaje de eventos adversos durante la administración de surfactante

Figura 13. Variables introducidas en el modelo de regresión que determina los factores de riesgo de intubación tras 72 horas de la administración de surfactante

Figura 14. Variables introducidas en el modelo de regresión logística

Figura 15. Variables introducidas en el modelo de regresión logística

Figura 16. Variables introducidas en el modelo de regresión logística

Figura 17. Variables introducidas en el modelo de regresión logística

4 RESUMEN

El surfactante es una sustancia tensoactiva necesaria para el establecimiento de una capacidad residual funcional que facilite el adecuado intercambio gaseoso entre los alveolos y los capilares pulmonares.

El sistema surfactante pulmonar en humanos madura entre las semanas de gestación 29 y 32, siendo uno de los últimos sistemas en desarrollarse durante la vida intrauterina. Los neumocitos tipo II, encargados de su producción, secreción, recaptación y resíntesis, aparecen entre las semanas 20 y 24, pero no es hasta la semana 30 cuando el surfactante comienza a ser secretado.

Los recién nacidos pretérmino presentan déficit de surfactante, lo que causa un síndrome de distrés respiratorio, clásicamente conocido como enfermedad de membrana hialina (EMH), que cursa con dificultad respiratoria al nacimiento y habitualmente necesidad de soporte ventilatorio evolucionando en ocasiones a displasia broncopulmonar (DBP).

La terapia con surfactante forma parte de la práctica habitual en el manejo del distrés respiratorio en el recién nacido pretérmino y es una de las pocas terapias en Neonatología que ha demostrado disminuir la mortalidad global. Desde que en 1972 Enhorning y Robertson

demonstraran que la administración de surfactante en conejos prematuros normalizaba la función y la histología pulmonar, han surgido numerosas líneas de investigación alrededor de dicha terapia. El número de dosis adecuadas, la cantidad a administrar, el momento idóneo para su administración, el tipo de surfactante y su forma de administración son algunas de ellas.

La administración de surfactante se realiza mediante su instilación en la vía respiratoria, a nivel traqueal, permitiendo, de esta forma, una distribución más homogénea a nivel pulmonar. La forma de administración ha sido tradicionalmente mediante intubación endotraqueal, procedimiento que no está exento de riesgos. Así, se han descrito efectos adversos como lesión directa de la vía aérea, dolor, hipotensión, desaturación o bradicardia durante el mismo. Por otra parte, la aplicación de soporte ventilatorio con presión positiva intermitente sobre un pulmón inmaduro puede iniciar el daño pulmonar, sobre todo cuando, gracias a la acción del surfactante, mejora la distensibilidad pulmonar.

Con el fin de minimizar el tiempo de intubación y ventilación mecánica se diseñó la estrategia INSURE, que consiste en intubar, administrar el surfactante y a continuación extubar inmediatamente al paciente, minimizando así la posible exposición a la ventilación mecánica y sus consecuencias, pero aun así no es una técnica exenta de

riesgos.

Es por ello por lo que en los últimos años se han investigado nuevas técnicas de administración de surfactante menos invasivas. El objetivo de estas nuevas técnicas es minimizar los efectos de la intubación traqueal y con ello el daño o los efectos adversos que pueden derivarse de la misma, así como evitar la aplicación de la ventilación mecánica. Para ello se realiza la administración de surfactante con un catéter fino colocado intratraquealmente mientras el paciente continúa siendo soportado mediante ventilación no invasiva. En los años 90 se publicaron, de forma anecdótica, los primeros casos en los que se había administrado surfactante mediante sonda a niños conectados a presión positiva continua en la vía aérea (CPAP). Posteriormente, en esta última década, especialmente en el norte de Europa, se han publicado ensayos clínicos en los que se ha administrado surfactante mediante diversas técnicas mínimamente invasivas que se han denominado MIST (minimal invasive surfactant administration), o LISA (less invasive surfactant administration). Estos estudios han concluido que la técnica, en todas sus variantes, es segura y eficaz, disminuyendo la necesidad de ventilación mecánica comparado con la aproximación clásica de intubación y conexión a ventilación mecánica para la administración de surfactante. Sin embargo, existe mucha menos evidencia de la comparación de las técnicas INSURE y SONSURE.

En nuestra unidad comenzó a utilizarse la técnica INSURE en los recién nacidos desde 2009. En 2011, basándonos en datos publicados en la literatura, se sustituyó la técnica INSURE por la técnica SONSURE en el mismo tipo de pacientes.

La hipótesis del presente trabajo es que la administración de surfactante mediante SONSURE es igualmente efectiva y al mismo tiempo segura, que la técnica INSURE, clásicamente empleada, pudiéndose disminuir los efectos deletéreos de la intubación del paciente evitando de esta forma cualquier forma de ventilación invasiva con presión positiva y los efectos que de ella se derivan.

Para validar nuestra hipótesis se diseñó un estudio de cohortes prospectivo en el que se evaluó la eficacia (en términos de necesidad de intubación y ventilación mecánica) y seguridad (tasa de complicaciones) de los pacientes en los que se ha administrado el surfactante mediante la técnica mínimamente invasiva y se comparó con una cohorte retrospectiva de pacientes a los que se administró el surfactante mediante la técnica INSURE.

Para la variable principal de eficacia de la técnica, se analizó el porcentaje de pacientes que requirieron intubación y ventilación mecánica en las 72h posteriores a la administración de surfactante. Los objetivos secundarios fueron la seguridad de la técnica, la necesidad de

ventilación mecánica en cualquier momento de su ingreso, la duración de la misma, así como de ventilación no invasiva, la duración de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, las dosis de surfactante requeridas y variables clínicas como la incidencia de ductus arterioso persistente (DAP), enterocolitis necrotizante (ECN), DBP, hemorragia intraventricular (HIV) > grado II, la presencia de fugas aéreas y la mortalidad durante la estancia hospitalaria.

En nuestro trabajo se compararon 189 pacientes en los que se administró surfactante mediante técnica SONSURE con una cohorte histórica de 31 pacientes en los que se empleó la técnica INSURE. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la necesidad de intubación en las primeras 72 horas tras el tratamiento, sin embargo, se encontró una reducción significativa del riesgo de intubación tardía en los pacientes en los que el surfactante se administró mediante técnica SONSURE. La administración de surfactante con la técnica SONSURE demostró ser segura, ya que sólo en un paciente del grupo a estudio (0,5%) fue necesario interrumpir la técnica y administrar el surfactante mediante intubación, mientras que no fue posible extubar tras la técnica INSURE a un 6% de los pacientes de dicho grupo. No hubo diferencias en el resto de las variables secundarias analizadas.

5 INTRODUCCIÓN

La prematuridad, definida como el nacimiento antes de la semana 37 de gestación, es la principal causa de muerte perinatal (1). En nuestro país supone la quinta causa de muerte en menores de 5 años (2), afectando a 1 de cada 10 recién nacidos vivos a nivel mundial. Además, se relaciona directamente con la aparición de importantes secuelas a corto y largo plazo entre las que se incluyen alteraciones en el neurodesarrollo que pueden condicionar discapacidades neurocognitivas y motoras, estimándose que es la responsable del 50% de la discapacidad en la infancia en España (1).

Durante el siglo XX se ha observado un aumento en la tasa de prematuridad. En EEUU, en el año 2013, la incidencia de nacimientos prematuros fue del 11.3% (3). En nuestro país, según datos del Instituto Nacional de Estadística, en el año 2016 la incidencia de prematuridad fue de 6.6%, y de los 27177 partos prematuros, un 5% nacieron por debajo de 28 semanas, que es el límite comúnmente utilizado para definir la prematuridad extrema.

Uno de los principales problemas a los que nos enfrentamos en el manejo del paciente prematuro tras el nacimiento es la patología respiratoria, condicionada por la inmadurez tanto morfológica como funcional del pulmón, que acompaña a la inmadurez global inherente al nacimiento antes de que se haya completado la gestación. De esta forma, existe una relación inversamente proporcional entre la edad

gestacional y las complicaciones respiratorias que observamos en este tipo de pacientes (4).

El desarrollo pulmonar se inicia entre la tercera y la séptima semana de vida con la llamada etapa embrionaria, donde a partir de células epiteliales del endodermo y del mesodermo se formarán todas las estructuras del sistema respiratorio (Figura 1 y tabla 1). En la *fase pseudoglandular* se desarrollan las vías aéreas principales y tiene lugar la vasculogénesis. La *fase canalicular* tiene lugar entre las 17 y 27 semanas, y en ella los bronquiolos terminales dan lugar a los bronquiolos respiratorios y los ductos alveolares. Se produce un progresivo adelgazamiento del intersticio pulmonar y se disminuye significativamente la distancia alveolo capilar. Los ductos alveolares se caracterizan por estar recubiertos de neumocitos tipo II. En torno a la semana 23 la barrera alveolo capilar presenta un grosor similar a la del adulto y en la semana 24 pueden observarse proteínas del surfactante como cuerpos lamelares, en el interior de los neumocitos tipo II. Hacia el final de esta etapa la parte periférica del pulmón se encuentra formada por sacos de paredes finas, dando lugar a la *etapa sacular*. Durante esta fase, que tiene lugar entre las semanas 28 y 36, continúan la división de la vía aérea y el aumento de la superficie de intercambio, los cuerpos lamelares aumentan y los neumocitos tipo II siguen diferenciándose hacia neumocitos tipo I. Los alveolos propiamente dichos comienzan a aparecer a partir de la semana 30. La última etapa es la *fase alveolar* y abarca entre la semana 36 y los dos años de edad postnatal. Se trata de

una etapa en la que proliferan todos los tipos celulares y los neumocitos tipo I recubren el 80-90% de la superficie alveolar (5,6).

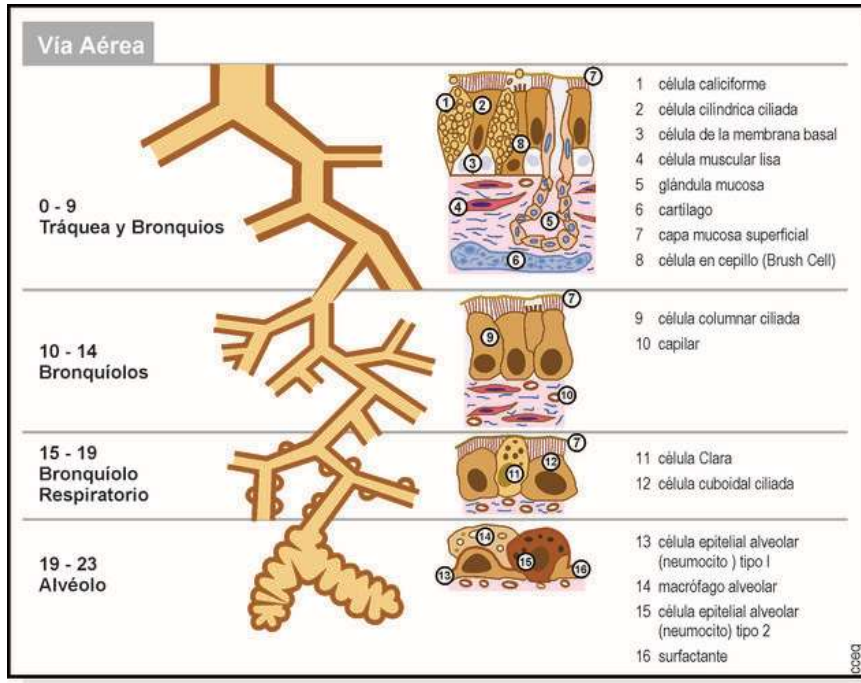


Figura 1 Fases del desarrollo pulmonar

Tabla 1 Fases del desarrollo pulmonar

FASE	EDAD GESTACIONAL O POSTNATAL	ACONTECIMIENTOS
Embrionaria	3-7 semanas	Desarrollo vías aéreas principales Inicio de la circulación pulmonar
Pseudoglandular	7-17 semanas	Desarrollo árbol bronquial hasta bronquiolos terminales Diferenciación células epiteliales Crecimiento vascular en paralelo a las vías aéreas más grandes
Canalicular	17-27 semanas	Angiogénesis Formación de acinos Diferenciación epitelial, aumento del surfactante
Sacular	28-36 semanas	Prolifera vía aérea, aumento superficie intercambio Maduración neumocitos tipo II
Alveolar	36 semanas - 2 ó 3 años	Proliferación de todos los tipos celulares Formación de los septos secundarios, formación de los alveolos

Cuando el nacimiento se produce antes de que se haya completado el desarrollo pulmonar descrito puede producirse una alteración en su función normal, caracterizada por la ausencia en mayor o menor medida del surfactante alveolar. Clásicamente conocida como enfermedad de membrana hialina (EMH), se trata de un síndrome de distrés respiratorio (SDR) agudo debido a un déficit de surfactante que impide la correcta aireación pulmonar y con ello un intercambio gaseoso adecuado. La incidencia y la gravedad de este cuadro aumentan al disminuir la edad gestacional, presentándose sobre todo en recién nacidos menores de 32 semanas. Se estima que afecta a aproximadamente el 50% de los recién nacidos prematuros entre las 26 y 28 semanas y alcanza cifras cercanas al 80% cuando hablamos de pacientes de 23 y 24 semanas de gestación (7).

La EMH condiciona la necesidad de aplicar algún tipo de soporte respiratorio sobre un pulmón todavía en desarrollo. La necesidad de ventilación mecánica se asocia con el llamado daño pulmonar inducido por ventilación mecánica (VILI, del inglés “Ventilator Induced Lung Injury”). Los mecanismos responsables de este daño y las estrategias para evitarlos o minimizarlos han sido objeto de estudio desde que John Fothergill sugirió, a mediados del siglo XVIII, que la ventilación “boca a boca” era preferible a la ventilación mecánica durante la reanimación dadas las lesiones que observó en pulmones sometidos a soporte ventilatorio mediante un fuelle. Así, los mecanismos de lesión clásicamente descritos son el volutrauma, el

atelectotrauma, el barotrauma y el biotrauma. En los últimos años se ha observado que estos mecanismos no se establecen de forma aislada, sino que se interrelacionan entre ellos. En el recién nacido prematuro el mayor riesgo de VILI se da en el periodo perinatal cuando, debido al déficit de surfactante pulmonar, sus características de distensibilidad están afectadas y parte de los alveolos se encuentran colapsados sin que exista una aireación pulmonar uniforme (8).

Este soporte respiratorio, que incluye la administración de presión positiva intermitente junto con oxigenoterapia, es sólo una parte del proceso de lesión. Otros factores derivados de la prematuridad como el estrés oxidativo, las infecciones postnatales o la alteración del estado nutricional, sumados a otros factores prenatales que pueden haber desencadenado el parto prematuro como la corioamnionitis materna o retraso de crecimiento intrauterino pueden ejercer un efecto nocivo alterando el correcto desarrollo pulmonar. El desenlace conjunto de todos estos factores es el desarrollo de la displasia broncopulmonar (DBP) (Figura 2).

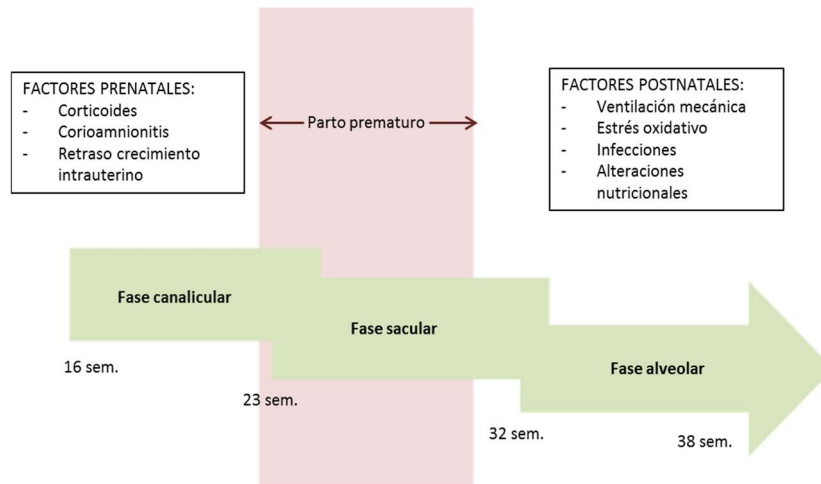


Figura 2 Factores implicados en el desarrollo de la DBP

5.1 HISTORIA DEL SURFACTANTE

Durante los años 50-60, la enfermedad respiratoria denominada EMH fue la principal causa de muerte infantil en Estados Unidos. En aquel momento, la comunidad médica afirmaba que la muerte de estos niños se producía debido a la formación de membranas hialinas a nivel pulmonar, como consecuencia de respirar en el líquido amniótico.

La Dra. Mery Ellen Avery, becaria de investigación en aquel momento en la escuela de Salud Pública de Harvard, se mostró contraria a esta teoría. En sus estudios observó que en las necropsias de los prematuros fallecidos con síndrome de distrés respiratorio, los pulmones no tenían aire residual, al contrario que en pacientes con pulmones normales (9). Inspirada por los trabajos de John Clements en relación con la tensión superficial en el pulmón, en 1959 publicó, en

colaboración con el Dr. Mead, que la causa de la EMH no se debía a la presencia de membranas a nivel pulmonar, sino a la ausencia de alguna sustancia sin la cual los alveolos aumentaban su tensión superficial y tendían al colapso. Observaron que los niños que morían como consecuencia de la EMH tenían una media de tensión superficial alrededor de 30 dynes cm^{-1} comparada con la media de 8 dynes cm^{-1} que tenían aquellos que morían por otras causas. En consecuencia, estos pacientes precisaban mayor esfuerzo en cada respiración, lo que finalmente conducía a un agotamiento diafragmático y a una lesión pulmonar secundaria a la activación de la cascada inflamatoria (10,11).

El mayor conocimiento de la patogenia de la EMH conllevó dos grandes avances en la medicina perinatal en las siguientes dos décadas: por una parte la utilización de corticoides en las gestantes para favorecer la maduración pulmonar, y por otro, el desarrollo de surfactantes exógenos para suplir la falta de producción en los recién nacidos pretérmino (9,11).

5.2 EL SISTEMA SURFACTANTE

Un surfactante es una molécula anfipática que tiene preferencia por la interfase aire-líquido, donde se orienta formando películas monocapa capaces de disminuir la tensión superficial (12).

El surfactante pulmonar es una sustancia tensioactiva producida por los neumocitos tipo II del epitelio alveolar, compuesta básicamente por un complejo de lipoproteínas. Su función principal es la de

disminuir la tensión superficial en la interfase aire-líquido del alveolo, evitando el colapso pulmonar durante la espiración (11). El surfactante pulmonar constituye el sistema tensioactivo optimizado evolutivamente en el epitelio alveolar para minimizar la energía necesaria para mantener abiertos los espacios aéreos respiratorios (13). Gracias al sistema surfactante se minimiza el trabajo respiratorio durante la inspiración, permitiendo exponer la mayor superficie para el intercambio gaseoso (14) (Figura 3).

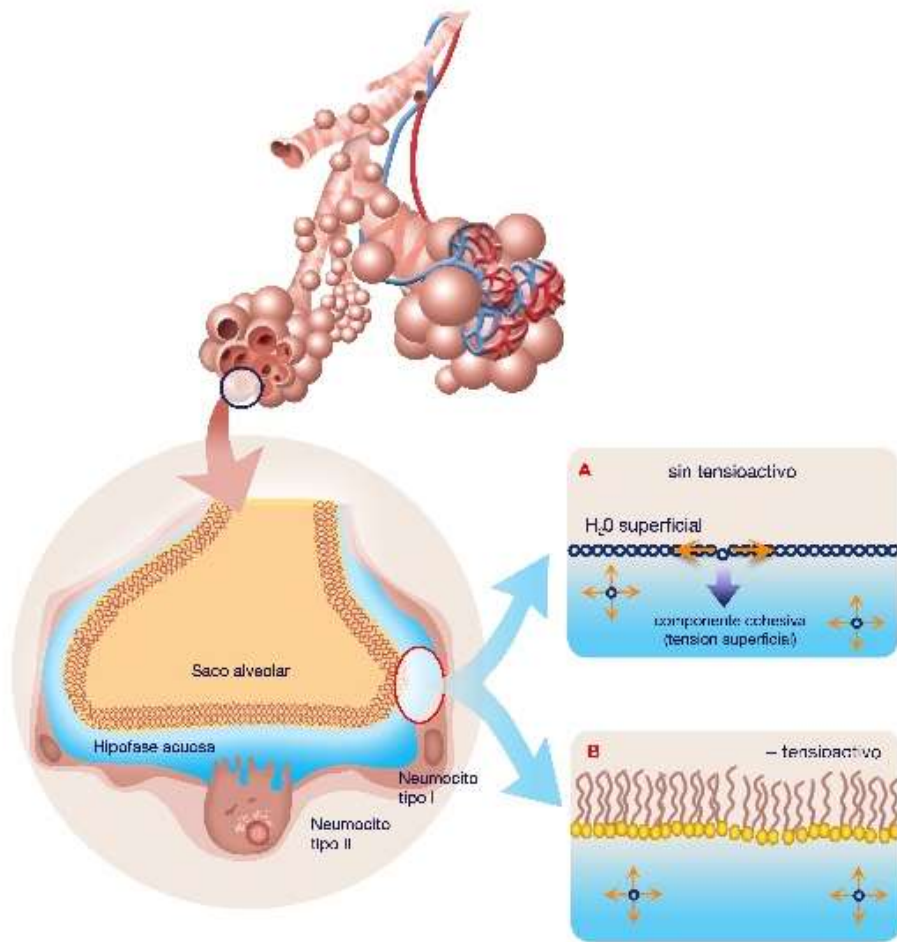


Figura 3 Esquema de la superficie de intercambio gaseoso a nivel alveolar, con y sin agente tensioactivo.

A partir de las 22 semanas de gestación durante el desarrollo embrionario se encuentran cuerpos lamelares cargados de surfactante en el interior de los neumocitos tipo II, pero no será hasta el final de la gestación cuando el desarrollo pulmonar y el sistema del surfactante serán completamente efectivos, garantizando así un adecuado intercambio gaseoso. Los cuerpos lamelares no son más que unas membranas esféricas que contienen los componentes lipídicos y las proteínas hidrofóbicas del surfactante y que son transportados por exocitosis a la capa líquida del alveolo. Factores como los cambios en la tensión superficial, la hidratación, la concentración de calcio o el pH influyen en su excreción (14). Una vez secretado, el surfactante crea una película superficial en el epitelio en contacto con el aire. Desde ahí cumple su doble función: estabilizar la superficie pulmonar frente a las fuerzas físicas desarrolladas por la mecánica respiratoria y bloquear el acceso de patógenos a las células epiteliales y, a través de éstas, a los capilares sanguíneos y el resto del organismo (13).

La síntesis y almacenamiento del surfactante es un proceso que puede durar horas. Se estima que los recién nacidos a término tienen unas reservas de surfactante de unos 100 mg/Kg mientras que en los pretérmino no superan los 5 mg/kg al nacimiento (15). Para evitar que el surfactante se acumule en el alveolo, la secreción debe estar equilibrada con la eliminación y el reciclaje. El 90% del surfactante pulmonar se internaliza vía endocitosis en los neumocitos tipo II y los distintos componentes se reciclan para formar nuevos cuerpos lamelares. El tratamiento con surfactante exógeno aumenta las reservas

de surfactante en el recién nacido pretérmino, y contribuye a mejorar el intercambio gaseoso hasta que el surfactante endógeno es producido y liberado, en cantidad suficiente desde las reservas alveolares (14,16).

5.2.1 Composición del surfactante

El surfactante puede considerarse un complejo lipoproteico. En los pulmones de mamíferos el 90% en peso del surfactante corresponde a material lipídico y entre el 8% y el 10%, a proteínas (Figura 4).

Dentro de los componentes lipídicos, los fosfolípidos suponen un 90%; el resto son lípidos neutros, entre los que destaca una proporción notable de colesterol. Cabe resaltar la presencia, entre los fosfolípidos, de una especie molecular inusual en cualquier otro tejido, la dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), que constituye más del 40% del surfactante. Por sí sola tiene las propiedades de reducir la tensión superficial alveolar pero requiere de las proteínas de surfactante y otros lípidos para facilitar su adsorción en la interfase aire-líquido (11). Hay otra especie fosfolipídica que aparece en una proporción notable en el surfactante, el fosfatidilglicerol (PG).

En el surfactante encontramos también una serie de proteínas más o menos específicas. Las SP-A y SP-D son pequeñas proteínas hidrofílicas que desempeñan un papel importante de defensa; las SP-B y SP-C son polipéptidos hidrofóbicos que intervienen en la estabilización del alveolo reduciendo la tensión superficial y evitando

el colapso alveolar, ayudan en la adsorción y redistribución de los fosfolípidos en la capa de surfactante y regulan la producción del mismo (17).

- SP-A: el gen responsable de su formación se encuentra en el brazo largo del cromosoma 10. Es la proteína más abundante en el sistema surfactante (18). Interviene en la regulación de la monocapa que reduce la tensión de superficie y juega un rol en la defensa contra patógenos inhalados (11). La proteína SP-A se secreta a la fase acuosa del alveolo por una vía diferente, únicamente el 8% de la proteína SP-A va asociada a los cuerpos lamelares (15).
- SP-D: tiene una estructura y función similares a la SP-A. Tiene una función de defensa y antiinflamatoria y aumenta en caso de lesión pulmonar (18).
- SP-B: el locus del gen responsable de la formación de esta proteína se encuentra en el brazo corto del cromosoma 2. La SP-B promueve la adsorción de los fosfolípidos e induce la inserción de estos dentro de la monocapa. El déficit de SP-B se asocia con una alteración en la producción de los cuerpos lamelares, bloqueando la secreción de surfactante, produciendo una insuficiencia respiratoria progresiva (18).
- SP-C estimula la inserción de los fosfolípidos y puede incrementar la resistencia del surfactante a la inhibición por proteínas séricas y líquido pulmonar (11).

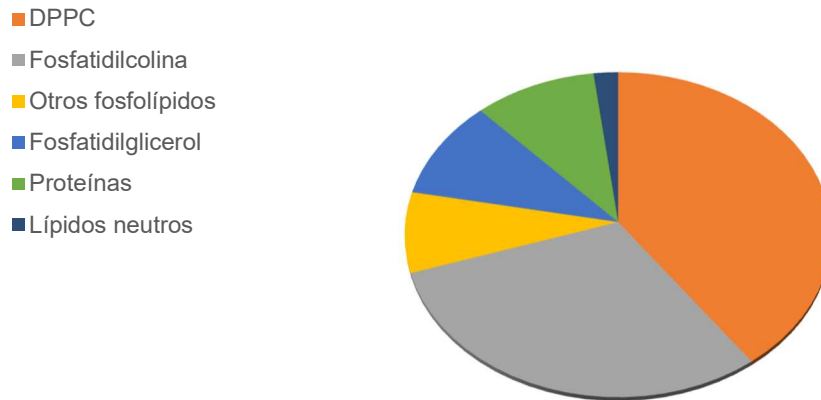


Figura 4 Composición del surfactante

5.2.2 Funciones del surfactante

1.- Reducción de la tensión superficial en la interfase aire-líquido

La necesidad de un sistema surfactante surge ante la necesidad de reducir la tensión superficial en la interfase aire-líquido de los alveolos.

Las moléculas de una fase líquida pueden establecer interacciones entre las moléculas que les rodean en todas direcciones. El componente energético de estas interacciones en la fase acuosa se encuentra equilibrado. Sin embargo, las moléculas que se hallan en la superficie sólo pueden establecer interacciones con las moléculas de la fase acuosa, por lo que presentan un componente neto cohesivo hacia

la masa de líquido. Como consecuencia la superficie minimiza su área, ya que la apertura o ampliación de la interfase aire-agua supone un importante coste energético como consecuencia de la ruptura de las interacciones que las moléculas podrían establecer en su seno y ahora no pueden establecer en la superficie (12,19). Esta energía da lugar a la generación de una tensión superficial (γ), que es la fuerza necesaria para expandir la superficie del sistema (figura 5).

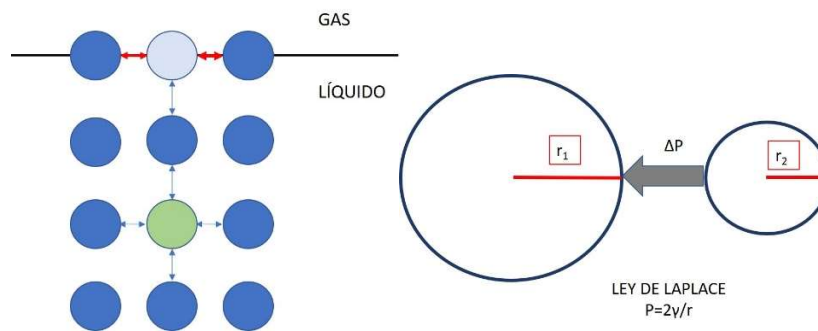


Figura 5 Interacción de las moléculas en la interfase gas-líquido

Los alveolos pulmonares son de tamaños diferentes y la presión que tiende a cerrar un alveolo idealmente esférico está definida por la Ley de Laplace $P=2\gamma/r$, donde P es la presión de vaciado, γ es la tensión superficial y r es el radio de curvatura del alveolo) (11). Cuanto mayor es γ y menor es r , mayor es P . De cumplirse esta relación en el pulmón, la disminución de tamaño de dos alveolos de diferente radio durante la espiración provocaría el colapso y el vaciado de los alveolos más pequeños (12). La reducción en la tensión superficial que consigue el

surfactante permite mantener constante la relación γ/r , con lo que no existen diferencias de presión que tiendan al colapso de los alveolos (11).

2.- Mantenimiento de la homeostasis del líquido alveolar

Al reducir la tensión superficial, el surfactante evita que se produzca un aumento en la presión hidrostática de los capilares que conduciría a un aumento en la filtración transvascular al intersticio y al espacio alveolar produciendo un edema pulmonar (20).

3.- Defensa del organismo ante patógenos

La gran superficie alveolar y el constante contacto con factores ambientales y multitud de microorganismos favorecen que el pulmón sea susceptible a numerosas infecciones.

Dentro de los componentes que forman parte del sistema de defensa del pulmón destacan su epitelio, que actúa como barrera física, las opsoninas, como inmunoglobulinas y el sistema del complemento, y células fagocíticas, como macrófagos y neutrófilos (21).

El surfactante también participa de la respuesta frente a los microorganismos. Dos de las proteínas del surfactante, SP-A y SP-D, forman partes de la familia de las colectinas, cuya función defensiva más conocida es la capacidad de opsonizar patógenos como bacterias y virus, y facilitar su fagocitosis por macrófagos y monocitos. Estas proteínas, además, intervienen en la producción de mediadores inflamatorios (22).

5.3 SURFACTANTE Y PREMATURIDAD

Como hemos visto, el sistema surfactante es uno de los últimos sistemas en madurar a lo largo del desarrollo fetal. La síntesis y acumulación de DPPC, el principal componente tensioactivo del surfactante aumenta alrededor de la semana 35 de gestación. También en esas últimas semanas aumenta la síntesis de PG y de las proteínas específicas del surfactante (13). Por este motivo, los recién nacidos por debajo de la semana 34 (y en ocasiones incluso hasta las 36 semanas) son susceptibles de presentar déficit de surfactante pulmonar, y por tanto SDR. Un 60% de los niños nacidos antes de las 28 semanas de gestación desarrollarán SDR, con una incidencia en prematuros entre 28 y 34 semanas del 30%, disminuyendo por debajo del 5% en mayores de 34 semanas (16).

Los primeros estudios realizados en relación al uso de surfactante en pulmones inmaduros se remontan a 1972, cuando Enhorning y Robertson observaron que al instilar surfactante en la tráquea o incluso en la faringe de conejos pretérmino mejoraba la aireación pulmonar y el intercambio gaseoso, y también aumentaba la estabilidad alveolar y la supervivencia de los sujetos (10). Pocos años más tarde los estudios experimentales se trasladaron a la clínica y en 1980, Fujiwara *et al*, observaron una importante mejoría tanto en la oxigenación como en la imagen radiológica en recién nacidos pretérmino a los que administraron surfactante bovino modificado que contenía SP-B y SP-C (10,13,23). Sin embargo, el tipo de surfactante a

administrar y el momento en el que hacerlo no estaban claramente definidos. Smyth *et al.* administraron surfactante bovino a 6 recién nacidos pretérmino en los que ya se había establecido el SDR. Los pacientes tuvieron una franca mejoría en la oxigenación y en la radiología inicialmente, pero presentaron un deterioro respiratorio en las horas posteriores por lo que los autores atribuyeron el fracaso de la terapia a un retraso en su administración, estando ya el daño pulmonar establecido (24).

A partir de dichas investigaciones se comenzaron a realizar ensayos clínicos para valorar los efectos de la administración de surfactante exógeno para la prevención y tratamiento de la EMH. Gitlin *et al.* observaron una mejoría en la función respiratoria en aquellos pacientes con EMH severa a los que se administraba surfactante bovino exógeno de forma precoz, entre las 5 y las 7 horas de vida (15).

En 1988 se publicaron los resultados de un ensayo clínico realizado en varios centros europeos, en el que se reclutaron un total de 146 pacientes a los que se les administró surfactante de origen porcino. Se observó un aumento significativo de la relación PaO_2/FiO_2 en los primeros 5 minutos tras la administración del surfactante en el grupo tratado frente al grupo control, al que no se le administró surfactante, manteniéndose dicha diferencia en las horas siguientes. Asimismo, observaron una reducción en la incidencia de enfisema intersticial y de neumotórax, y una disminución de la mortalidad en el grupo tratado (25). En 2009 se publicaron los resultados de una revisión de la colaboración Cochrane en la que se incluyeron 13 ensayos aleatorizados

con un total de 1605 pacientes y que concluyó que la administración de surfactante animal como tratamiento del distrés respiratorio en recién nacidos por debajo de 37 semanas disminuye el riesgo de escapes aéreos, el riesgo de muerte y el riesgo combinado de DBP o muerte a los 28 días de vida (26). Actualmente el surfactante se incluye dentro de la Lista de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (16).

A partir de entonces, el uso de surfactante exógeno en el manejo de esta patología se ha generalizado. Sin embargo, se han ido planteando cuestiones en cuanto a diversos aspectos del tratamiento, surgiendo de esta forma varias líneas de investigación.

5.3.1 Tipos de surfactante

Podríamos clasificar en cuatro los diferentes tipos de surfactantes en función de su método de obtención (tabla 2):

- 1) Surfactante procedente del líquido amniótico, que contiene todos los componentes del surfactante.
- 2) Surfactantes naturales modificados derivados de surfactante animal bovino o porcino, los cuales contienen sólo las proteínas hidrofóbicas del surfactante y componentes fosfolipídicos.
- 3) Surfactantes sintéticos que contienen péptidos simplificados o análogos de proteínas del surfactante

4) Surfactantes sintéticos que sólo contienen componentes fosfolípidicos.

De estos cuatro tipos, sólo los naturales y los sintéticos con proteínas tienen utilidad clínica (Tabla 2). En el caso del surfactante que proviene de líquido amniótico la limitación a su comercialización reside en su escasa cantidad (27):

Tabla 2 Tipos de surfactante

TIPOS DE SURFACTANTE			
NATURALES			SINTÉTICOS
BOVINO		PORCINO	Exosurf® Surfaxin® Venticute®
Lavado alveolar	Fragmento pulmón	Fragmento pulmón	
Alveofact® Infasurf® BLES®	Surfacten® Survanta®	Curosurf®	

1) Surfactantes exógenos naturales

Los surfactantes exógenos naturales tienen una morfología similar al surfactante humano y debido a su capacidad para reproducir su actividad, se consideran más efectivos. Su origen puede ser bovino o porcino, y se obtienen bien a partir de lavado broncoalveolar o de fragmentos de pulmón. Además de poder clasificarlos por el origen y la forma de obtención, se pueden clasificar en función de su composición.

Los experimentos en animales y la práctica clínica sugieren que los surfactantes naturales son superiores a los sintéticos, sin embargo no carecen de desventajas (27,28). Los principales problemas que se asocian a los surfactantes derivados de animales son la variación de composición lote a lote y la posibilidad de transmisión de microorganismos. En cuanto a la composición, difiere si la obtención se realiza a partir de lavado broncoalveolar o de fragmento de tejido pulmonar; en cualquier caso, el contenido de proteínas hidrofóbicas SP-B y SP-C es menor que en el surfactante humano, y, debido a su riesgo inmunológico las proteínas SP-A y SP-D se eliminan durante la purificación.

Como ejemplo de este tipo de surfactantes tenemos, procedentes de lavado broncoalveolar bovino: Alveofact®, Infasurf® y BLES®. Obtenido a partir de fragmentos de pulmón bovino: Surfacten® y Survanta®. Finalmente Curosurf® que se obtiene a partir de fragmentos de pulmón porcino (27,28).

2) *Surfactantes sintéticos*

Son una nueva generación de surfactantes en estudio. Son totalmente sintéticos y contienen análogos de proteínas del surfactante humano. Los principales beneficios de los surfactantes sintéticos serían un mayor control de calidad, reducir la variabilidad en la composición y evitar el reservorio animal (29).

Dentro del estudio de los surfactantes sintéticos ha habido varias etapas:

- Primera generación de surfactantes sintéticos: Los primeros estudios publicados realizados con DPPC en los años 60, fracasaron debido a que a temperatura fisiológica el DPPC cristaliza, alterándose su capacidad de adsorción en la interfase aire líquido. En 1987 se publicó un trabajo en el que al instilar un compuesto de DPPC y PG en la faringe de recién nacidos pretérmino y posteriormente 3 dosis más a través del tubo endotraqueal se observaba una reducción en la mortalidad y en la necesidad de soporte respiratorio en una población de recién nacidos pretérmino entre 25 y 29 semanas de gestación (30). Posteriormente se publicaron varios trabajos con Exosurf®, un compuesto de DPPC, hexadecanol y tyloxapol, en los que describen una reducción en la mortalidad y en la incidencia de fugas aéreas tras su administración intratraqueal (31). Sin embargo, un metaanálisis publicado en 2001 por Soll y Blanco muestra una mayor mortalidad y aumento de neumotórax en los pacientes tratados con esta primera generación de surfactantes sintéticos sin proteínas al analizar los estudios en los que se

compararon dichos pacientes con pacientes tratados con surfactantes naturales (16,32).

- Segunda generación de surfactantes sintéticos: en esta segunda fase de estudio de los surfactantes sintéticos el objetivo fue crear estructuras que imitaran las moléculas de SP-B y SP-C. Entre ellos encontramos Surfaxin® que contiene péptido KL4 que simula la proteína SP-B y Venticute®, producido con una combinación de lípidos sintéticos y SP-C humana expresada en bacterias (16,33).
- Tercera generación de surfactantes sintéticos: actualmente se están investigando nuevos surfactantes sintéticos que contienen DPPC, 1-palmitoyl-2-oleoyl-PG (POPG) y análogos de SP-B y SP-C, los primeros resultados demuestran que son más resistentes a la inactivación durante la fase aguda del SDR (16).

5.3.2 Surfactante animal VS surfactante sintético

Al analizar qué tipo de surfactante es el más eficaz para el tratamiento de la EMH, los surfactantes de origen animal, comparados con surfactante sintético, han demostrado reducir el riesgo de neumotórax y una disminución discreta de DBP y mortalidad, aunque se observa un discreto aumento del riesgo de enterocolitis y hemorragias intraventriculares de bajo grado. La última revisión publicada por *The Cochrane Collaboration* en el año 2015 concluye

que la primera opción para el tratamiento de la EMH son los surfactantes de origen animal, cuando se comparan con los actuales surfactantes sintéticos (34). Existen en este momento nuevos surfactantes sintéticos que están en desarrollo con resultados prometedores (29).

5.3.3 Surfactante bovino vs surfactante porcino

Dentro de los surfactantes naturales, el surfactante porcino parece tener mayores beneficios. En la revisión Cochrane publicada en 2015 observaron un aumento en el riesgo de mortalidad, en la necesidad de oxígeno suplementario en la semana 36 de edad corregida y la necesidad de más de una dosis de surfactante en los pacientes tratados con surfactante bovino. Tanto en dicha publicación como en un reciente metaanálisis realizado por Foligno y De Luca se observa una reducción significativa del riesgo de presentar DAP hemodinámicamente significativo en los pacientes tratados con poractant alfa (35,36).

5.3.4 Pauta de administración

5.3.4.1 Surfactante precoz vs surfactante tardío

El momento adecuado para la administración del surfactante ha sido objeto de varios estudios. En el año 2000, *The Cochrane*

Collaboration publicó una revisión en la que se analizaron diversos ensayos clínicos comparando la administración precoz de surfactante en las primeras 2 horas de vida frente a la administración selectiva sólo en aquellos casos con DR establecido. La gran dificultad en la comparación de los diversos ensayos radica en la variedad de criterios en cuanto al tiempo considerado como administración precoz, así como en la definición y criterios de DR establecido. En esta revisión, la administración precoz de surfactante redujo el riesgo de neumotórax, enfisema intersticial, enfermedad pulmonar crónica y muerte (37). En 2012 se realizó una actualización del metaanálisis, incorporando los nuevos ensayos realizados a raíz del aumento de la utilización de la ventilación no invasiva en el manejo inicial del síndrome de distrés respiratorio tras el nacimiento. Esta nueva revisión sugiere que la opción inicial, si el paciente no requiere intubación en el contexto de la reanimación cardiopulmonar inicial, es estabilizar con CPAP y administrar surfactante únicamente si presenta SDR. Por otro lado, la administración precoz de surfactante estaría indicada si el paciente precisa intubación en la sala de partos (38).

5.3.4.2 Dosis de surfactante

La dosis de surfactante administrada ha sido objeto de varios análisis. Los estudios son variados y heterogéneos. En el metaanálisis publicado por Singh *et al* en 2015 observaron una disminución en la mortalidad, así como en la necesidad de oxígeno a las 36 semanas de

edad corregida en el grupo de pacientes a los que se les administró surfactante porcino (poractant alfa) a dosis altas (200 mg/kg) frente a los pacientes a los que se les administró surfactante bovino. Dicha diferencia no se mantiene cuando los pacientes del grupo de surfactante bovino se compararon con aquellos a los que se administró dosis baja de poractant alfa (100mg/kg) sugiriendo que la dosis influye en el resultado obtenido tras el tratamiento con surfactante. Parece que dosis altas son necesarias para obtener el resultado deseado con la administración (35). Se observó además un aumento en la necesidad de una segunda dosis de surfactante en aquellos pacientes en los que se administró a dosis de 100 mg/kg, resultado que concuerda con estudios básicos en los que la vida media del DPPC es mayor cuando el surfactante se administra a dosis altas (39).

5.3.5 Vías de administración

El surfactante exógeno debe distribuirse de forma rápida y eficaz en la interfase aire líquido. Uno de los objetivos fundamentales de su correcta administración es que se distribuya de forma homogénea a nivel alveolar en ambos pulmones. La vía de administración ha sido objeto de investigación científica a lo largo del tiempo. La vía clásica supone la intubación traqueal para la administración del surfactante, con lo que se asegura su depósito en el pulmón, lo más cerca posible del sistema alveolar. Con el objeto de evitar las consecuencias deletéreas de la intubación, se han estudiado vías menos invasivas de

administración. La administración mediante mascarilla laríngea se ha estudiado en pocos ensayos, parece un método fácil y seguro, pero en los trabajos publicados requería de varios intentos con alta tasa de reflujo de surfactante por lo que su uso queda relegado en el momento actual al escenario de la investigación. Otro de los métodos prometedores en estudio que todavía no se utiliza en la práctica clínica es la administración de surfactante por vía nebulizada. Entre sus ventajas destaca la ausencia de manipulación de la vías respiratoria y la posibilidad de realizar la técnica sin experiencia previa (40). Con la tecnología actual, parece que la distribución de surfactante con este método es poco homogénea y todavía no se ha demostrado su superioridad respecto a otras vías de administración (39,41).

5.3.5.1 Administración a través de un tubo endotraqueal:

5.3.5.1.1 La vía clásica

Clásicamente el surfactante se ha administrado a través de un tubo endotraqueal que se había colocado inicialmente con la intención de realizar el soporte respiratorio en este tipo de pacientes. De esta manera, todos los pacientes afectados de EMH en los que estaba indicado el tratamiento con surfactante, bien estaban intubados por necesidad de soporte ventilatorio invasivo o bien eran electivamente intubados con este propósito. Posteriormente a su administración, los recién nacidos

pretérmino permanecían conectados a ventilación mecánica hasta su destete progresivo (42,43).

- Daño secundario a la intubación y ventilación mecánica:

La “vía clásica” de administración de surfactante pasaba por la intubación traqueal y la instilación de surfactante directamente en la vía respiratoria. La intubación es un procedimiento extensamente utilizado en el ámbito de los cuidados neonatales, de manera que los neonatólogos están ampliamente familiarizados con el mismo, por lo que la administración de surfactante a través de esta vía no exige un proceso de aprendizaje puesto que forma parte de la práctica habitual (44). La intubación del paciente permite, además, mantener asegurada la vía aérea durante la administración del tratamiento.

Sin embargo, a pesar de las posibles ventajas que supone el empleo de la “vía clásica”, es importante destacar que la técnica de intubación para la administración del surfactante no está exenta de riesgos. Éstos incluyen por una parte aquellos derivados del procedimiento de la intubación, tanto los inherentes al efecto mecánico de la colocación de un tubo traqueal (traumatismo directo con laceración de la vía aérea, hemorragia), como los secundarios a la medicación administrada para este propósito. Por otra parte, se encuentran los efectos secundarios del soporte ventilatorio subsecuente, que, como ya se ha explicado con anterioridad, pueden ser el inicio de una lesión pulmonar que se prolongue mucho más allá del momento de la fase aguda del distrés respiratorio. Además, es bien conocido que la intubación produce estrés en el recién nacido y cambios hemodinámicos

que incrementan el riesgo de hemorragia intraventricular (45,46).

- Efectos secundarios de la premedicación:

Durante el proceso de intubación puede producirse hipoxemia por ausencia de soporte ventilatorio durante el proceso, bradicardia por estímulo vagal del laringoscopio sobre la hipofaringe, hipertensión intracraneal por activación refleja de la vía aérea e hipertensión sistémica e hipertensión pulmonar por mecanismos de estrés. Con el objetivo evitar o disminuir los eventos indeseados relacionados con la técnica de intubación, habitualmente se han utilizado fármacos empleados para dicho procedimiento (47,48). La pauta adecuada para la premedicación es objeto, todavía hoy, de estudio y debate (48,49). Posiblemente el grupo farmacológico más ampliamente utilizado como premedicación son los **analgésicos** cuyo objetivo es aliviar el dolor y el estrés que se generan durante la intubación. El analgésico más utilizado en la época actual es el fentanilo. El fentanilo posee efecto analgésico a dosis bajas, pero son necesarias dosis más altas para conseguir un efecto sedante que consiga reducir el estrés del procedimiento, aumentando con ello los efectos secundarios del fármaco, como la depresión respiratoria. Uno de los efectos secundarios más temido de la utilización de fentanilo es la rigidez torácica, que se relaciona sobre todo a dosis altas y en infusiones rápidas (47,48,50). La morfina, fármaco usado para el control del dolor en el paciente neonatal, no ha demostrado disminuir los efectos negativos del proceso de la intubación, probablemente en relación a un inicio de efecto más tardío (47). De esta manera, no existe por el momento un analgésico ideal que reúna las

características de: iniciar la acción de forma rápida, poseer una vida media corta, no producir depresión respiratoria y disponer de antídoto.

Dentro de los fármacos que se emplean en la secuencia de intubación encontramos también **los sedantes**, encargados de facilitar el procedimiento reduciendo el tiempo necesario para el mismo y minimizar también la respuesta al estrés. En las unidades de cuidados intensivos probablemente el midazolam es el sedante más utilizado como premedicación en la intubación por su rapidez de acción y su vida media corta. Sin embargo, no se recomienda su uso en prematuros ya que produce depresión cardiorrespiratoria, actividad epileptiforme y existen dudas sobre sus posibles efectos neurológicos a largo plazo. En este grupo de fármacos encontramos también, el propofol, anestésico de inicio de acción muy rápido y vida media corta, pero que ha mostrado resultados contradictorios. En algunos trabajos se muestra como fármaco de acción y recuperación rápida con buenos resultados, mientras que otros hacen hincapié en el riesgo de hipotensión que conlleva su uso (48,51,52).

Otro grupo de fármacos habitualmente usados como premedicación para este procedimiento son los **vagolíticos**, siendo la atropina el fármaco más utilizado para prevenir la bradicardia asociada a la laringoscopia directa (45,47,48).

También se ha analizado el uso de **relajantes musculares** asociados a la sedación en la intubación en el paciente neonatal. A pesar de que actualmente ningún relajante muscular cumple las características apropiadas para ser el ideal como premedicación en la intubación

(acción rápida, efecto corto y ausencia de efectos indeseados en la frecuencia cardíaca y tensión arterial), parece que el uso combinado de estos junto con sedo analgesia y un agente vagolítico reduce el número de intentos necesarios para la intubación, con lo que se reduce también el riesgo de bradicardia y desaturación (47,49). De esta manera, Ozawa en su trabajo publicado en 2019, observó una disminución de eventos adversos durante el procedimiento en aquellos pacientes en los que se asoció relajante muscular a la analgesia (46).

5.3.5.1.2 *El método INSURE*

Durante la primera década del siglo XXI se generalizó el uso de la ventilación no invasiva como forma de soporte respiratorio inicial en recién nacidos prematuros de forma que hoy son muchos los pacientes que no precisan intubación en la fase aguda del distrés respiratorio. El uso de la CPAP en pacientes pretérmino desde el nacimiento se ha relacionado con una disminución de la incidencia de DBP (53). En 2016 se publicó en *The Cochrane Collaboration* un metaanálisis en el que se incluyeron 7 estudios con un total de 3123 pacientes, concluyendo que el uso de CPAP profiláctica, frente a la intubación electiva y ventilación mecánica, disminuye la incidencia de DBP (54). Tanto la Academia Americana de Pediatría como la Asociación Europea de Medicina Perinatal, recomiendan el uso de CPAP profiláctica al nacimiento en recién nacidos pretérmino por debajo de la semana 30 de gestación (7,55).

Por otro lado, se había demostrado anteriormente que el uso precoz de surfactante posee mejores resultados que su administración tardía cuando el distrés esté establecido y que en este último caso podría disminuir la eficacia del tratamiento (38).

A la luz de estos resultados surge una pregunta importante: ¿es mejor intubar a estos pacientes para administrar surfactante precozmente o se benefician en mayor medida de la prevención de la lesión pulmonar inducida por ventilación mecánica derivada del tratamiento con CPAP?

En los primeros años de la década de los 90, Verder y su grupo, ante las cuestiones planteadas, realizaron un estudio para determinar si la administración de surfactante a través del tubo endotraqueal, seguido de una extubación precoz, antes de que se produjera el empeoramiento clínico del paciente, reducía la necesidad de ventilación mecánica. Reclutaron 73 pacientes, entre 23 y 25 semanas de gestación, diagnosticados de distrés respiratorio moderado-severo y tratados con CPAP precoz y los distribuyeron al azar a continuar con CPAP o bien a recibir una dosis de surfactante. El objetivo principal fue determinar qué porcentaje de pacientes precisaban ventilación mecánica en ambos grupos. En el grupo de CPAP, el 83% de los pacientes precisó intubación y ventilación mecánica en las horas siguientes a la aleatorización. En el grupo de estudio, se administró surfactante mediante técnica INSURE a 33 de los 35 pacientes, de los que, un 37% precisó intubación y ventilación mecánica en las 9 horas siguientes a la administración de surfactante (56). En cuanto al momento de

administrar el surfactante, aunque ya se ha comentado en un punto anterior, Verder y su grupo determinaron que la administración de surfactante mediante técnica INSURE en una fase precoz del distrés respiratorio en pacientes menores de 30 semanas de gestación disminuía la necesidad de ventilación mecánica a los 7 días (57).

Posteriormente Sandri *et al.*, publicaron los resultados del estudio CURPAP, donde compararon la administración profiláctica sistemática de surfactante frente a su administración sólo en aquellos casos en los que fracasa la ventilación no invasiva. Demostraron que la administración profiláctica no mostraba ventajas en cuanto a reducción de necesidad de ventilación mecánica, neumotórax, DBP o mortalidad, comparado con la CPAP precoz y administración de surfactante únicamente en casos seleccionados (27,58,59).

En 2010 se publicaron los resultados del SUPPORT trial, cuyo objetivo principal fue determinar diferencias en mortalidad/retinopatía del prematuro (ROP). Para ello, aleatorizaron 1316 pacientes de 24-27⁶ semanas de gestación en dos grupos, aquellos que mantenían con saturaciones entre 85-89% y otro cuyo límite de saturación era 91-95%. Dentro de este trabajo se distribuyó a los pacientes a conectarse a CPAP de forma precoz tras el nacimiento y recibir surfactante únicamente si cumplían criterios para ello o a recibir surfactante intratraqueal mediante intubación precoz. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al resultado combinado DBP/mortalidad entre los grupos, aunque la supervivencia fue mayor y la necesidad de ventilación mecánica fue menor a los 7 días en el grupo

CPAP. Al analizar por subgrupos de edad gestacional observaron que en el grupo de menores de 26 semanas la mortalidad a las 36 semanas de edad corregida o durante la estancia hospitalaria fue menor en el grupo aleatorizado a CPAP precoz (60).

Tras estos resultados se generalizó el uso de la técnica INSURE para la administración precoz del surfactante. Aun así, existe la desventaja, por una parte, de la necesidad de aplicar soporte respiratorio invasivo a un pulmón muy inmaduro, aunque sea brevemente, y por otra, los posibles efectos secundarios derivados de la necesidad de intubación, la utilización de fármacos con posibles efectos adversos que pueden dificultar la extubación precoz al realizar la técnica INSURE, aumentando el tiempo de ventilación mecánica (61,62). Todo ello motivó el desarrollo de técnicas que permitieran la administración de surfactante evitando la intubación.

5.3.5.2 Administración de surfactante mediante técnica mínimamente invasiva

La administración de surfactante mediante técnica mínimamente invasiva se realiza con una sonda fina, angiocatéter o un catéter específicamente diseñado con este propósito, por el que el surfactante se administra mientras el recién nacido pretérmino se encuentra conectado a ventilación mecánica no invasiva. Tiene la ventaja de que el paciente no precisa intubación con un tubo

endotraqueal y mucho más importante, nunca recibe presión positiva directamente al pulmón.

En 2007 el grupo de Kribs, ante la creciente evidencia de que la ventilación no invasiva mejoraba el pronóstico de los recién nacidos pretérmino, modificó su técnica clásica de administración de surfactante para evitar la intubación endotraqueal y publicó su experiencia utilizando una técnica mínimamente invasiva para la administración de surfactante (63). Durante un periodo de observación de 13 meses reclutaron 29 pacientes, con una edad gestacional comprendida entre 23 y 27 semanas, que recibieron soporte respiratorio con CPAP nasal desde el momento del nacimiento y se les administró surfactante a través de una sonda de alimentación introducida directamente en la tráquea mediante unas pinzas de Magill. Se comparó esta población con un grupo control histórico, observaron una disminución significativa de la mortalidad, la incidencia de hemorragia intraventricular severa y la presencia de enfisema intersticial en el grupo en el que el surfactante se administró mediante técnica mínimamente invasiva.

Estos resultados animaron a publicar en 2011 los hallazgos del AMV trial (*“Avoiding Mechanical Ventilation”*), un ensayo clínico aleatorizado en el que se incluyeron un total de 220 prematuros con edad gestacional entre 26 y 28⁶ semanas de gestación. Se comparó un grupo de tratamiento estándar, que se mantuvo en CPAP nasal y, en caso de necesitarlo, la administración de surfactante se realizó mediante intubación con posterior conexión a ventilación mecánica y un grupo

de intervención, en el que cuando la administración de surfactante estuvo indicada, se realizó mediante técnica mínimamente invasiva. Entre sus resultados destaca que en el grupo control, un mayor número de niños permanecía intubado y conectado a ventilación mecánica el segundo y tercer día de vida (RR 0,70 (IC 95% 0,54–0,90)). Así mismo, el número de niños que precisó ventilación mecánica en cualquier momento del ingreso fue mayor en el grupo control (RR 0,42 (IC 95% 0,31-0,59)). En cuanto a la administración de oxígeno, menos niños en el grupo de intervención recibieron oxígeno a los 28 días de vida, aunque no se encontraron diferencias a las 36 semanas de edad corregida. No hubo diferencias en cuanto al número de dosis y en el número de pacientes a los que se les administró surfactante, aunque sí que observaron que la administración fue más precoz en el grupo intervención (64).

A partir de estos trabajos se han publicado otros que han ido modificando la técnica inicial de administración de surfactante mínimamente invasiva con el objetivo de optimizar el resultado.

Dargaville publicó en 2012 una alternativa a dicha técnica utilizando un catéter vascular semirrígido (Hobarth Method) en lugar de una sonda de alimentación con la que evaluó la eficacia, los eventos adversos durante el procedimiento y la evolución clínica posterior de estos pacientes. La técnica resultó segura y eficaz, observándose una disminución en la necesidad de ventilación mecánica en las 72 horas posteriores comparado con una cohorte histórica. Como único efecto

adverso, refieren un aumento en la incidencia de DAP (65).

En 2013, el grupo de Kanmaz publicó los resultados de un ensayo aleatorizado en el que también modificaron la técnica descrita inicialmente por Kribs. En este caso no utilizaban pinzas para introducir el catéter, sino que lo emplazaban directamente de la misma forma que se hace con un tubo endotraqueal clásico, éste era de menor longitud y acortaban el tiempo del procedimiento. Demostraron que la técnica era segura y, en el grupo en el que se administró surfactante con sonda, disminuía la necesidad de ventilación mecánica en las 72 horas siguientes al procedimiento. Presentaban además menor necesidad de ventilación mecánica global y menor tasa de DBP moderada-severa al comparar con el grupo control en el que se realizó INSURE (66). Al compararse con los estudios previos observaron un menor número de eventos adversos durante la técnica como necesidad de recateterización, reflujo del surfactante, bradicardia o necesidad de presión positiva comparado con el trabajo de Dargaville (65). Sin embargo, presentaron mayor porcentaje de bradicardias respecto al grupo de Kribs, que atribuyeron a las diferencias en el uso de atropina como premedicación.

Más adelante, el grupo de Kribs, publicó los resultados del ensayo clínico aleatorizado *Nonintubated Surfactant Application (NINSAPP) trial*, en el que incluyeron pacientes de menor edad gestacional con el objetivo de analizar las diferencias en cuanto a la incidencia de DBP. Se incluyeron 211 niños nacidos entre 23 y 26⁶ semanas de gestación con clínica de distrés respiratorio entre los 10 y los 120 minutos de vida. No encontraron diferencias en cuanto a la

incidencia de DBP entre ambos grupos, pero a pesar de no encontrar diferencias en su objetivo principal, si observaron mayor supervivencia sin complicaciones graves (ECN que precisara cirugía, leucomalacia periventricular, perforación intestinal, retinopatía de la prematuridad) en el grupo de intervención (67).

Dada la evidencia acumulada al respecto, nuestro centro decidió en 2011 establecer un protocolo de administración de surfactante en los recién nacidos prematuros con síndrome de distrés respiratorio soportados con ventilación no invasiva mediante técnica mínimamente invasiva, modificando el protocolo previo de administración mediante técnica INSURE.

El objetivo en este trabajo es demostrar que la técnica SONSURE es segura y eficaz comparándola con una cohorte histórica de pacientes en los que se aplicó la técnica INSURE.

6 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

6.1 HIPÓTESIS

La administración de surfactante mediante técnica mínimamente invasiva (técnica SONSURE) es tan eficaz y segura como la técnica INSURE, con menores efectos secundarios.

6.2 OBJETIVOS

6.2.1 Objetivo principal

Determinar la eficacia de la administración de surfactante en recién nacidos prematuros mediante técnica SONSURE en comparación con la técnica INSURE.

La eficacia de la técnica SONSURE se evaluó en función de su capacidad para reducir la necesidad de intubación traqueal y conexión a ventilación mecánica en las 72h posteriores a la administración del surfactante. Consideramos que la necesidad de ventilación mecánica en el plazo propuesto se relaciona fisiopatológicamente con la evolución de la EMH y por tanto puede relacionarse con el déficit de surfactante, su administración y el modo de efectuarla. Más allá de ese periodo de tiempo la necesidad de intubación y ventilación mecánica

puede deberse a múltiples causas relacionadas con la prematuridad y el ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos, y no tener relación directa de la técnica empleada.

6.2.2 *Objetivos secundarios*

- Valoración de la seguridad de la técnica: Presencia de episodios de bradicardia y/o desaturación o intentos fallidos, definidos como el paso de surfactante parcial o total a la vía digestiva.
- Necesidad de ventilación mecánica convencional en cualquier momento de su ingreso.
- Duración de la ventilación mecánica convencional y ventilación no invasiva.
- Duración de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.
- Necesidad de nuevas dosis de surfactante.
- Morbilidad asociada: incidencia de DAP que requiera tratamiento, ECN, DBP, HIPV>grado II, la presencia de fugas aéreas y la mortalidad.

6.2.3 Definición de variables

Las variables a estudio fueron:

- Necesidad de intubación: se valoró la necesidad de intubación de acuerdo con el protocolo de nuestra unidad. Para su intubación los pacientes debían cumplir al menos uno de los siguientes criterios clínicos o gasométricos:
 - Criterios clínicos:
 - Apnea intratable
 - Hipoxemia o hipercarbia grave
 - Aumento del trabajo respiratorio que prevé fracaso
 - Criterios gasométricos (68):

Tabla 3 Clasificación de Goldsmit. Una puntuación superior a 3 es indicación de iniciar ventilación mecánica invasiva.

Puntuación	0	1	2	3
pH	>7,29	7,20-7,29	7,10-7,20	<7,10
PaO ₂	>60	50-60	<50	<50
PcO ₂	<50	50-60	61-70	>70

- EMH: se definió como la presencia de distrés respiratorio y necesidad de oxígeno suplementario en las primeras horas de vida junto con radiología compatible con patrón de déficit de

surfactante (7).

- Sepsis: clínica compatible con proceso infeccioso (agravamiento del síndrome apneico bradicárdico (SAB), mal estado general, problemas de tolerancia...) con hemocultivo positivo o aumento de parámetros infecciosos.
- DAP hemodinámicamente significativo, considerando tal de acuerdo con las siguientes características ecográficas:
 - o Flujo continuo a través del DAP
 - o Flujo retrógrado holosistólico en la aorta descendente
 - o Dilatación de aurícula izquierda
 - o Diámetro DAP $>1,5-2$ mm
 - o Relación DAP/diámetro aorta descendente $>0,5$
- DBP: Se definió como la necesidad de oxígeno suplementario durante 28 días o más (69).
- ECN: se definió según los criterios de Bell modificados (tabla 4) (70).

Tabla 4 Clasificación de ECN según los los criterios de Bell modificados

ESTADIOS	SIGNOS SITÉMICOS	SIGNOS INTESTINALES	SIGNOS RADIOLÓGICOS
IA Sospecha de ECN	Inestabilidad térmica Apnea Bradicardia Letargia	Resto gástricos/vómitos Distensión abdominal Sangre oculta heces	Normal Dilatación intestinal
IB Sospecha de ECN	Igual que IA	Sangre fresca en heces	Igual que IA
IIA ECN confirmada	Igual que IA	IB y: Ausencia de ruidos intestinales Dolor abdominal	Dilatación intestinal Ileo paralítico Neumatosis
IIB ECN confirmada moderada	IA y: Acidosis metabólica Trombopenia	IIA y: Celulitis de pared Masa abdominal	IIA y: Aire en porta Ascitis
IIIA ECN avanzada	IIB y: Hipotensión Bradicardia Apneas graves Acidosis mixta Coagulación intravascular diseminada Neutropenia	IIB y: Signos de peritonitis Distensión importante Dolor abdominal	IIB y ascitis confirmada
IIIB ECN severa	Igual que IIIA	Igual que IIIA	IIB y neumoperitoneo

7 MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de cohortes, ambispectivo, unicéntrico. Se comparó una cohorte prospectiva en la que se administró surfactante mediante técnica mínimamente invasiva (técnica SONSURE) con una cohorte histórica en la que se empleó la técnica INSURE.

7.2 CRITERIOS INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN TÉCNICA INSURE

- Para la realización de la técnica INSURE los pacientes debían cumplir todos los siguientes *CRITERIOS DE INCLUSIÓN*:
 - o Recién nacido prematuro con EG entre 26⁰- 35⁶ semanas
 - o Edad postnatal entre 30 minutos- 72 horas de vida
 - o Distrés respiratorio que precise ventilación no invasiva por sospecha diagnóstica de EMH.
 - o Necesidad de fracción inspiratoria de oxígeno (FiO₂) suplementaria ≥ 0.3 .
 - o Gasometría previa con pH $>7,20$ y pCO₂ ≤ 60 mmHg.

- Quedaron excluidos aquellos pacientes que cumplieran alguno de los siguientes *CRITERIOS DE EXCLUSIÓN*:

- o Recién nacido prematuro con EG \leq 25 semanas.
- o Existencia de malformaciones fetales severas.
- o Rotura prematura de membranas (RPM) prolongada (>3 semanas) con sospecha de hipoplasia pulmonar.
- o Neumotórax.

7.3 CRITERIOS INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN TÉCNICA SONSURE

- Para la realización de la técnica SONSURE los pacientes debían cumplir todos los siguientes *CRITERIOS DE INCLUSIÓN*:
 - Recién nacido prematuro con EG entre 24⁰- 35⁶ semanas
 - Edad postnatal entre 30 minutos-72 horas de vida
 - Distrés respiratorio que precise ventilación no invasiva por sospecha diagnóstica de EMH
 - Necesidad de FiO₂ >0.21 mantenida.
 - Gasometría previa pH $>7,20$ y pCO₂ ≤ 60 mmHg
- Quedaron excluidos aquellos pacientes que cumplían alguno de los siguientes *CRITERIOS DE EXCLUSIÓN*:
 - Existencia de malformaciones fetales severas.
 - RPM prolongada (>3 semanas) con sospecha de hipoplasia pulmonar.

- Neumotórax.

7.4 PROTOCLO DE ADMINISTRACIÓN DE SURFACTANTE

7.4.1 Protocolo de la técnica INSURE

El protocolo de la técnica INSURE que se aplicó en la cohorte histórica es el siguiente:

- **MATERIAL:**

- ✓ Tubo endotraqueal (TET) de tamaño adecuado
- ✓ Jeringa de 2-5cc.
- ✓ Laringoscopio
- ✓ Pinzas Magill
- ✓ Surfactante (100-200mg/Kg)
- ✓ Ventilación mediante sistema Neopuff®

- **PROCEDIMIENTO:**

- 1) Administración previa de una dosis de choque de cafeína iv (20 mg/Kg) con el objetivo de mejorar la eficacia de la contracción diafragmática y prevenir el fallo de la técnica por apneas.
- 2) Premedicación con atropina (0.02 mg/Kg intravenosa (iv)) y

fentanilo (1-2 mcg/Kg iv) previo a la intubación

3) Intubación con tubo endotraqueal preferentemente de doble (Figura

6) luz de calibre apropiado (tabla 5).

Tabla 5 Criterios de elección de TET en función de peso y edad gestacional.

Edad gestacional (semanas)	Peso (gramos)	Diámetro TET (Milímetros)
<28 SG	<1000 g	2,5 mm
28-34 SG	1000-2000 g	3,0 mm
35-38 SG	2000-3000 g	3,5 mm
>38 SG	>3000 g	3,5-4 mm

4) Intentar no retirar la CPAP nasal durante el procedimiento de intubación.

5) Una vez intubado se debe efectuar un cierre transitorio del flujo de la CPAP nasal o IMV nasal para evitar la sobredistensión gástrica y ventilación manual a través del TET con sistema de control de presiones (Neopuff®), utilizando presión de pico inspiratoria (PIP) de 20 cm H₂O y presión positiva al final de la espiración (PEEP) de 5 cm H₂O), mezcla de FiO₂ (mínima necesaria para mantener saturaciones oxígeno 88-92%) y humidificación de gases.

6) Comprobación de la correcta colocación del TET mediante valoración de la longitud de introducción y auscultación simétrica en ambos hemitórax.

7) Administración del surfactante (Curosurf® 200 mg/Kg) en

aproximadamente 1 minuto.

8) Tras la administración del surfactante se mantiene la ventilación con Neopuff® hasta comprobar que el surfactante no asciende a través del TET y que la respiración es eficaz.

9) Valorar necesidad de administrar naloxona iv si el esfuerzo respiratorio es inadecuado y se ha administrado previamente fentanilo.

10) Duración del procedimiento: Entre 5 y 20 minutos (duración siempre la mínima necesaria). Si tras 20 minutos los pacientes precisan ventilación a través del TET por respiración ineficaz o mantienen necesidades de $FiO_2 \geq 0.3$, se conectarán a ventilación mecánica convencional y se considerará como no completo el procedimiento INSURE.

11) Para la extubación, aumento de nuevo el flujo de la ventilación no invasiva nasal y retirar el TET.

12) Post-extubación conectar inicialmente a IMV nasal con/sin sincronización con tiempo inspiratorio 0.4-0.5 y frecuencia respiratoria 20-60 rpm.

7.4.2 Protocolo de la técnica SONSURE

El Protocolo de administración de Surfactante mediante técnica mínimamente invasiva que se aplica a la cohorte prospectiva fue el siguiente:

- **MATERIAL:**

- ✓ Sonda orogástrica 4 Fr o catéter vascular de 3,5 Fr (Figura 6 y figura 7)
- ✓ Jeringa alimentación de 2-5cc.
- ✓ Laringoscopio
- ✓ Pinzas Magill
- ✓ Surfactante (100-200mg/Kg)

- **PROCEDIMIENTO:**

- 1) Radiografía (RX) de tórax previa : comprobación del diagnóstico EMH y exclusión de complicaciones.
- 2) Administración previa de cafeína (bolo iv de 20 mg/Kg).
- 3) Premedicación con atropina: 0,005-0,025 mg/Kg iv.
- 4) Visualización de la tráquea mediante laringoscopia directa manteniendo en todo momento la ventilación no invasiva.
- 5) Introducción de la sonda a través de la tráquea valiéndose de las pinzas de Magill. Introducir la sonda aproximadamente 1,5-2 cm (quedando aproximadamente en 5-6cm en la comisura bucal).
- 6) Retirar las pinzas de Magill y el laringoscopio.
- 7) Administración del surfactante a través de la sonda lentamente durante 1-3 minutos fijando la sonda con los dedos. Mantener la ventilación no invasiva con los mismos parámetros que llevaba antes de iniciar el procedimiento.

8) Retirar la sonda.

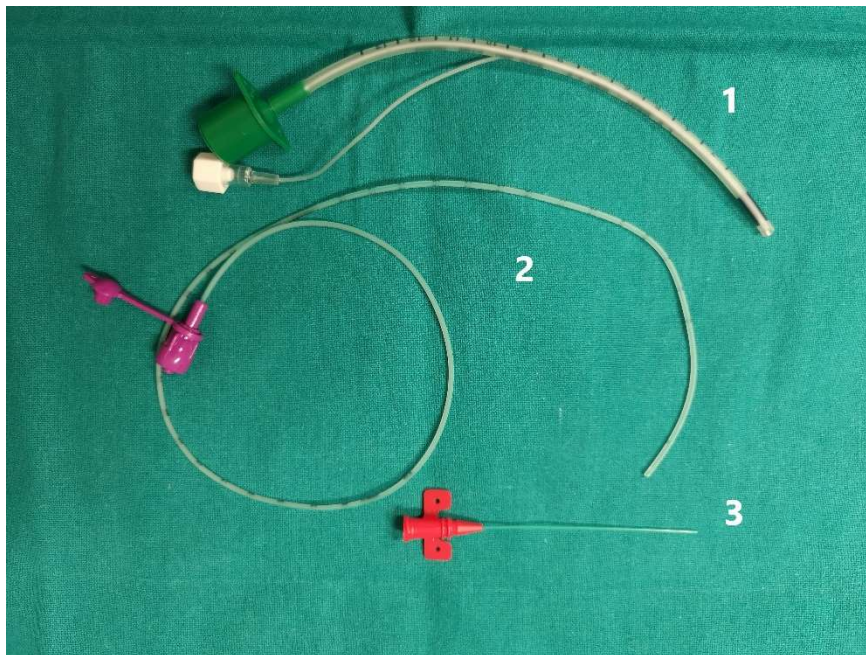


Figura 6 Dispositivos utilizados para la administración del surfactante: 1. TET 2,5mm de doble luz; 2. Sonda de alimentación de 4 Fr; 3. Angiocatéter

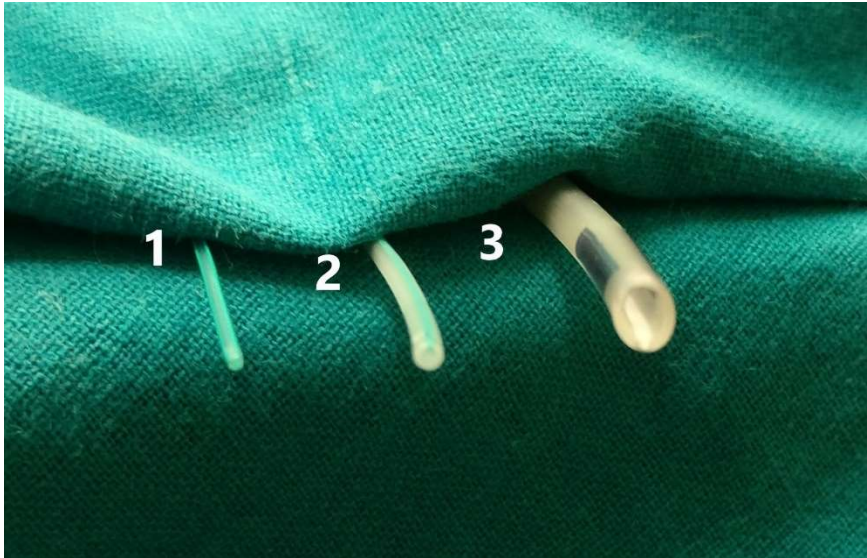


Figura 7 Diámetro externo de los diversos dispositivos utilizados para realizar la administración de surfactante. 1. Angiocatéter 1,1 mm; 2. Sonda de 4 Fr 1,35 mm; 3. TET 2,5 mm de doble luz 3,4 mm.

El procedimiento SONSURE se realizó desde el año 2011 hasta abril del año 2015 utilizando una sonda de alimentación para administrar el surfactante intratraqueal, de acuerdo con el procedimiento descrito inicialmente en la literatura por el grupo de Kribs. Este método es poco traumático, pero cuenta con una serie de dificultades. Por una parte, al ser un dispositivo muy flexible la posibilidad de que se doble y se desvíe hacia el esófago es alta, por lo que, para evitar este suceso y permitir dirigir correctamente la sonda, se utilizan pinzas de Magill. Este instrumento requiere cierto entrenamiento previo para su uso ya que confiere cierta dificultad a la

técnica de introducción de la sonda y dificulta la visión de la glotis (Figura 8).



Figura 8 Procedimiento SONSURE con sonda de alimentación

Debido a esto, posteriormente se modificó la técnica empleada con el objetivo de facilitar la colocación intratraqueal y minimizar el riesgo de dislocación del catéter durante el procedimiento. De esta manera, a partir de mayo de 2015 se empleó un angiocatéter vascular semirrígido para realizar el procedimiento con el que no es necesario el empleo de las pinzas de Magill.

Se suspendió el procedimiento en caso de bradicardia <100 ppm o desaturación $<80\%$ de más de 40 segundos de duración que no remontaron con aumento de FiO_2 o tos severa, reiniciándolo tras estabilización.

El protocolo contempla la administración una segunda dosis de surfactante (100 mg/Kg) si el paciente cumple los mismos criterios clínicos en las siguientes 12-24h tras la administración de la primera dosis.

8 ANÁLISIS Y MÉTODOS ESTADÍSTICOS

8.1 CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Se deseaba comprobar la hipótesis de que la administración de surfactante mediante SONSURE disminuye la tasa de intubación en las primeras 72h de vida. El estudio pretendía detectar un riesgo relativo mínimo de 1.8, con potencia estadística del 85% y riesgo alfa del 5%. Se estimó por estudios previos que el riesgo de intubación en el grupo de pacientes tratados con la técnica INSURE es del 28%. Con estas premisas se precisaron un total de 168 pacientes. Los análisis estadísticos se realizaron con pruebas bilaterales utilizando el programa SPSS 17.

8.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la variable principal, tasa de intubación, así como para las variables binarias, se realizó una prueba de comparación basal de Chi cuadrado de Pearson.

En el caso de las variables cuantitativas se estudió inicialmente su normalidad. En caso de que cumplieran la normalidad se realizó una comparación de medias para grupos independientes mediante el estadístico T de Student. En caso de no cumplir los criterios de normalidad se realizaron pruebas no paramétricas.

Para la variable primaria, tasa de intubación, tanto en las 72 horas tras el procedimiento como para la intubación tardía, se realizó un análisis de posibles factores de confusión y se analizó el efecto de la intervención en un modelo de regresión logística binaria. Se elaboraron 3 modelos con el objetivo de analizar la influencia del tipo de técnica empleada (SONSURE versus INSURE), así como del dispositivo utilizado (ANGIOCATETER versus SONSURE y ANGIOCATETER versus INSURE). En el modelo se incluyeron aquellas variables relevantes de acuerdo a la bibliografía previa y las que resultaron estadísticamente significativas en el modelo bivariante.

9 RESULTADOS

Durante el periodo de observación de administración de surfactante mediante técnica mínimamente invasiva (SONSURE) 756 pacientes entre 24⁰ y 35⁶ semanas de gestación ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia. De ellos 275 se diagnosticaron de EMH y 206 precisaron administración de surfactante, pero 25 se intubaron previamente a su administración. De esta forma 181 pacientes se manejaron con ventilación no invasiva inicialmente y recibieron surfactante mediante técnica SONSURE (Figura 9). El tamaño muestral final fue adecuado para el análisis de nuestros objetivos.

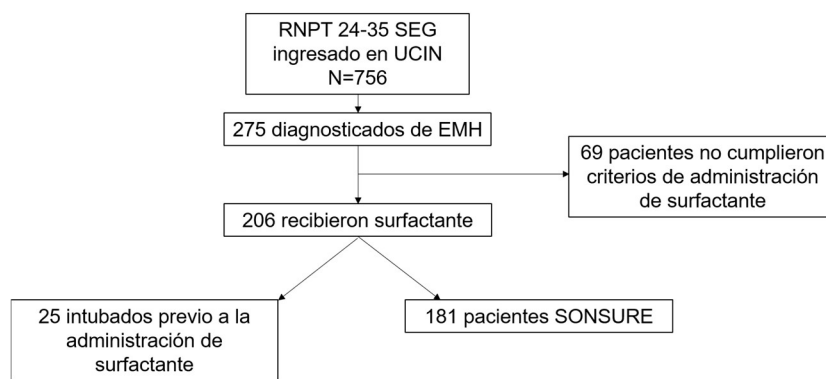


Figura 9 Diagrama de flujo de la población reclutada

La cohorte de pacientes SONSURE se comparó con una cohorte histórica de 31 niños ingresado en el periodo inmediatamente anterior

entre 2009 y 2011 en los que se administró surfactante mediante técnica INSURE

El cuidado perinatal y los protocolos de manejo postnatal de nuestra Unidad Neonatal no varió de forma significativa en ambos periodos. Los criterios de intubación, los criterios diagnósticos y de manejo de la patología asociada al parto prematuro (DAP, DBP, sepsis...) se mantuvieron sin cambios el tiempo que duró la recogida de pacientes. Las características basales y factores de riesgo perinatales de ambas cohortes se recogen en la tabla 6.

Tabla 6 Características basales y factores de riesgo prenatal en los grupos INSURE y SONSURE (Mediana y rango intercuartílico)

	SONSURE (N=189)	INSURE (n=31)	P
Edad gestacional	30 (27-32)	30 (28-33)	0,043
Peso (gramos)	1320 (910-1730)	1450 (1135-2150)	0,071
Sexo (% , N)			0,107
- Mujer	44% (84)	29% (9)	
- Hombre	56% (105)	71% (22)	
Corticoides prenatales (% , N)	93% (175)	71% (22)	0,001
Tipo de parto (% , N)			0,622
- Vaginal	25% (47)	29% (9)	
- Cesárea	75% (142)	71% (22)	
Apgar 1 minuto	7 (5-9)	6 (5-8)	0,439
Apgar 5 minutos	9 (8-10)	9 (8-10)	0,475

No encontramos diferencias en el peso al nacimiento, la puntuación en el test de Apgar, el tipo de parto y el soporte respiratorio previo a la administración de surfactante.

Encontramos diferencias en cuanto a la EG entre las dos cohortes, siendo la cohorte de SONSURE de menor EG que el grupo INSURE (30 (27-32) vs 30 (28-33) $p= 0,043$). Estas diferencias se explican debido a que en el protocolo de la técnica SONSURE se incluyeron pacientes de 24 semanas en adelante, mientras que en los criterios de inclusión del procedimiento INSURE, la edad gestacional inferior era de 26 semanas.

Encontramos también diferencias entre ambos grupos en el porcentaje de niños que recibieron corticoides prenatales, siendo mayor el porcentaje de niños que recibieron corticoides en el grupo SONSURE (93% vs 71%).

Para terminar, en el grupo tratado mediante técnica mínimamente invasiva la primera dosis de surfactante se administró de forma más precoz, y con menor FiO_2 que en el grupo INSURE, además la cantidad de surfactante administrada fue significativamente mayor en el grupo SONSURE (Tabla 7).

Tabla 7 Variables relacionadas con la situación respiratoria y la administración de surfactante.

	SONSURE (N=189)	INSURE (n=31)	P
Horas de vida surfactante	5 (3-15)	13 (4-24)	0,003
FiO2 previa	0,3 (0,28-0,36)	0,35 (0,3-0,4)	0,002
CPAP	14%	12%	1
IMV	86%	88%	1
Dosis surfactante	200 (180-200)	161 (145-176)	0,000

9.1 VARIABLE PRINCIPAL

Si analizamos en crudo la variable principal en los dos grupos, 46 pacientes (24%) en el grupo SONSURE precisaron intubación en las primeras 72 horas tras administrar el surfactante mientras que en el grupo INSURE fueron 9 (29%) los niños intubados en este periodo de tiempo. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para esta variable ($p=0,576$).

Se representa gráficamente el porcentaje de pacientes que requirieron intubación y conexión a ventilación mecánica por edad gestacional (Figura 10). En dicha figura se observa cómo el 100% de los pacientes entre 25 y 27 semanas de edad gestacional, en los que el surfactante se administró por técnica INSURE, precisaron intubación en las 72 horas siguientes a la administración, comparado con un 56%, 65% y 36% en los pacientes de 25, 26 y 27 semanas respectivamente del grupo de estudio. A partir de las 27 semanas de gestación, el porcentaje de pacientes que precisan intubación tras la administración de surfactante desciende de forma progresiva en ambos grupos. La morfología característica en “dientes de sierra” encontrada en la población del grupo INSURE se debe al efecto clásico de representar una incidencia pequeña en el seno de un pequeño tamaño muestral reducido, por lo que hay que interpretarlo con cautela.

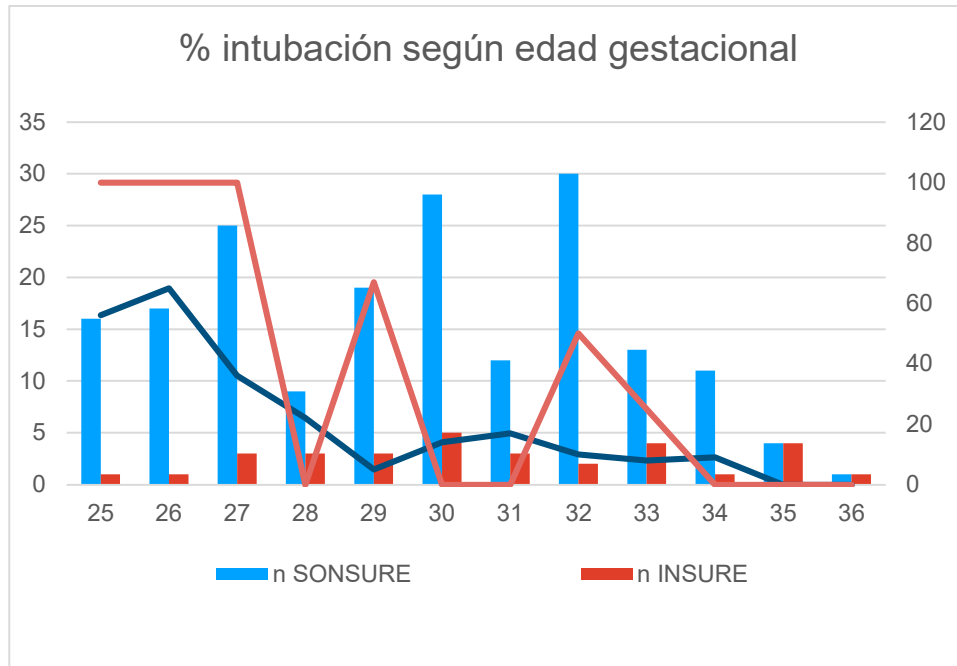


Figura 10 Porcentaje intubación en las 72 horas tras la administración del surfactante según la edad gestacional (en el eje Y izquierdo se observa la n de cada grupo, el eje derecho representa el % de pacientes intubados)

Dado el diseño de nuestro estudio, con el objetivo de valorar el efecto real de la técnica empleada sobre el riesgo de intubación en las primeras 72h de vida, se aplicó un modelo de regresión logística binaria en la que se incluyeron todas aquellas variables que se consideraron potenciales factores de confusión para la variable principal (Figura 11).

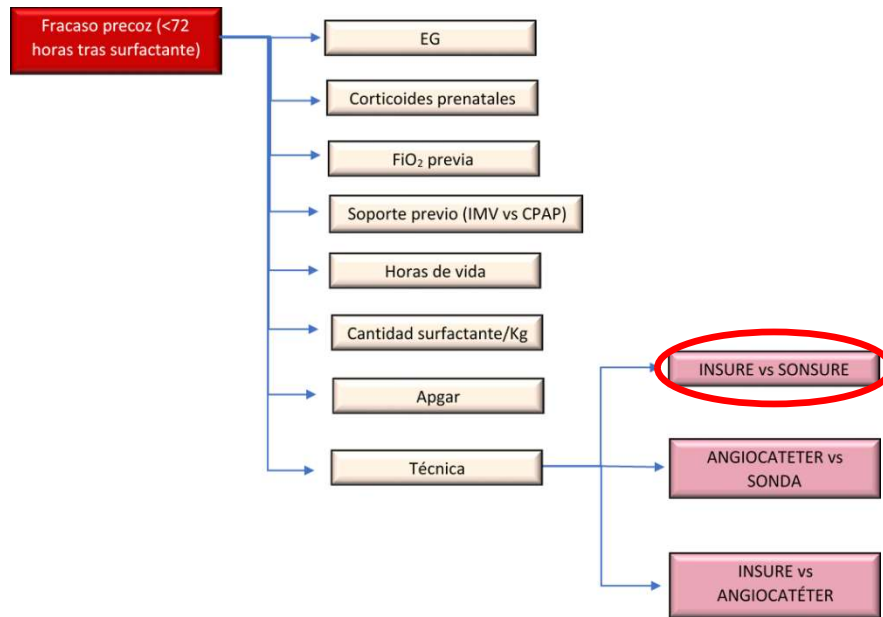


Figura 11 Variables introducidas en el modelo de regresión de fracaso de la administración de surfactant

Así se controló el procedimiento por aquellas variables que resultaron significativas en el análisis descriptivo, dichas variables fueron la EG, considerando que a menor edad gestacional mayor riesgo de fracaso, las horas a las que se administra el surfactante ya que existe evidencia de que la administración tardía puede disminuir su eficacia, la FiO₂ previa a la administración como indicativo de gravedad de la clínica respiratoria en el momento de la administración, la dosis de surfactante, la administración prenatal de corticoides ya que su ausencia puede condicionar un peor estado clínico en el recién nacido pretérmino. Se

incluyeron además aquellas variables que, sin resultar significativas en el análisis descriptivo, se consideraron como posibles factores de riesgo de intubación precoz, el Apgar al nacimiento como indicador de la situación clínica de los pacientes, el soporte respiratorio utilizado en el momento de la administración de surfactante y la técnica a estudio empleada en la administración (Tabla 8).

Tabla 8 Modelo de regresión con potenciales factores de confusión para la intubación en las primeras 72 horas tras la administración de surfactante (INSURE vs SONSURE)

		B	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
					Lower	Upper
Step 1	Técnica (SONSURE vs INSURE)	-,543	,325	,581	,197	1,714
	EG	-,507	,000	,603	,503	,721
	Apgar 1 min	,090	,471	1,094	,856	1,398
	Apgar 5 min	,214	,322	1,238	,811	1,891
	Corticoides parto	-,415	,606	,660	,136	3,204
	Horas	,012	,618	1,012	,966	1,060
	FiO2 previa	3,318	,029	27,609	1,404	543,081
	Soporte	-,550	,666	,577	,048	7,000
	Cantidad	-,017	,032	,983	,967	,999
	Constante	14,005	,000	1208812,962		

En nuestro modelo la técnica empleada para la administración del surfactante no resultó ser factor de riesgo independiente para la intubación en las primeras 72h tras el procedimiento tras el ajuste por los factores de confusión (OR 0,635 IC 95% (0,217 a 1,864)).

Como factores de riesgo independientes relacionados con la necesidad de intubación precoz tras la administración de surfactante, considerando precoz las primeras 72 horas tras el procedimiento, encontramos la edad gestacional (OR 0,628 (IC 95% 0,531 a 0,742)), la FiO₂ previa al tratamiento (OR 17,366 (IC 95% 1,047 a 288,173)), así como la cantidad de surfactante administrada (OR 0,983 (IC 95% 0,967 a 0,999)).

9.2 VARIABLES SECUNDARIAS

9.2.1 Seguridad de la técnica

Con el objetivo de valorar la seguridad de la técnica SONSURE analizamos eventos adversos relacionados directamente con la administración de surfactante. Se consideraron así los episodios de bradicardia y desaturación durante el procedimiento, el número de ocasiones en que se tuvo que interrumpir la técnica y los procedimientos fallidos, definiendo tales como aquellos en los que se objetivó que el surfactante no había llegado en su totalidad a la vía respiratoria (Figura 12).

Se produjeron episodios de desaturación por debajo de 80% en un 9,5% de los pacientes (n=18), en el caso de los episodios de bradicardia, sólo ocurrieron en un 0.5% de los casos (n=1). Únicamente un paciente presentó algún episodio de bradicardia durante la administración de surfactante (0.5%), es el único paciente en el que la técnica fue interrumpida.

En 12 ocasiones se registró alguna incidencia durante el procedimiento (6.3%), en su mayoría se observó paso de surfactante a estómago o bien reflujo de este durante o tras finalizar el procedimiento. En la mitad de los casos se consideró la pérdida del surfactante lo bastante relevante como para considerar administrar una nueva dosis. En 3 de estos pacientes (50%) se repitió la administración de forma inmediata, mientras que en otras 3 ocasiones (50%) los pacientes precisaron repetir el tratamiento con surfactante de forma diferida.

Cuando realizamos el análisis de seguridad por subgrupos, en función del dispositivo utilizado, en la cohorte SONSURE no encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la incidencia de desaturaciones y bradicardias. Sin embargo, existe un número significativamente mayor de intentos fallidos en el periodo en el que el surfactante se administró por sonda, en el que se registraron fallos en la técnica de administración en 10 pacientes (12%) frente a 2 (2%) en el periodo de angiocatéter ($p=0.007$).

En la cohorte INSURE dos de los pacientes no pudieron ser extubados tras la administración del surfactante, por lo que se produjo un fracaso de la técnica en un 6% de los casos. En el grupo SONSURE únicamente un paciente precisó suspender el procedimiento y administrar el surfactante mediante técnica INSURE (0.5%).

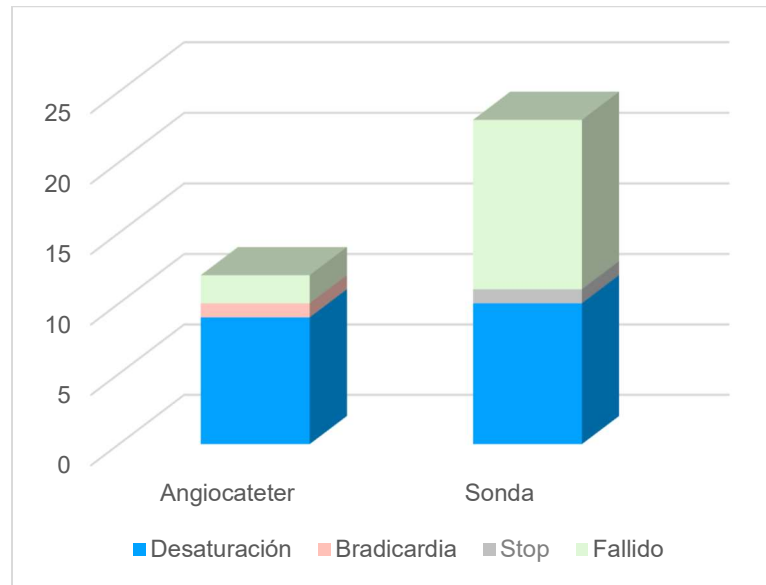


Figura 12 Porcentaje de eventos adversos durante la administración de surfactante

9.2.2 Variables secundarias relacionadas con la morbilidad asociada, días de estancia y necesidad de nueva administración de surfactante.

Los resultados referentes a la comparación de la incidencia de las variables secundarias analizadas se encuentran resumidos en la Tabla 9. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de ninguna de las complicaciones tempranas y tardías analizadas entre ambos grupos.

Ambas técnicas mostraron una incidencia similar en cuanto a las comorbilidades asociadas a la prematuridad, sin presentar diferencias estadísticamente significativas en la presencia de DAP, ECN, sepsis, HIV, neumotórax. Así mismo no encontramos diferencias en cuanto a la evolución a DBP de los pacientes de ambos grupos.

De la misma forma, no hubo diferencia en los días que precisaron los pacientes de ambos grupos ventilación mecánica invasiva y ventilación no invasiva. La estancia en UCIN tampoco fue estadísticamente significativa.

Al analizar los resultados, sólo se encontró diferencias estadísticamente significativas en la necesidad de administración de una segunda dosis de surfactante en el grupo de estudio, sin que aparentemente este hecho tuviera repercusión. En el grupo SONSURE 46 (24%) niños precisaron una segunda dosis de surfactante, mientras que sólo 2 (6%) pacientes del grupo INSURE la precisaron ($p=0,025$).

Tabla 9 Variables secundarias en los grupos INSURE-SONSURE.

	SONSURE (N=189)	INSURE (n=31)	
Intubación <72h (% , N)	24% (23)	29% (9)	0,576
Intubación (% , N)	31% (59)	36% (11)	0,679
2ª dosis surfactante (% , N)	24% (28)	6% (2)	0,025
DAP (% , N)	39% (36)	35% (11)	0,697
ECN (% , N)	5% (4)	10% (3)	0,264
Sepsis (% , N)	23% (13)	16% (5)	0,408
HIV (% , N)	18% (14)	23% (7)	0,604
DBP (% , N)	11% (7)	6% (2)	0,472
Neumotórax (% , N)	9% (8)	6% (2)	0,581
Horas VNI	370 (188)	238 (31)	0,065
Horas VM	100 (188)	62 (31)	0,361
Días UCIN	29 (186)	21 (28)	0,204
Exitus (% , N)	5% (6)	3% (1)	0,625

9.2.3 Factores de riesgo de intubación en cualquier momento del ingreso

Con el objetivo de ajustar el efecto de la técnica utilizada para la administración de surfactante sobre la necesidad de intubación y conexión a ventilación mecánica por los posibles factores de confusión implicados se realizó un nuevo modelo de regresión logística. En este modelo se introdujo, junto a la técnica realizada, aquellos factores tardíos que pueden condicionar o reflejar un empeoramiento clínico que lleve a la necesidad de ventilación invasiva, como pueden ser la presencia de sepsis, el DAP o la necesidad de una segunda dosis de surfactante. (Figura 13). En este caso, en el análisis descriptivo, sólo encontramos diferencia estadísticamente significativa en la necesidad de una segunda dosis de surfactante. Introdujimos también la EG, puesto que existe diferencia entre ambos grupos, y la técnica, con el objetivo de determinar si la técnica empleada para la administración de surfactante influye en la necesidad de ventilación mecánica (Tabla 10).

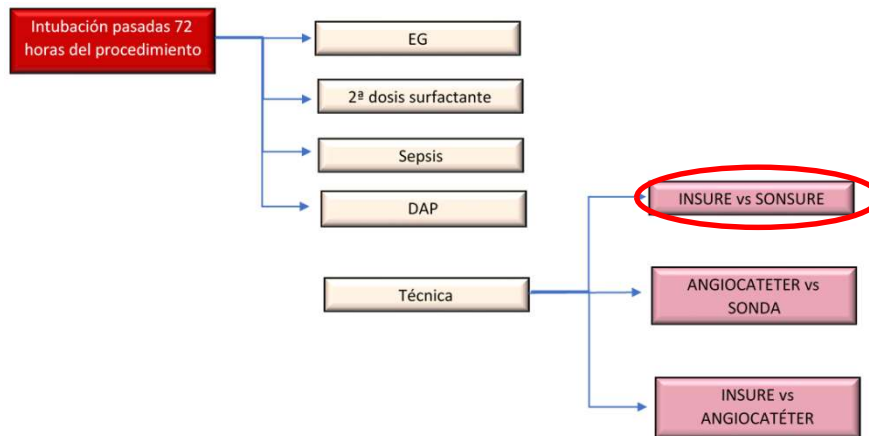


Figura 13 Variables introducidas en el modelo de regresión que determina los factores de riesgo de intubación tras 72 horas de la administración de surfactante

Cuando analizamos la intubación en cualquier momento del ingreso encontramos que, de acuerdo con nuestro modelo de regresión, la técnica de administración de surfactante mediante técnica SONSURE supone un factor protector independiente frente a la necesidad de ventilación mecánica invasiva durante el ingreso (OR 0,268 IC 95% (0,088 a 0,817)).

De nuevo, en este modelo, igual que en el caso de la ventilación mecánica precoz, encontramos una asociación inversa entre la EG y la necesidad de intubación durante el ingreso (OR 0,719 (IC 95% 0,607 a 0,852)).

La persistencia de DAP y la necesidad de una segunda dosis de surfactante resultaron factores de riesgo independientemente asociados

a la intubación con una OR respectivamente de 6,374 (IC 95% 2,725 a 14,907) y 9,203 (IC 95% 3,417 a 24,785).

Tabla 10 Modelo de regresión con potenciales de confusión para la intubación en cualquier momento del ingreso hospitalario (INSURE vs SONSURE).

		B	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
					Lower	Upper
Step 1 ^a	Técnica	-1,318	,021	,268	,088	,817
	EG	-,330	<0,001	,719	,607	,852
	2 ^a dosis	2,220	<0,001	9,203	3,417	24,785
	DAP	1,852	<0,001	6,374	2,725	14,907
	Sepsis	,852	,073	2,345	,923	5,956
	Constante	8,274	,002	3921,118		

9.2.4 Influencia del dispositivo utilizado para el procedimiento SONSURE (ANGIOCATÉTER vs SONDA)

El procedimiento SONSURE se realizó desde el año 2011 hasta abril del año 2015 utilizando una sonda de alimentación para administrar el surfactante intratraqueal, de acuerdo con el procedimiento descrito inicialmente en la literatura por el grupo de Kribs. Posteriormente se modificó la técnica de forma que a partir de mayo de 2015 se empleó un angiocatéter vascular semirrígido para realizar el procedimiento, con la intención de facilitar la administración

de surfactante y minimizar los casos de malposición de la sonda o dislocación durante el mismo.

Con el objetivo de evaluar si estas diferencias a favor del catéter vascular podrían influir en los resultados del procedimiento, comparamos la población de pacientes que recibieron surfactante mediante técnica mínimamente invasiva en función del tipo de material utilizado.

Al comparar los dos dispositivos utilizados para la realización de la técnica SONSURE no encontramos diferencias significativas en las variables demográficas y perinatales, siendo ambas poblaciones comparables en sus características basales. (Tabla 10)

Tabla 11 Variables demográficas SONDA VS ANGIOCATÉTER

	SONDA (N=85)	ANGIOCATÉTER (n=104)	
Edad gestacional (sem)	30 (27-32)	29 (27-32)	0,287
Peso (gramos)	1320 (910-1795)	1320 (909-1707)	0,677
Sexo (% , N)			
- Mujer	39% (33)	49% (51)	0,160
- Hombre	61% (52)	53% (53)	
Apgar 1 minuto	7 (5-8)	8 (6-9)	0,131
Apgar 5 minutos	9 (8-10)	9 (8-10)	0,144
Corticoides prenatales (% , N)	94% (80)	91% (95)	0,469
Horas de vida	5 (3-13)	5 (3-16)	0,67
FiO2 previa	0,3 (0,29-0,4)	0,3 (0,27-0,35)	0,068
Dosis	190 (163-200)	200 (189-200)	0,000

Sin embargo, cuando analizamos las variables clínicas, encontramos diferencias entre los dos grupos en parámetros que podrían influir en los resultados de la técnica (Tabla 11). Por una parte, la dosis de surfactante administrada fue estadísticamente menor en el grupo sonda vs grupo angiocatéter ($p=0,000$). La necesidad de una segunda dosis de surfactante, y por lo tanto de un segundo procedimiento, fue significativamente mayor en el grupo sonda que en el de angiocatéter, 33% vs 17% respectivamente ($p=0,013$)

Por otra parte, también fue mayor el número de sepsis en el grupo angiocatéter, objetivándose un 30% en este grupo de pacientes frente al 13% en el grupo en el que se utilizó la sonda, pudiendo presentar así un mayor fracaso de la técnica en este grupo de pacientes (Tabla 12).

Tabla 12 Variables clínicas SONDA VS ANGIOCATÉTER

	SONDA (N=85)	ANGIOCATETER (n=104)	
TET 72H (% , N)	27% (23)	22% (23)	0,431
TET (% , N)	34% (29)	29% (30)	0,437
2ª dosis (% , N)	33% (28)	17% (18)	0,013
DAP (% , N)	42% (36)	36% (38)	0,415

Exitus (% , N)	7% (6)	4% (4)	0,326
HIV (% , N)	17% (14)	20% (21)	0,537
Sepsis (% , N)	15% (13)	29% (30)	0,027
DBP (% , N)	8% (7)	13% (13)	0,357
Neumotórax (% , N)	9% (8)	10% (10)	0,962
ECN (% , N)	5% (4)	5% (5)	0,974
Horas VM	0 (0-93)	0 (0-107)	0,343
Horas VNI	136 (94-537)	180 (97-762)	0,196
Días de CIN	14 (7-44)	14 (7-49)	0,697

De nuevo en este apartado realizamos un modelo de regresión logística binaria para ajustar por posibles factores de riesgo independiente sobre la variable principal, la intubación en las primeras 72 horas tras el procedimiento (Figura 14 y Tabla 13).

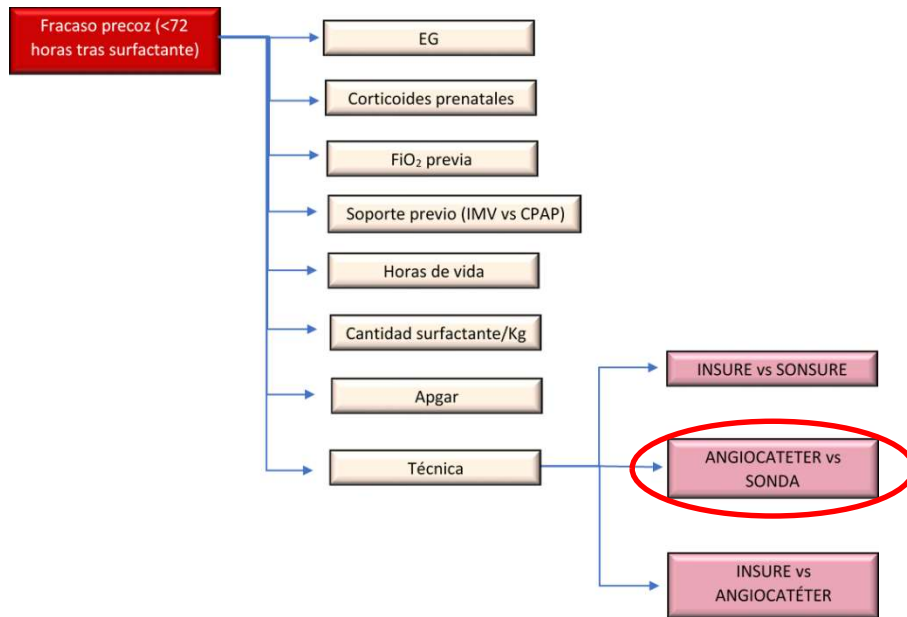


Figura 14 Variables introducidas en el modelo de regresión logística

Según nuestros datos, la técnica empleada para administrar el surfactante no supone un factor de riesgo para precisar intubación, y nuevamente la EG se encuentra estadísticamente relacionada (OR 0.607 (IC95% 0,501 a 0,736)), con lo que podemos concluir que la administración de surfactante mediante técnica SONSURE no aumenta el riesgo de intubación precoz en los recién nacidos pretérmino.

Tabla 13 Modelo de regresión logística para determinar factores asociados a la intubación precoz en los pacientes del grupo SONSURE (Angiocatéter vs sonda).

		B	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
					Lower	Upper
Step 1	Técnica (ANGIO VS SONDA))	-,209	,635	,811	,342	1,925
	Apgar 1min	,133	,324	1,143	,877	1,490
	Apgar 5 min	,210	,368	1,234	,780	1,952
	Corticoides	-,891	,415	,410	,048	3,501
	Horas	,016	,557	1,016	,964	1,070
	FiO2 previa	2,767	,069	15,914	,804	315,053
	Soporte (CPAP vs IMV)	-,663	,604	,515	,042	6,293
	Cantidad	-,012	,221	,988	,970	1,007
	EG	-,499	<0,001	,607	,501	,736
	Constante	12,328	,002	225826,149		

De igual forma que en el modelo en el que se analizó la intubación precoz en los grupos SONSURE e INSURE, en este modelo, ni la administración de corticoides prenatales ni el Apgar al nacimiento, ni las horas a las que se administró el surfactante, ni el soporte previo, son factores de riesgo independiente para la intubación en las primeras 72 horas tras el procedimiento. En este modelo, la FiO2 previa a la administración del surfactante pierde su efecto estadístico al controlarse

por la técnica realizada, a diferencia del resultado obtenido al comparar SONSURE con INSURE.

De la misma forma que realizamos el análisis de factores de riesgo independientes de intubación a lo largo del ingreso entre los grupos INSURE y SONSURE, decidimos valorar también qué variables resultaban directamente relacionadas con dicha necesidad de ventilación a largo plazo teniendo en cuenta el dispositivo empleado para la técnica SONSURE, es decir controlando en función de si se había realizado con sonda o bien con angiocatéter (Figura 15).

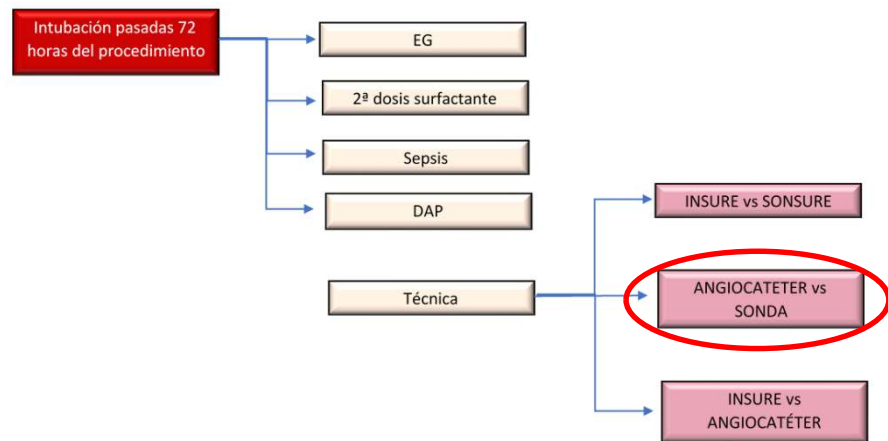


Figura 15 Variables introducidas en el modelo de regresión logística

Tabla 14 Modelo de regresión logística con posibles factores de confusión en cuanto a intubación tardía en los grupos SONDA vs ANGIOCATÉTER

		B	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
					Lower	Upper
Step 1	Técnica (ANGIO VS SONDA)	-,277	,544	,758	,309	1,857
	EG	-,375	<0,001	,687	,569	,830
	2ª dosis	2,212	<0,001	9,138	3,158	26,444
	DAP	1,890	<0,001	6,617	2,575	17,004
	Sepsis	,922	,083	2,514	,887	7,126
	Constante	8,345	,004	4208,983		

Como se observa en la tabla 14, y de la misma forma que cuando en el modelo controlamos por tipo de técnica empleada (SONSURE vs INSURE), en este modelo en el que controlamos por dispositivo utilizado para la realización de la técnica SONSURE, tanto la EG, (OR 0,687 (IC 95% 0,569 a 0,830)) como la necesidad de una segunda dosis de surfactante (OR 9,138 (IC 95% 3,158 a 26,444)) y la presencia de DAP (OR 6,6617 (IC 95% 2,575 a 17,004)) son factores relacionados de forma independiente con la necesidad de ventilación mecánica invasiva a lo largo del ingreso. El dispositivo empleado en la administración de surfactante mediante técnica SONSURE no influye en la necesidad de intubación a largo plazo.

**9.2.5 Influencia del dispositivo utilizado para el procedimiento
SONSURE vs INSURE**

En la tabla 15 se recogen las características comparativas del grupo de control INSURE con respecto a los pacientes del grupo SONSURE en el que la técnica se realizó angiocatéter. Como se puede observar, los pacientes fueron de menor EG y menor peso que los del grupo INSURE, con una diferencia estadísticamente significativa, $p=0,015$ y $p= 0,036$ respectivamente.

Tabla 15 Variables demográficas INSURE VS angiocatéter

	INSURE (N=31)	ANGIOCATETER (n=104)	
Edad gestacional (sem)	30 (28-33)	29 (27-32)	0,015
Peso (gramos)	1450 (1135-2150)	1320 (909-1707)	0,036
Sexo (% , N)			
- Mujer	29%	51%	0,049
- Hombre	71%	49%	
Apgar 1 minuto	6 (5-8)	8 (6-9)	0,327

Apgar 5 minutos	9 (8-10)	9 (8-10)	0,399
Corticoides prenatales (%, N)	71%	91%	0,003
Horas de vida surfactant (%, N)	14 (4-24)	5 (3-16)	0,007
FiO2 previa	0,35 (0,3-0,4)	0,3 (0,27-0,35)	< 0,001
Dosis	161 (145-176)	200 (189-200)	< 0,001

En cuanto a las variables clínicas, encontramos diferencias entre ambos grupos en las horas de vida a las que se administró el surfactante ($p=0,07$) y la FiO_2 previa a la administración ($p<0,001$), ambas menores en el grupo de angiocatéter.

La dosis de surfactante administrada por Kg de peso fue menor en los pacientes del grupo INSURE ($p=0,000$), igual que en la comparación con el total del grupo SONSURE. Los pacientes del grupo SONSURE con angiocatéter precisaron más horas de ventilación no invasiva (Tabla 16).

	INSURE (N=31)	ANGIOCATETER (n=104)	
TET 72H (% , N)	29% (9)	22% (23)	0,473
TET (% , N)	36% (11)	29% (30)	0,481
2ª dosis (% , N)	6% (2)	17% (18)	0,135
DAP (% , N)	35% (11)	36% (38)	0,915
Exitus (% , N)	3% (1)	4% (4)	0,872
HIV (% , N)	23% (7)	20% (21)	0,773
Sepsis (% , N)	16% (5)	29% (30)	0,156
DBP (% , N)	6% (2)	13% (13)	0,347
Neumotórax (% , N)	6% (2)	10% (10)	0,313
ECN(% , N)	10% (3)	5% (5)	0,974
Horas VM	0 (0-54)	0 (0-107)	0,204
Horas VNI	96 (60-197)	180 (97-762)	0,031
Días de CIN	10 (5-24)	14 (7-49)	0,217

Tabla 16 Variables clínicas INSURE VS angiocatéter

De nuevo realizamos un modelo de regresión logística en el que introducimos aquellas variables, que como hemos comentado

previamente, consideramos que podrían estar relacionadas de forma directa con la necesidad de intubación y ventilación mecánica precoz (Figura 16).

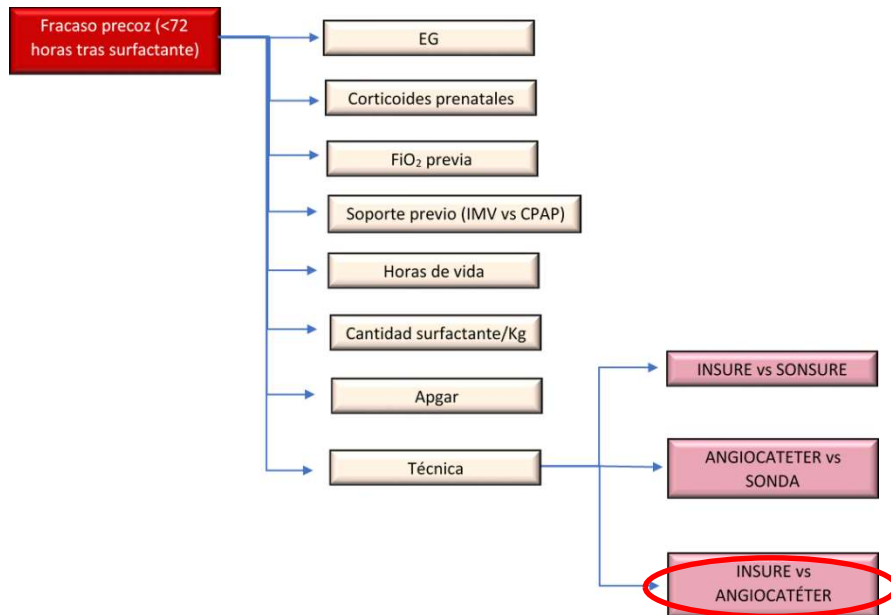


Figura 16 Variables introducidas en el modelo de regresión logística

Al analizar la muestra para determinar qué factores de riesgo están implicados en la intubación en las 72 horas posteriores a la técnica encontramos que la EG se mantiene como factor de riesgo independiente (OR 0,561 (IC 95% 0,433 a 0,728)). Sin embargo, la técnica empleada no es un factor de riesgo para la intubación precoz en este modelo.

Cuando comparamos el grupo de niños en el que el surfactante se administró con angiocatéter frente al grupo INSURE, la necesidad de oxígeno previa al procedimiento supone un factor de riesgo para la intubación, a mayor necesidad de FiO₂, mayor riesgo de intubación en las 72 horas posteriores a la técnica (OR 14466,9 (IC95% 18,988 a 1,102) (Tabla 17).

Tabla 17 Modelo de regresión logística con factores asociados a la intubación precoz en el recién nacido pretérmino

		Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
				Lower	Upper
Step 1	Técnica (INSURE vs ANGIOCATÉTER)	,175	,345	,074	1,604
	EG	<0,001	,481	,349	,664
	Apgar 1 min	,140	1,348	,906	2,005
	Apgar 5 min	,313	1,395	,730	2,666
	Corticoides	,685	,670	,097	4,634
	Horas	,647	1,018	,944	1,097
	Soporte (CPAP vs IMV)	,219	,130	,005	3,379
	Cantidad	,424	,986	,953	1,020
	FiO2 previa	,005	14466,905	18,988	1,102E7
	Constante	,005	2,069		

El dispositivo empleado para realizar la técnica SONSURE no supone un factor de riesgo independiente para la intubación en las 72 horas posteriores a la misma OR 0,345 (IC 95% 0,074 a 1,604)).

Dentro del análisis quisimos determinar también si la utilización de angiocatéter para administrar de surfactante influía de forma directa en la necesidad de ventilación mecánica durante el ingreso (Figura 17).

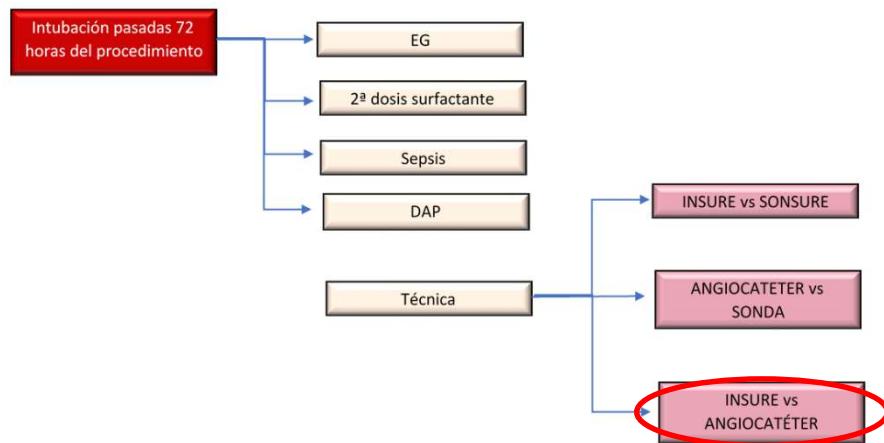


Figura 17 Variables introducidas en el modelo de regresión logística

Incluimos en el modelo aquellos factores que previamente habíamos tenido en cuenta como posibles factores de confusión, y que suponen variables que reflejan la situación clínica del paciente, como la presencia de DAP, de sepsis o la necesidad de una segunda dosis de surfactante.

En cuanto a nuestra variable de estudio principal, la influencia de la técnica empleada en la necesidad de intubación, observamos que la administración de surfactante con angiocatéter supuso un factor protector frente a la necesidad de ventilación mecánica a lo largo del ingreso (OR 0,212 (IC 95% 0,059 a 0,769)). Por lo que respecta al resto de variables incluidas, todas ellas, sepsis, DAP, EG y necesidad de una segunda dosis de surfactante, resultaron ser factores de riesgo para la intubación pasadas las 72 horas de la terapia con surfactante (Tabla 18).

Tabla 18 Modelo de regresión logística con factores de riesgo asociados a la intubación tardía.

		B	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
					Lower	Upper
Step 1 ^a	EG	-,327	,007	,721	,569	,914
	Técnica	-1,550	,018	,212	,059	,769
	Sepsis	1,641	,009	5,160	1,518	17,536
	DAP	2,400	<0,001	11,026	3,184	38,187
	2 ^a dosis	1,996	,017	7,358	1,432	37,802
	Constante	7,742	,039	2302,575		

10 DISCUSIÓN

Desde que en 1959 comenzara a plantearse la deficiencia de surfactante como un mecanismo implicado en el desarrollo de la DBP, son numerosos los trabajos que han demostrado la eficacia de la administración exógena del mismo en el tratamiento de la EMH del prematuro (71). La terapia con surfactante ha demostrado reducir la muerte o DBP (7,72,73).

A raíz de la generalización del uso de la CPAP desde el nacimiento en los grandes prematuros, la técnica de administración de surfactante ha evolucionado en los últimos años desde la administración intratraqueal con extubación inmediata (técnica INSURE) a la administración durante la respiración espontánea del paciente sin tener que interrumpir el soporte ventilatorio no invasivo, así se han desarrollado las llamadas mínimamente invasivas, en siglas inglesas MIST (“Minimal Invasive Surfactant Treatment”) o menos invasivas, LISA (“Less Invasive Surfactant Administration”) (74). En 1992 se publicó por primera vez un trabajo en el que se administró el surfactante mediante una fina sonda gástrica (56,74). A pesar de estos datos, los años posteriores fue la técnica INSURE la más utilizada como vía para administrar el surfactante, técnica que implica la ventilación invasiva con presión positiva por lo que puede inducir daño en un pulmón susceptible como es el del recién nacido pretérmino. Una década después, Angela Kribs retomó el uso de técnicas menos invasivas para la terapia con surfactante que poco a poco se han ido generalizando

(75). En la Guía de consenso europea en el manejo del SDR, cuya última actualización se publicó en 2019, la recomendación es de administrar el surfactante en aquellos pacientes que lo necesiten, y que se mantengan estables con respiración espontánea y soporte no invasivo, mediante técnica mínimamente invasiva, siempre que el personal sea experimentado en dicha técnica (7). Aunque existen otras formas de administración evitando la intubación endotraqueal clásica que se han estudiado como la nebulización, la instilación laríngea y la administración mediante mascarilla laríngea, su uso ha sido restringido a estudios clínicos (39,76,77). De acuerdo con lo publicado por varios autores, estos métodos menos invasivos podrían disminuir la necesidad de ventilación mecánica y la incidencia de DBP en comparación con el manejo clásico de intubación para la administración de surfactante y conexión a ventilación mecánica (64,78,79). Sin embargo, a pesar de la generalización de su uso en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, existe poca literatura que haya comparado la técnica INSURE con estas nuevas técnicas menos invasivas.

Ante los resultados publicados acerca de la seguridad y eficacia de la técnica LISA, en 2011 se modificó el protocolo de administración de surfactante en nuestra unidad.

Con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la administración de surfactante mediante técnica mínimamente invasiva en nuestra población planteamos este trabajo en el que se ha comparado una cohorte prospectiva de pacientes a los que se administró surfactante

mediante técnica SONSURE, siguiendo el protocolo de la unidad, con una cohorte histórica en la que el surfactante se administró mediante técnica INSURE.

Al comparar ambas poblaciones encontramos diferencias estadísticamente significativas en la EG, siendo el grupo de pacientes SONSURE de menor EG. Esta diferencia se debe a que el protocolo del procedimiento INSURE incluía pacientes a partir de 25 semanas de gestación ya que se consideraba que los pacientes de menor edad gestacional no eran candidatos a la extubación precoz tras la técnica y conexión a ventilación no invasiva, mientras que en el protocolo SONSURE la EG mínima para su realización se disminuyó a 24 semanas debido a la generalización del uso y la experiencia adquirida en el manejo de estos pacientes de menor EG con ventilación no invasiva. Esta diferencia en cuanto a los protocolos, que condiciona una diferencia en la EG de los pacientes, podría explicar también la diferencia hallada en el porcentaje de pacientes que recibieron corticoides prenatales, entre ambos grupos. Así, encontramos un porcentaje mayor de pacientes que fueron tratados con corticoides prenatalmente en la cohorte SONSURE en la que la EG fue estadísticamente menor. La mayor tasa de tratamiento con corticoides en el grupo SONSURE podría condicionar una mejor evolución respiratoria de estos pacientes, mientras que la menor EG de los pacientes incluidos en este grupo podría tener una influencia negativa en los resultados desde el punto de vista de pronóstico respiratorio. Sin

embargo, a pesar de este desbalance entre los grupos, la técnica SONSURE demostró ser segura y eficaz.

Cuando analizamos los resultados referentes al momento de la indicación de la administración de surfactante encontramos que en el grupo SONSURE el tratamiento se administró con menos horas de vida y los pacientes precisaban menor FiO_2 que los pacientes del grupo INSURE. Se podría hipotetizar que el retraso de la administración de surfactante en los pacientes del grupo INSURE podría deberse al deseo por parte de los neonatólogos implicados en el manejo de estos pacientes, de evitar la intubación. Una vez establecido el protocolo SONSURE y adquirida la experiencia necesaria para su realización, se demoraba menos la decisión de tratar con surfactante probablemente en relación con la percepción del personal de la unidad de la sencillez de la técnica para cualquier neonatólogo con experiencia en la intubación endotraqueal junto con la factibilidad de su realización incluso en los pacientes más prematuros. De esta forma, una técnica que no implica necesariamente sedación, intubación y ventilación con presión positiva durante un periodo que puede prolongarse en el caso de fracaso de la técnica es fácilmente aceptada e incorporada en la práctica clínica habitual. En nuestro centro la técnica INSURE fue desplazada por la técnica SONSURE antes incluso de que las guías la recomendaran de manera oficial como técnica de elección para la administración del surfactante debido a la facilidad y rapidez de ésta y la buena respuesta de los pacientes, por este motivo el tamaño del grupo INSURE es tan

limitado. En el trabajo publicado por Kribs en 2008, en el cual evaluaban si la experiencia en la técnica MIST influía en su utilización, se observó un efecto similar en cuanto al momento en el que se administraba surfactante conforme la técnica MIST se afianzaba, de manera que, dicha terapia se administraba de forma más precoz en los pacientes pertenecientes al periodo de estudio en el que el personal ya tenía experiencia en la técnica (80).

No hemos encontrado diferencias entre diferentes variables clínicas en nuestra muestra incluyendo la incidencia de HIPV, neumotórax, ECN y la mortalidad.

10.1 EFICACIA DE LA TÉCNICA

Para valorar la eficacia de la técnica definimos como objetivo principal la necesidad de intubación precoz en las 72 horas posteriores al procedimiento, que podría considerarse como un fracaso de la terapia con surfactante, y por tanto un fracaso de la técnica empleada (64,81). Este objetivo intentar valorar la capacidad de la técnica SONSURE de efectivamente depositar el producto en la superficie alveolar comparado con la técnica INSURE, dado que en esta última se puede comprobar mediante auscultación la posición del tubo endotraqueal y en la primera no. Además, con el uso de catéteres finos, se ha objetivado un grado variable de reflujo del surfactante desde la vía respiratoria hacia la glotis e inicialmente no se disponía de datos en cuanto a la homogeneidad de

la distribución de este. En nuestra población no encontramos diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes intubados en las 72 horas posteriores a la administración de surfactante en función de la técnica utilizada ($p=0.576$) lo que apoya la hipótesis de que, a pesar de las desventajas nombradas, el SONSURE es una técnica eficaz para la administración pulmonar de surfactante. En nuestro conocimiento, sólo dos trabajos han comparado directamente las técnicas INSURE y las técnicas mínimamente invasivas previamente a la realización de este trabajo. En el ensayo clínico publicado por Kanmaz en 2013 se describe una reducción en la necesidad de intubación, siendo menor en el grupo en el que el surfactante se administró mediante técnica mínimamente invasiva. En este trabajo se evitó la intubación en el 70% de los pacientes del grupo MIST frente a un 55% en el grupo en el que el surfactante se administró mediante técnica INSURE. Dicho porcentaje es similar al hallado en nuestros datos, donde la intubación se evitó en el 71% de los pacientes en el grupo INSURE y en el 76% en el grupo SONSURE. Es posible que la diferencia de los resultados entre ambos trabajos se derive de la diferencia de EG de ambas poblaciones, ya que en el ensayo de Kanmaz se reclutaron pacientes menores de 32 semanas, de manera que su población es globalmente más inmadura que la nuestra (66). Cuando en nuestros pacientes analizamos el porcentaje de intubación en las primeras 72 horas tras la administración de surfactante en los menores de 32 semanas la diferencia entre ambos procedimientos se amplía en el mismo sentido que en el estudio de Kanmaz, aunque siguen sin

encontrarse diferencias estadísticamente significativas. En este caso, el porcentaje de intubados de forma precoz fue del 27% en el grupo SONSURE frente a un 38% en el grupo INSURE. Es posible que, sin las limitaciones propias del diseño de nuestro estudio, nuestros resultados se hubiesen acercado más a los publicados por Kanmaz, dado el tamaño muestral reducido en el grupo INSURE, y la dificultad añadida de recoger los datos de los pacientes de dicho grupo de forma retrospectiva. Este sesgo de información presente en todos los estudios retrospectivos hace imposible la correcta selección de los pacientes que fracasaron en la técnica INSURE si permanecieron intubados tras el procedimiento, pero no se recogieron como tal en las historias clínicas.

El segundo ensayo clínico en el que se comparan ambos procedimientos es el publicado por el grupo de Mohammadzadeh en 2015 que incluye pacientes por debajo de 34 semanas de gestación, población comparable a la recogida en nuestros datos. Como en nuestro trabajo, en su ensayo clínico no encontraron diferencias en la tasa de intubación en las primeras 72 horas tras la administración de surfactante, siendo de 15,8% en el grupo INSURE frente a un 10,5% en el grupo MIST ($p 0,6$) (82).

Cuando sometimos nuestros datos a un modelo de regresión logística controlando por factores de riesgo, la técnica empleada no se mostró como factor de riesgo independiente para la intubación precoz tras la administración del surfactante (OR 1.83 (IC 95% 0,642 a 5,228)).

En el trabajo publicado por Aguar *et al.* en 2014 tampoco se encontró relación entre la técnica empleada y la necesidad de ventilación mecánica precoz (83). En nuestro modelo inicial, a diferencia del modelo de Aguar, el único factor perinatal que supuso un factor de riesgo independiente de intubación precoz fue la EG. La cohorte de pacientes del grupo INSURE analizada en el trabajo de Aguar es la misma que en nuestro trabajo, pero en el presente estudio se ha ampliado la cohorte de pacientes del grupo SONSURE, incluyendo además aquellos en los que la administración se realizó con un dispositivo diferente. Esta diferencia en la población incluida en el grupo SONSURE podría explicar las diferencias con el mencionado trabajo. En el análisis realizado por Janssen de los factores de riesgo de fracaso de la técnica MIST concuerda con nuestros resultados en cuanto a que observaron que la EG era el factor de mayor riesgo de intubación tras el procedimiento, objetivando que una EG por debajo de 28 semanas aumenta en casi 5 veces el riesgo de fracaso de la técnica (81).

A raíz de estos resultados podemos concluir que la técnica SONSURE es segura y no aumenta por sí misma la incidencia de fracaso.

10.2 SEGURIDAD DE LA TÉCNICA

Para valorar la seguridad de la técnica SONSURE analizamos el número de eventos adversos que había tenido lugar durante la misma, considerando como tales la presencia de bradicardia o desaturación

durante la administración de surfactante, el paso de surfactante a vía digestiva y la necesidad de detener el procedimiento.

En nuestra cohorte la incidencia de desaturaciones durante el procedimiento fue del 9.5% y de bradicardias del 0,5%. Un único paciente presentó bradicardia, por la que fue necesario interrumpir la técnica y administrar surfactante mediante técnica INSURE. Es el único paciente en el que ha ocurrido un fracaso inmediato de la técnica en nuestra población SONSURE. Este fracaso inmediato se observó en un 6% de los pacientes del grupo INSURE, en este caso dos pacientes no pudieron ser extubados tras el procedimiento.

Los eventos adversos observados en nuestra población son inferiores a los observados en trabajos previos. En la publicación de Kanmaz de 2013 describieron una incidencia de bradicardia y desaturación del 18% en el grupo MIST y Dargaville, en su trabajo publicado en 2017, observó un porcentaje de desaturaciones y bradicardias similar al referido por Kanmaz. En los resultados del ensayo clínico publicado por Kribs en 2015 se observaron desaturaciones en el 56% de los pacientes, mientras que el porcentaje de episodios de bradicardia fue menor, con un 12% de los pacientes presentando un descenso significativo de la frecuencia cardíaca (66,67,84).

En ninguno de estos trabajos se incluyó en el protocolo de MIST la premedicación con atropina. En nuestro caso, el 100% de los

pacientes recibió atropina antes de la administración de surfactante, lo que puede explicar la menor incidencia de bradicardias durante la misma.

10.3 ANÁLISIS DE LA INTUBACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL INGRESO

Una de las variables secundarias que hemos analizado en nuestro trabajo ha sido la necesidad de ventilación mecánica en cualquier momento del ingreso de nuestros pacientes, partiendo del supuesto de que el posible daño pulmonar producido por la ventilación en las primeras horas de vida puede condicionar una mayor necesidad de ésta durante la estancia hospitalaria por contribuir a empeorar la patología pulmonar. La relación entre la técnica empleada para la administración de surfactante y la necesidad de ventilación mecánica en cualquier momento de la estancia hospitalaria no está claramente definida en los trabajos publicados previamente. Estudios como el AMV trial o el NINSAPP trial, encuentran una reducción en la necesidad de ventilación mecánica durante la estancia hospitalaria (64,67). Frente a estos estudios, en trabajos como el de Aguar de 2014 o el publicado por Mohammadizeh en 2015, no encuentran diferencias en la necesidad de ventilación mecánica entre los grupos a estudio. En estos dos últimos, el grupo control a la técnica mínimamente invasiva era el INSURE al igual que en el presente estudio, mientras que en el AMV o en el NINSAPP el grupo control estaba compuesto por

pacientes en los que el manejo del distrés respiratorio incluía intubación y administración de surfactante, tras lo cual la extubación no era inmediata sino que se demoraba en función de las condiciones clínicas de los pacientes (83,85). Parece razonable que en estos últimos trabajos el porcentaje de pacientes que recibió ventilación mecánica sea mayor en el grupo control por el manejo respiratorio recibido.

Durante el ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales pueden darse una serie de circunstancias que empeoren la situación clínica de los pacientes, y como consecuencia dichos pacientes pueden precisar intubación y ventilación mecánica, al margen del manejo inicial del SDR del recién nacido. En el trabajo de Janssen, la presencia de parámetros infecciosos y de inflamación como la proteína C reactiva, elevados como variable subrogada de la presencia de sepsis, se asoció a una mayor incidencia de fracaso de MIST. En el trabajo publicado por Aguar en 2014 encontraron también que la sepsis precoz y la presencia de DAP persistente se asociaban a una mayor necesidad de ventilación mecánica precoz, independientemente de la técnica utilizada para la administración de surfactante (83).

Tomando como referencia estos trabajos realizamos un segundo modelo de regresión logística binaria en el que introdujimos la EG como único factor perinatal de riesgo independiente de intubación tras la administración de surfactante que consideramos podría influir en la necesidad de intubación a largo plazo, y aquellos factores postnatales

que consideramos factores de riesgo de intubación y por tanto, factores de confusión, como son la presencia de ductus arterioso persistente, la sepsis precoz y la necesidad de una segunda dosis de surfactante. Se encontraron como factores de riesgo independientes la presencia de DAP y la necesidad de dos dosis de surfactante.

Sin embargo, cuando controlamos por estos factores en este segundo modelo de regresión observamos que la técnica empleada estaba asociada a la necesidad de intubación precoz, siendo la técnica SONSURE un factor protector para la misma. Esta relación podría deberse a la posible lesión pulmonar secundaria a la ventilación mecánica durante el tiempo de administración de surfactante en el método INSURE, la cual no demostró tener repercusión a corto plazo, ya que no aumentó la necesidad de ventilación mecánica en las 72 horas posteriores al tratamiento con surfactante, pero si puede influir en la evolución respiratoria posterior. Por lo tanto, la técnica SONSURE para la administración de surfactante es eficaz en la fase inicial, pero además tiene consecuencias positivas a largo plazo como es la disminución del posible daño pulmonar producido por la ventilación mecánica con presión positiva.

10.4 ANÁLISIS DEL DISPOSITIVO UTILIZADO EN LA TÉCNICA SONSURE

En los primeros trabajos publicados acerca de las técnicas MIST para la administración de surfactante se empleaba una sonda de alimentación que se introducía en la tráquea con ayuda de unas pinzas de Magill (64,74,80,86,87). Esta técnica requiere de ciertas habilidades y experiencia en su aplicación para conseguir el éxito en la administración de surfactante, siendo así reservada sólo para personal altamente entrenado. Posteriormente se publicaron variantes de la técnica con el objetivo de disminuir su complejidad. En 2013 el grupo de Dargaville publicó la posibilidad de realizar la técnica MIST con un catéter más rígido que la sonda de alimentación lo que permitía introducirlo en la tráquea sin la ayuda de las pinzas de Magill (65). La justificación para el cambio de técnica se basaba en la suposición de que una sonda muy flexible puede resultar difícil de introducir a través de las cuerdas y de mantener en su correcta posición durante el procedimiento, por lo que se desarrolló el método Hobart descrito previamente (88). El protocolo de técnica SONSURE implantado en nuestra unidad en 2011 se basó en lo publicado por el grupo de Kribs por ser el más extendido en Europa y con buenos resultados iniciales (89). Tras un periodo de aprendizaje y tras valorar las distintas técnicas, a partir del año 2015 se modificó el protocolo y se sustituyó la sonda de alimentación por un angiocatéter como vía para la administración de surfactante. En 2017, Rigo et al. realizaron un estudio experimental en

el que valoraban las diferencias entre diversos dispositivos para la administración de surfactante mediante técnica MIST, este trabajo realizado en maniquís analizó el tiempo y el número de intentos necesarios para realizar la técnica de forma correcta, así como la tasa de fracaso y la percepción subjetiva de facilidad del procedimiento por parte de los neonatólogos. La tasa de fracaso fue similar entre todos los dispositivos, sin embargo, observaron que cuanto más rígido era el catéter, más rápida era la técnica MIST y la percepción de los neonatólogos era que dicho dispositivos más rígidos facilitaban el procedimiento (90).

Dado estos antecedentes y con la experiencia del propio centro donde se percibió mayor facilidad en la técnica de administración usando un angiocatéter en lugar de una sonda de alimentación, se decidió, realizar un análisis comparando el subgrupo de pacientes del grupo SONSURE que recibieron surfactante con angiocatéter con el grupo INSURE. En este caso no encontramos diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de niños en los que fracasa la técnica entre ambos grupos. Sin embargo, cuando se analizó la tasa de fracaso entre ambos subgrupos de la técnica SONSURE sí que se observó un mayor número de intentos fallidos en el grupo en el que la administración se realizó mediante sonda, en un 12% de los pacientes de este grupo el surfactante pasó a vía digestiva en una cantidad reseñable, mientras que el fallo en la administración sólo ocurrió en el 2% de los pacientes del grupo en el que se empleó el angiocatéter para la administración. Estos resultados pueden deberse a

una mayor facilidad en la técnica al emplear un dispositivo más rígido, siendo concordantes los resultados con el trabajo de Rigo, pero también podría explicarse por una mayor experiencia entre el personal en el procedimiento.

Quisimos analizar también si, al comparar la técnica INSURE con la técnica SONSURE realizada con angiocatéter, aparentemente con menores tasas de fallo de administración, suponía diferencias más acusadas en nuestros resultados en cuanto a la intubación durante el ingreso hospitalario, como se había encontrado en la cohorte completa. En este modelo de regresión logística introdujimos de nuevo la sepsis, la presencia de DAP y la necesidad de una segunda dosis de surfactante, además de la técnica empleada. En este análisis, tanto la técnica como la presencia de sepsis y de DAP se relacionaron de forma directa con la necesidad de intubación, de forma que, la administración de surfactante con angiocatéter supone también un factor protector frente a la necesidad de ventilación mecánica a largo plazo. Estos resultados muestran que la administración de surfactante mediante técnica SONSURE, independientemente del dispositivo que se emplee en la misma, es segura y además permite reducir los efectos deletéreos derivados de la intubación y la ventilación con presión positiva en un pulmón susceptible al daño como consecuencia de la prematuridad.

10.5 ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN A DBP

En estudios experimentales se ha observado que la ventilación mecánica en el periodo neonatal, incluso durante un breve periodo de tiempo, induce la activación de la cascada inflamatoria y puede ser un factor determinante en el daño pulmonar al prematuro. Además la alveolarización y la adecuada vascularización pulmonar pueden verse afectadas incluso tras breves periodos de ventilación mecánica (74,91). Teniendo en cuenta el efecto de estas técnicas de administración de surfactante mínimamente invasivas en la reducción de la ventilación mecánica en los primeros días de vida, cabría hipotetizar que podrían tener un efecto en la tasa de DBP. Sin embargo, en nuestra población, no encontramos diferencias entre los dos grupos, tanto en el análisis global como en el subanálisis de técnica realizada con angiocatéter vs INSURE. Algunos trabajos describen una reducción significativa en la incidencia de DBP en los pacientes tratados con surfactante mediante técnica mínimamente invasiva (74,89,92) pero una vez más son aquellos cuyo grupo control era manejado con ventilación mecánica convencional. Esta reducción del riesgo se confirma en los diferentes metaanálisis que se han realizado hasta el momento (78,91,93,94). Debido al grupo control con INSURE, al tamaño muestral de nuestra muestra y la incidencia actual de displasia, particularmente en nuestro centro, donde la incidencia actual de DBP en pacientes menores de 32 semanas es de un 8-9% y con una tendencia a disminuir, es difícil encontrar una significación estadística respecto a la variable DBP con

el diseño contemplado. Así mismo, tampoco encontramos diferencias en la duración total de la ventilación mecánica, la ventilación mecánica invasiva y las horas de oxígeno en la comparación global de las dos poblaciones. Existe una diferencia significativa en el tiempo de ventilación mecánica no invasiva cuando comparamos el grupo angiocatéter frente a INSURE, siendo menor el tiempo en ventilación no invasiva en el grupo INSURE.

10.6 ANÁLISIS CANTIDAD Y NÚMERO DE DOSIS DE SURFACTANTE

Dentro de los factores de riesgo de fracaso de la técnica SONSURE que describe Janssen en su trabajo, la dosis de surfactante por kilogramo de peso administrada se asocia al fallo de la técnica. De esta forma, refieren en sus resultados que una dosis inferior a 200 mg/kg supone un aumento en el riesgo de fracaso (81). En nuestros pacientes, encontramos diferencias significativas en la dosis administrada, siendo menor en el grupo INSURE, a pesar de que el protocolo de la técnica INSURE contempla la administración de 200 mg/kg. En los datos recogidos en nuestra población se administró una mediana de 161 mg/kg con un rango intercuartílico entre 145-176 mg/kg comparado con una mediana de dosis de 200 mg/kg con rango intercuartílico de 180-200 mg/kg en los niños en los que se realizó SONSURE ($p < 0,01$). Dicha diferencia puede deberse a un ajuste menos preciso de la dosis de surfactante por peso en el periodo en el que se administraba el

surfactante mediante intubación o, en el caso del SONSURE, a la percepción de que esta técnica va inherentemente ligada a una posible pérdida de surfactante a través del reflujo traqueal hacia la vía digestiva observado frecuentemente. A pesar de la diferencia estadísticamente significativa, no parece que este factor haya influido en gran medida en los resultados, puesto que no encontramos diferencias en la tasa de fracaso entre las dos técnicas.

El otro resultado de gran interés es el que analiza la necesidad de una segunda dosis de surfactante para el tratamiento de la EMH. La investigación inicial acerca del tratamiento con surfactante de la EMH se centró en el análisis de la respuesta a una única dosis, sin embargo, Fujiwara 1988 y Charon 1989 observaron que al menos un tercio de los pacientes pueden necesitar dosis sucesivas. Este fenómeno puede deberse a una inhibición o inactivación del surfactante transcurridas unas horas de la administración (95,96). En la revisión Cochrane publicada en 2009 se observó una mejoría clínica durante más tiempo en términos de oxigenación y una disminución de la necesidad de ventilación mecánica en los pacientes que recibieron múltiples dosis, así como una disminución en la incidencia de neumotórax (97). En el análisis global de nuestra población encontramos una diferencia estadísticamente significativa en la necesidad de la administración de una segunda dosis de surfactante entre ambos grupos. Así, un 6% de los pacientes del grupo INSURE recibió una segunda dosis de surfactante frente a un 24% en el grupo SONSURE ($p=0,025$). Teniendo en cuenta

la novedad de la técnica en el momento de poner en marcha el protocolo y la curva de aprendizaje normal en la implementación de cualquier procedimiento en el área del cuidado del paciente crítico, pensamos que esta necesidad de repetir la terapia podría relacionarse con la falta de entrenamiento inicial. Por ello hemos comparado los datos entre los grupos INSURE y el grupo en el que se administró el surfactante mediante angiocatéter. Esta técnica realizada con un nuevo dispositivo comenzó a utilizarse unos 4 años después de la puesta en marcha del protocolo SONSURE, periodo suficiente como para que la curva de aprendizaje de la técnica se hubiera completado. En este caso ya no encontramos diferencias en cuanto a la necesidad de una segunda dosis de surfactante, sugiriendo una mejora de la administración de surfactante bien por la adquisición de experiencia por el personal sin descartar la posibilidad de que fuera debido al propio material utilizado. Este resultado sigue la misma línea que los obtenidos por el grupo de Kribs, observaron un menor fracaso de la utilización de CPAP precoz y una mejoría en la supervivencia en los pacientes tratados con surfactante administrado con técnica MIST en los periodos de tiempo en los que el personal había recibido entrenamiento en la técnica y había acumulado experiencia suficiente (80).

La técnica SONSURE se implantó con facilidad en nuestra unidad, el personal aprendió rápidamente el procedimiento. Durante un tiempo ambos protocolos convivieron, SONSURE e INSURE, hasta la práctica desaparición de este último, podría decirse que, la técnica INSURE dejó de utilizarse de una forma natural, siendo desplazada por

la técnica SONSURE dada la percepción por parte de los facultativos de su sencillez y eficacia en el paciente prematuro.

11 LIMITACIONES

Nuestro trabajo tiene una serie de limitaciones que se derivan principalmente del diseño del estudio.

Se trata de un estudio ambispectivo que recoge información de forma prospectiva y compara con una cohorte histórica en la que los datos son recogidos de las historias clínicas de los pacientes. Por tanto, se asume una pérdida de datos en la recogida retrospectiva reconocida ampliamente como de sesgo de información. Este tipo de sesgo ha tratado de minimizarse revisando las anotaciones relativas al procedimiento realizadas, no sólo por el personal médico sino también por el de enfermería, pero aún así somos plenamente conscientes de que la exactitud de los datos recogido no es comparable a diseños puramente prospectivos.

Existe una importante diferencia entre el tamaño de ambos grupos, y además el tamaño muestral queda limitado por el número de pacientes del grupo INSURE. La puesta en marcha del protocolo con resultados positivos que resultan en una aparente menor agresión a un pulmón inmaduro eliminó de la práctica habitual la intubación única y exclusivamente para la administración de surfactante con lo que resulta imposible ampliar el tamaño muestral del grupo INSURE.

Por último, existen numerosos factores que podrían influir en el análisis de nuestras variables, es por ello por lo que existe el riesgo de un sesgo de confusión o mezcla de efectos. Para evitar dicho sesgo y poder determinar cuáles eran los factores directamente relacionados con nuestras variables de estudio realizamos los distintos modelos de regresión logística que se han presentado en los resultados.

12 CONCLUSIONES

1. La administración de surfactante por técnica mínimamente invasiva en recién nacidos prematuros con síndrome de distrés respiratorio del recién nacido resulta segura y eficaz en términos de necesidad de intubación en las 72 horas posteriores al procedimiento en nuestra población.
2. La administración de surfactante mediante técnica mínimamente invasiva es una forma segura de administración de surfactante al recién nacido pretérmino con una incidencia baja de eventos adversos durante el procedimiento.
3. La administración de surfactante mediante técnica mínimamente invasiva ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la EMH, la tasa de fracaso, definida como la necesidad de ventilación mecánica en las primeras 72 horas posteriores a la administración de surfactante, no difiere de la técnica INSURE, previamente empleada.
4. La técnica SONSURE disminuye el riesgo de intubación y conexión a ventilación mecánica transcurridas 72 horas tras el procedimiento.

5. Es una técnica compleja por lo que debe ser realizada por personal clínico con experiencia para evitar el fracaso de esta.

6. Dispositivos más rígidos, como es el angiocatéter, parecen facilitar la técnica al compararlos con la sonda de alimentación, observándose menos episodios de reflujo del surfactante cuando se emplean dichos dispositivos.

13 BIBLIOGRAFÍA

1. del Río R, Thió M, Bosio M, Figueras J, Iriondo M. Predicción de mortalidad en recién nacidos prematuros. Revisión sistemática actualizada. *An Pediatría*. 2020 Jul;93(1):24–33.
2. Sanidad MDE. Patrones de Mortalidad en 2017. 2020;
3. Bhandari A, Carroll C, Bhandari V. BPD Following Preterm Birth: A Model for Chronic Lung Disease and a Substrate for ARDS in Childhood. *Front Pediatr*. 2016 Jun 15;4(June):1–7.
4. McIntire DD, Leveno KJ. Neonatal Mortality and Morbidity Rates in Late Preterm Births Compared With Births at Term. *Obstet Gynecol*. 2008 Jan;111(1):35–41.
5. Iñiguez F, Sánchez I. Desarrollo pulmonar. *Neumol Pediatr*. 2016;11(2):148–55.
6. Bertrand P (Pontificia UC de C, Sánchez I (Pontificia UC de C. *Pediatric Respiratory Diseases*. Bertrand P, Sánchez I, editors. Vol. 248, *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. Cham: Springer International Publishing; 2020. 2170 p.
7. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, te Pas A, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update. *Neonatology*. 2019;115(4):432–50.
8. Beitler JR, Malhotra A, Thompson BT. Ventilator-induced Lung Injury. *Clin Chest Med*. 2016 Dec;37(4):633–46.

9. Wrobel S. Bubbles? Babies? and Biology: The Story of Surfactant. *Break Biosci.* 2006 Feb;45(1):1–3.
10. Halliday HL. Surfactants: past, present and future. *J Perinatol.* 2008 May 30;28(S1):S47–56.
11. Río R Del, Claudia D, Ramírez S. Pulmonary surfactant. *Pediatr Electron Mag.* 2004;1:45–50.
12. Olmeda Lozano B. Relaciones estructura-función del sistema surfactante pulmonar: detección de complejos multiproteicos nativos y participación del surfactante en la difusión interfacial de oxígeno. Universidad Complutense de Madrid; 2012.
13. Pérez-Gil J. El sistema surfactante pulmonar. *Investig Cienc.* 2010;Febrero(401):38–45.
14. Parra E, Pérez-Gil J. Composition, structure and mechanical properties define performance of pulmonary surfactant membranes and films. *Chem Phys Lipids.* 2015 Jan;185:153–75.
15. Gitlin JD, Soll RF, Parad RB, Horbar JD, Feldman HA, Lucey JF, et al. Randomized controlled trial of exogenous surfactant for the treatment of hyaline membrane disease. *Pediatrics.* 1987;79(1):31–7.
16. Sardesai S, Biniwale M, Wertheimer F, Garingo A, Ramanathan R. Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: past, present, and future. *Pediatr Res.* 2017 Jan 5;81(1–2):240–8.
17. Glasser JR, Mallampalli RK. Surfactant and its role in the

- pathobiology of pulmonary infection. *Microbes Infect.* 2012 Jan;14(1):17–25.
18. Lyra PPR, Diniz EM de A. The importance of surfactant on the development of neonatal pulmonary diseases. *Clinics.* 2007;62(2):181–90.
 19. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Laughon M, Bose CL, Rondon MA, et al. Very Early Surfactant Without Mandatory Ventilation in Premature Infants Treated With Early Continuous Positive Airway Pressure: A Randomized, Controlled Trial. *Pediatrics.* 2009 Jan 1;123(1):137–42.
 20. Ganter CC, Ganter CG, Jakob SM, Takala J. Pulmonary capillary pressure. A review. *Minerva Anesthesiol.* 2006;72(1–2):21–36.
 21. Wright JR. Immunoregulatory functions of surfactant proteins. *Nat Rev Immunol.* 2005 Jan;5(1):58–68.
 22. Wright JR. Pulmonary surfactant: a front line of lung host defense. *J Clin Invest.* 2003 May 15;111(10):1453–5.
 23. Fujiwara T, Chida S, Watabe Y, Maeta H, Morita T, Abe T. ARTIFICIAL SURFACTANT THERAPY IN HYALINE-MEMBRANE DISEASE. *Lancet.* 1980 Jan;315(8159):55–9.
 24. Smyth J a, Metcalfe IL, Duffty P, Possmayer F, Bryan MH, Enhorning G. Hyaline membrane disease treated with bovine surfactant. *Pediatrics.* 1983 Jun;71(6):913–7.
 25. Group CEMS. Surfactant Replacement Therapy for Severe Neonatal Respiratory Distress Syndrome: An International

- Randomized Clinical Trial. *Pediatrics*. 1988;82(5):17.
26. Seger N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009.
 27. Zuo YY, Veldhuizen RAW, Neumann AW, Petersen NO, Possmayer F. Current perspectives in pulmonary surfactant — Inhibition, enhancement and evaluation. *Biochim Biophys Acta - Biomembr*. 2008 Oct;1778(10):1947–77.
 28. Cheng-Hwa Ma C. The Role of Surfactant in Respiratory Distress Syndrome. *Open Respir Med J*. 2012 Jul 13;6(1):44–53.
 29. Ricci F, Murgia X, Razzetti R, Pelizzi N, Salomone F. In vitro and in vivo comparison between poractant alfa and the new generation synthetic surfactant CHF5633. *Pediatr Res*. 2017 Feb 3;81(2):369–75.
 30. Centre TEN, Group S. 2890398.Pdf. 1985;294(May 1984):991–6.
 31. Corbet A, Bucciarelli R, Goldman S, Mammel M, Wold D, Long W. Decreased mortality rate among small premature infants treated at birth with a single dose of synthetic surfactant: A multicenter controlled trial. *J Pediatr*. 1991 Feb;118(2):277–84.
 32. Soll R, Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. In: Soll R, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester,

UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2001.

33. Blanco O, Pérez-Gil J. Biochemical and pharmacological differences between preparations of exogenous natural surfactant used to treat Respiratory Distress Syndrome: Role of the different components in an efficient pulmonary surfactant. *Eur J Pharmacol.* 2007;568(1–3):1–15.
34. Rotura prematura de membranas. *Progresos Obstet y Ginecol* [Internet]. 2012;55(10):520–40. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304501312002920>
35. Singh N, Halliday HL, Stevens TP, Suresh G, Soll R, Rojas-Reyes MX. Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Dec 21;2015(12).
36. Foligno S, Luca D De. Porcine versus bovine surfactant therapy for RDS in preterm neonates: Pragmatic meta-analysis and review of physiopathological plausibility of the effects on extra-pulmonary outcomes. *Respir Res.* 2020;21(1):1–10.
37. Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. In: Soll R, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 1999. p. 991–6.
38. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Nov 14;(1).

39. Niemarkt HJ, Hütten MC, Kramer BW. Surfactant for Respiratory Distress Syndrome: New Ideas on a Familiar Drug with Innovative Applications. *Neonatology*. 2017;111(4):408–14.
40. Kribs A. Minimally Invasive Surfactant Therapy and Noninvasive Respiratory Support. *Clin Perinatol* [Internet]. 2016;43(4):755–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2016.07.010>
41. Shah S. Exogenous surfactant: intubated present, nebulized future? *World J Pediatr*. 2011 Feb 12;7(1):11–5.
42. Speer CP, Sweet DG, Halliday HL. Surfactant therapy: past, present and future. *Early Hum Dev*. 2013 Jun;89(SUPPL.1):S22–4.
43. Polin RA, Carlo WA. Surfactant Replacement Therapy for Preterm and Term Neonates With Respiratory Distress. *Pediatrics*. 2014 Jan 30;133(1):156–63.
44. Lane B, Finer N, Rich W. Duration of intubation attempts during Neonatal Resuscitation. *J Pediatr*. 2004 Jul;145(1):67–70.
45. Hatch LD, Grubb PH, Lea AS, Walsh WF, Markham MH, Maynard PO, et al. Interventions to Improve Patient Safety During Intubation in the Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatrics* [Internet]. 2016 Oct 1;138(4):e20160069–e20160069. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2016->

46. Ozawa Y, Ades A, Foglia EE, DeMeo S, Barry J, Sawyer T, et al. Premedication with neuromuscular blockade and sedation during neonatal intubation is associated with fewer adverse events. *J Perinatol*. 2019 Jun 2;39(6):848–56.
47. Kumar P, Denson SE, Mancuso TJ. Premedication for Nonemergency Endotracheal Intubation in the Neonate. *Pediatrics*. 2010 Mar 1;125(3):608–15.
48. Mari J, Franczia P, Margas W, Rutkowski J, Bebrysz M, Bokinić R, et al. International consensus is needed on premedication for non-emergency neonatal intubation after survey found wide-ranging policies and practices in 70 countries. *Acta Paediatr*. 2020 Jul 30;109(7):1369–75.
49. Carbajal R, Eble B, Anand KJS. Premedication for Tracheal Intubation in Neonates: Confusion or Controversy? *Semin Perinatol*. 2007 Oct;31(5):309–17.
50. Fahnenstich H, Steffan J, Kau N, Bartmann P. Fentanyl-induced chest wall rigidity and laryngospasm in preterm and term infants. *Crit Care Med*. 2000 Mar;28(3):836–9.
51. Durrmeyer X, Breinig S, Claris O, Tourneux P, Alexandre C, Saliba E, et al. Effect of Atropine With Propofol vs Atropine With Atracurium and Sufentanil on Oxygen Desaturation in Neonates Requiring Nonemergency Intubation. *JAMA*. 2018 May 1;319(17):1790.
52. Welzing L, Kribs A, Eifinger F, Huenseler C, Oberthuer A,

- Roth B. Propofol as an induction agent for endotracheal intubation can cause significant arterial hypotension in preterm neonates. *Pediatr Anesth*. 2010 Jun 16;20(7):605–11.
53. Bohlin K. RDS - CPAP or surfactant or both. *Acta Paediatr*. 2012 Apr;101(SUPPL. 464):24–8.
54. Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jun 14;2016(6).
55. Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Respiratory Support in Preterm Infants at Birth. *Pediatrics*. 2014 Jan 30;133(1):171–4.
56. Verder H, Agertoft L, Albertsen P, Christensen NC, Curstedt T, Ebbesen F, et al. [Surfactant treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome primarily treated with nasal continuous positive air pressure. A pilot study]. *Ugeskr Laeger*. 1992;154(31):2136–9.
57. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, Greisen G, Robertson B, Bertelsen A, et al. Nasal Continuous Positive Airway Pressure and Early Surfactant Therapy for Respiratory Distress Syndrome in Newborns of Less Than 30 Weeks' Gestation. *Pediatrics*. 1999 Feb 1;103(2):e24–e24.
58. Lopez E, Gascoin G, Flamant C, Merhi M, Tourneux P, Baud O. Exogenous surfactant therapy in 2013: what is next? who, when and how should we treat newborn infants in the future?

BMC Pediatr. 2013 Dec 10;13(1):165.

59. Sandri F, Plavk R, Ancor G, Simeoni U, Stranak Z, Martinelli S, et al. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics*. 2010 Jun 1;125(6):e1402–9.
60. NICHD SSG of the EKS, Network NR. Early CPAP versus Surfactant in Extremely Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2010;362(21):1970–9.
61. Hatch LD, Grubb PH, Lea AS, Walsh WF, Markham MH, Maynard PO, et al. Interventions to Improve Patient Safety During Intubation in the Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatrics*. 2016;138(4):e20160069–e20160069.
62. Klebermass-Schrehof K, Wald M, Schwindt J, Grill A, Prusa AR, Haiden N, et al. Less invasive surfactant administration in extremely preterm infants: Impact on mortality and morbidity. *Neonatology*. 2013;103(4):252–8.
63. 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 ≤ 27 weeks). *Paediatr Anaesth*. 2007 Apr;17(4):364–9.
64. Göpel W, Kribs A, Ziegler A, Laux R, Hoehn T, Wieg C, et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2011

Nov;378(9803):1627–34.

65. Dargaville PA, Aiyappan A, De Paoli AG, Kuschel CA, Kamlin COF, Carlin JB, et al. Minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants on continuous positive airway pressure. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2013 Mar;98(2):F122–6.
66. Kanmaz HG, Erdeve O, Canpolat FE, Mutlu B, Dilmen U. Surfactant Administration via Thin Catheter During Spontaneous Breathing: Randomized Controlled Trial. *Pediatrics.* 2013 Feb 1;131(2):e502–9.
67. Kribs A, Roll C, Göpel W, Wieg C, Groneck P, Laux R, et al. Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2015 Aug 1;169(8):723. Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapediatrics.2015.0504>
68. Goldsmith J, Karotkin E, Keszler M, Gautham K. *Assisted Ventilation of the Neonate.* Elsevier; 2017.
69. Jobe AH, Bancalari E. NICHD / NHLBI / ORD Workshop Summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1723–9.
70. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing Enterocolitis: Treatment Based on Staging Criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986 Feb;33(1):179–201.
71. Herting E, Härtel C, Göpel W. Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations. *Arch Dis Child*

- Fetal Neonatal Ed. 2019 Nov;104(6):F655–9.
72. Soll R. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 1998 Jul 27;(3):CD001149.
 73. Pfister RH, Soll R, Wiswell TE. Cochrane review: Protein containing synthetic surfactant versus animal derived surfactant extract for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Evidence-Based Child Heal A Cochrane Rev J*. 2010 Jun 18;5(1):17–51.
 74. Göpel W, Kribs A, Härtel C, Avenarius S, Teig N, Groneck P, et al. Less invasive surfactant administration is associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants. *Acta Paediatr*. 2015 Mar;104(3):241–6.
 75. Vento M, Bohlin K, Herting E, Roehr CC, Dargaville PA. Surfactant Administration via Thin Catheter: A Practical Guide. *Neonatology*. 2019;116(3):211–26.
 76. Shah S. Exogenous surfactant: intubated present, nebulized future? *World J Pediatr*. 2011 Feb 12;7(1):11–5.
 77. Mazela J, Merritt TA, Finer NN. Aerosolized surfactants. *Curr Opin Pediatr*. 2007 Apr;19(2):155–62.
 78. Wu W, Shi Y, Li F, Wen Z, Liu H. Surfactant administration via a thin endotracheal catheter during spontaneous breathing in preterm infants. *Pediatr Pulmonol*. 2017 Jun;52(6):844–54.
 79. Wang X-A, Chen L-J, Chen S-M, Su P-H, Chen J-Y. Minimally invasive surfactant therapy versus intubation for

surfactant administration in very low birth weight infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Neonatol*. 2020 Apr;61(2):210–5.

80. Kribs A, Vierzig A, Hünseler C, Eifinger F, Welzing L, Stützer H, et al. Early surfactant in spontaneously breathing with nCPAP in ELBW infants - A single centre four year experience. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2008 Feb 19;97(3):293–8.
81. Janssen LCE, Van Der Spil J, van Kaam AH, Dieleman JP, Andriessen P, Onland W, et al. Minimally invasive surfactant therapy failure: risk factors and outcome. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2019 Nov;104(6):F636–42.
82. Heidarzadeh M, Mirnia K, Hoseini MB, Sadeghnia A, Akrami F, Balila M, et al. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: Randomized controlled trial in alzahra hospital. *Iran J Neonatol*. 2013;4(2):5–9.
83. Aguar M, Cernada M, Brugada M, Gimeno A, Gutierrez A, Vento M. Minimally invasive surfactant therapy with a gastric tube is as effective as the intubation, surfactant, and extubation technique in preterm babies. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2014;103(6).
84. Dargaville PA, Ali SKM, Jackson HD, Williams C, De Paoli AG. Impact of Minimally Invasive Surfactant Therapy in Preterm Infants at 29-32 Weeks Gestation. *Neonatology*. 2018;113(1):7–14.

85. Mohammadizadeh M, Ardestani AG, Sadeghnia AR. Early administration of surfactant via a thin intratracheal catheter in preterm infants with respiratory distress syndrome: Feasibility and outcome. *J Res Pharm Pract.* 2015;4(1):31–6.
86. Dargaville PA, Kamlin COF, De Paoli AG, Carlin JB, Orsini F, Soll RF, et al. The OPTIMIST-A trial: evaluation of minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants 25–28 weeks gestation. *BMC Pediatr.* 2014 Dec 27;14(1):213.
87. Kribs A. How best to administer surfactant to VLBW infants? *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2011 Jul 1;96(4):F238–40.
88. Dargaville PA. Innovation in Surfactant Therapy I: Surfactant Lavage and Surfactant Administration by Fluid Bolus Using Minimally Invasive Techniques. *Neonatology.* 2012;101(4):326–36.
89. Kribs A, Härtel C, Kattner E, Vochem M, Küster H, Möller J, et al. Surfactant without Intubation in Preterm Infants with Respiratory Distress: First Multi-center Data. *Klin Pädiatrie.* 2010 Jan 18;222(01):13–7.
90. Rigo V, Debauche C, Maton P, Broux I, Van Laere D. Rigid catheters reduced duration of less invasive surfactant therapy procedures in manikins. *Acta Paediatr.* 2017 Jul;106(7):1091–6.
91. Rigo V, Lefebvre C, Broux I. Surfactant instillation in spontaneously breathing preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr [Internet].* 2016 Dec 27;175(12):1933–42. Available from:

<http://link.springer.com/10.1007/s00431-016-2789-4>

92. Langhammer K, Roth B, Kribs A, Göpel W, Kuntz L, Miedaner F. Treatment and outcome data of very low birth weight infants treated with less invasive surfactant administration in comparison to intubation and mechanical ventilation in the clinical setting of a cross-sectional observational multicenter study. *Eur J Pediatr.* 2018 Aug 28;177(8):1207–17.
93. Lau CSM, Chamberlain RS, Sun S. Less Invasive Surfactant Administration Reduces the Need for Mechanical Ventilation in Preterm Infants. *Glob Pediatr Heal.* 2017 Jan 24;4:2333794X1769668.
94. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, 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 Ed.* 2017;102(1):F17–23.
95. Konishi M, Fujiwara T, Naito T, Takeuchi Y, Ogawa Y, Inukai K, et al. Surfactant replacement therapy in neonatal respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr.* 1988 Jan;147(1):20–5.
96. Charon A, Taeusch W, Fitzgibbon C, Smith GB, Treves ST, Phelps DS. Factors associated with surfactant treatment response in infants with severe respiratory distress syndrome. *Pediatrics [Internet].* 1989 Mar;83(3):348–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2919139>
97. Soll R, Özek E. Multiple versus single doses of exogenous

surfactant for the prevention or treatment of neonatal
respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev.
2009 Jan 21;(1).