



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL AL SERVICIO DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE

**“Características epidemiológicas de neonatos menores de 34 SDG con aplicación
de surfactante de rescate de enero 2019 a diciembre 2020 en el servicio de
Neonatología del Hospital Regional 1° de Octubre.”**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRIA
PRESENTA

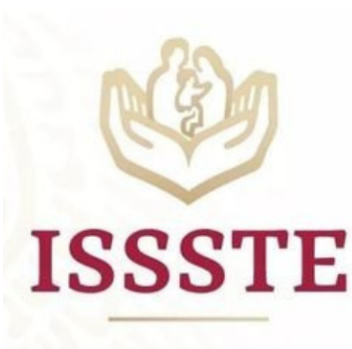
DRA. PAULINA DELGADO MURILLO

ASESOR DE TESIS

DRA. KAREN TERESA FRANCO HERNANDEZ
DR. IGNACIO JORGE ESQUIVEL LEDESMA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX.
NOVIEMBRE, 2023

RPI: 483.2023





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

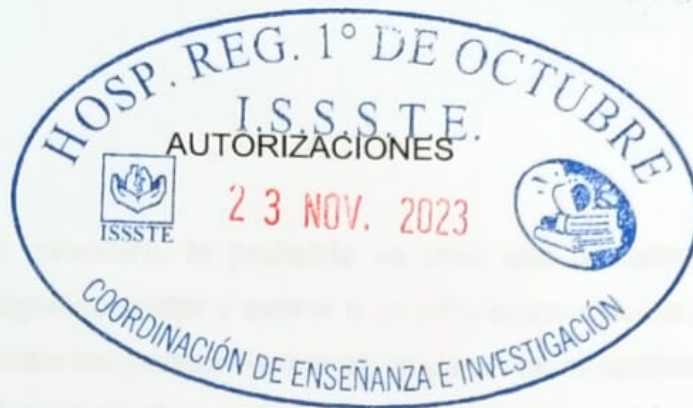


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dr. David Pérez Moreno
Encargado de la Coordinación de
Enseñanza e Investigación

Dra. Karen Teresa Franco Hernández
Asesor de Tesis

Dr. Ignacio Jorge Esquivel Ledesma
Profesor Titular del Curso de
Pediatria Médica

Dra. Victoria Cervantes Parra
Profesor Adjunto del Curso de
Pediatria Médica

DEDICATORIA

Un niño no es un adulto miniatura, la pediatría va mas allá de solamente calcular dosis ponderales. Ser pediatra significa cuidar y querer a un niño como si fuera propio y pelear por el bienestar de su salud. A todos los pequeños que se cruzaron en el camino de mi formación por permitirme aprender de ellos y con ellos, por siempre regalar una sonrisa, por demostrar que la fortaleza es una virtud.

A mis papás Nohemí y David por amarme y apoyarme incondicionalmente, por alentarme a seguir adelante, por confiar en la persona que soy, por estar en las buenas y en las malas, por estar siempre orgullosos. A mis hermanos Carlos y Erika por ser siempre un ejemplo de profesionalismo y por su amor.

A mis tías que siempre están presentes con la mejor sonrisa, sintiéndose las más orgullosas de mis triunfos. A mis abuelitos que desde el cielo guían mis pasos.

A mi asesora de tesis, Karen Franco por la orientación y el tiempo que me brindó para realizar este proyecto de investigación, por ser una de las mejores maestras que tuve oportunidad de tener en la residencia, por acompañarme y por brindarme su amistad.

A mis profesores titular y adjunto de la especialidad, Dr. Ignacio Esquivel y Dra. Victoria Cervantes por darme la oportunidad y acompañarme en el camino de formación como medico especialista en pediatría.

Por último, a todas esas personas que formaron parte de estos tres años de residencia, brindándome una sonrisa, amistad, risas, lágrimas y sobre todo por ayudarme a crecer profesional y personalmente.

Paulina Delgado Murillo.

INDICE

1. Introducción	8
2. Antecedentes	9
3. Objetivos	18
3.1 Objetivo General	
3.2 Objetivos Específicos	
4. Material y métodos	19
4.1 Criterios de inclusión	
4.2 Criterios de exclusión	
4.3 Criterios de eliminación	
4.4 Tipo de muestreo	
5. Resultados	20
6. Discusión	24
7. Sugerencias	26
8. Bibliografía	27

TABLAS

Tabla 1. Escala de Silverman-Anderson.	13
Tabla 2. Surfactante natural porcino (Poractant alfa).	16
Tabla 3. Características clínicas de los recién nacidos a los que se les aplicó surfactante exógeno de rescate.	20
Tabla 4. Factores de riesgo prenatales de los recién nacidos a los que se les aplicó surfactante exógeno de rescate.	22
Tabla 5. Manejo ventilatorio, complicaciones y días de estancia en UCIN.	22

“Características epidemiológicas de neonatos menores de 34 SDG con aplicación de surfactante de rescate de enero 2019 a diciembre 2020 en el servicio de neonatología del Hospital Regional 1° de Octubre.”

RESUMEN

Antecedentes: El síndrome de distrés respiratorio (SDR), es la complicación respiratoria más frecuente de los neonatos prematuros, secundaria a inmadurez pulmonar; sin embargo, se puede inducir la maduración pulmonar en el periodo prenatal con el uso de esteroides, lo que puede disminuir el riesgo de desarrollo de esta patología. Estudios realizados demuestran que el uso de esteroide disminuyó la necesidad de aplicación de surfactante posnatal. El surfactante exógeno, se puede aplicar en los primeros 30 minutos de vida, profilaxis, en neonatos con mayor riesgo de desarrollo de SDR, donde se busca reducir el riesgo y la severidad de la enfermedad; o bien, puede ser utilizado como rescate, minuto 31 hasta las primeras 12 horas.

Objetivo: Describir las características epidemiológicas de los prematuros menores de 34 semanas de gestación (SDG) a los que se les aplicó surfactante de rescate de enero de 2019 a diciembre de 2020 en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Regional 1° de Octubre.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo, observacional y analítico. Se revisaron expedientes de neonatos menores de 34 SDG que ameritaron uso de surfactante exógeno de rescate en la UCIN del Hospital Regional 1° de Octubre en el periodo de enero 2019 a diciembre 2020, para posteriormente describir las características epidemiológicas de la población que ameritó aplicación de surfactante de rescate, que cuenten con los criterios de inclusión y analizar si la aplicación de surfactante de rescate se apega a los criterios establecidos en las guías internacionales.

Resultados: Durante el periodo de estudio se encontraron 41 prematuros menores de 34 SDG a los que se les aplicó surfactante exógeno de rescate como tratamiento de SDR, con promedio de edad gestacional de 29 SDG (IC 95%) y peso de 1127 g (IC 95%); el 85% de los pacientes se encontraban con ventilación mecánica (P 0.0003), con presión media de la vía aérea mayor a 7 cmH₂O en la mitad de los casos (P <0.0001) y FiO₂ mayor a 40% en el 95% de los casos (P <0.0001).

Conclusiones: El síndrome de distrés respiratorio continúa representando la complicación ventilatoria más frecuente en los recién nacidos prematuros, con bajo peso al nacimiento. Si bien, ha disminuido la incidencia del SDR a partir de la aplicación de inductores de madurez pulmonar, el surfactante exógeno, profiláctico y de rescate, juega un papel muy importante que disminuye la mortalidad por complicaciones ventilatorias.

Palabras Clave: Recién nacido prematuro, Síndrome de distrés respiratorio, Surfactante exógeno.

ABSTRACT

Title: Epidemiological characteristics of neonates under 34 gestation weeks with rescue surfactant application from January 2019 to December 2020 in neonatology service of Hospital Regional 1° de Octubre.

Introduction: Respiratory distress syndrome (RDS) is the most common respiratory disease in preterm newborns related to immaturity of their lungs; glucocorticoids are used to induce lung maturity in fetuses decrease the risk of development of RDS. Studies have demonstrated that glucocorticoids have decreased the application of surfactant on newborns. Surfactant can be administered as prophylaxis, at first 30 minutes of life, in newborns with increased risk of developing RDS, the aim is to reduce the risk and severity of the disease. It can be used as rescue, after the first 30 minutes of life to the first 12 hours.

Objective: To describe the epidemiological characteristics of neonates under 34 gestation weeks that were treated with rescue surfactant from January 2019 to December 2020 at neonatal intensive care unit (NICU) of Hospital Regional 1° de Octubre.

Material and methods: Retrospective, cross-sectional, descriptive, observational, and analytical study. Records of neonates under 34 gestation weeks who warranted the use of rescue exogenous surfactant in the NICU of Hospital Regional 1° de Octubre, in the period from January 2019 to December 2020 were reviewed to, subsequently, describe the epidemiological characteristics of the population that warranted application of rescue surfactant that meet the inclusion criteria and analyze whether the application of rescue surfactant adheres to the criteria established in international guidelines.

Results: During the study period, there were 41 premature infants under 34 gestation weeks to whom exogenous rescue surfactant was applied as a treatment for RDS, with an average gestational age of 29 gestation weeks (95% IC) and weight of 1127 g (95% IC); 85% of the patients were on mechanical ventilation (P 0.0003), with mean airway pressure greater than 7 cmH₂O in half of the cases (P <0.0001) and FiO₂ greater than 40% in 95% of the patients (P <0.0001).

Conclusions: Respiratory distress syndrome continues to represent the most frequent ventilatory complication in premature newborns with low birth weight. Although the incidence of RDS has decreased due to the application of lung maturity inducers, exogenous prophylactic and rescue surfactant plays a very important role in reducing mortality due to ventilatory complications.

Key Words: Preterm newborn, respiratory distress syndrome, exogenous surfactant.

1. INTRODUCCION.

A nivel mundial, se reportan 15 millones de nacimientos prematuros al año. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reportan que, en 184 países afiliados, la tasa de nacimientos prematuros va de 5-18%. De los recién nacidos pretérmino (RNPT) que sobreviven, muchos presentan algún tipo de complicación o discapacidades relacionadas con el aprendizaje, retraso psicomotor, así como problemas visuales y auditivos. En relación con esto, los recién nacidos prematuros extremos y muy extremos tiene una alta morbimortalidad. Los niños que nacen prematuramente tienen mayores complicaciones a corto, mediano y largo plazo. Estos se ven afectados por diferentes complicaciones y morbilidades asociadas a parto prematuro y que se extienden a través de los años de vida, afectando la niñez y la etapa adulta, resultando en enormes costos físicos, psicológicos y económicos. ¹

La OMS define como recién nacido prematuro, a un recién nacido (RN) que nace antes de cumplir 37 semanas de gestación (SDG); los niños prematuros se dividen en subcategorías acorde a la edad gestacional (EG): prematuros muy extremos <28 SDG, prematuros extremos 28-30.6 SDG, prematuros intermedios 31 -33.6 SDG, prematuros tardíos 34-36.6 SDG. De acuerdo con la norma oficial mexicana (NOM) los recién nacidos se dividen acorde a su peso en: peso extremadamente bajo al nacimiento (PEBN) < 1000 gramos (g), peso muy bajo (PMB) 1001 – 1500 g, peso bajo (PB) 1501-2500 g, peso adecuado (PA) 2501-4000 g, macrosómico >4000 g. ^{1, 2}

La mortalidad neonatal, es la más importante entre los menores de 5 años, con registro en el país, durante el 2010, mortalidad de 6.6 por cada 1000 nacidos vivos; en las últimas 2 décadas se ha reducido la mortalidad hasta en un 50%, principalmente por la introducción del surfactante pulmonar exógeno. Cada año ocurren aproximadamente 15 millones de nacimientos prematuros, y el síndrome de distrés respiratorio (SDR) se presenta en aproximadamente el 92% de los RNPT muy extremos, 88% de los RNPT extremos, 57% de los RNPT intermedios, representando la complicación ventilatoria más frecuente en la prematurez con mayor incidencia a menor edad gestacional y menor peso; considerándose la patología que causa la mayor cantidad de muertes en la etapa neonatal. En el 2015 se consideró una tasa de mortalidad de

12.58 por cada 1000 nacimientos. La mayor mortalidad es en RN, ya que prácticamente la mitad de las defunciones ocurrieron durante el primer mes de vida, y hasta un 75% en la primer semana, así como un 90% en las primeras 72 horas de vida cuando hay patología asociada. El tratamiento con surfactante provocó que la disminución más importante de la mortalidad, atribuida a esta patología, fuera entre 1980 y 1982, (63%). La introducción del uso de surfactantes exógenos en México se inició en 1995, sistematizándose como tratamiento para SDR. El 97%, de las muertes por SDR ocurren en la etapa neonatal, de las cuales, el 80% son en los primeros 6 días de vida y el 34% en el primer día de vida, lo que nos refleja la suma importancia del tratamiento oportuno.³

En el país se cuenta con antecedente de un estudio en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) de enero de 2010 a diciembre de 2014 en donde se registraron 622 RNPT una incidencia de SDR en RNPT con PEBN del 84.6 %; se aplicó surfactante exógeno profiláctico al 72.2% y de rescate al 27.8%, con una mortalidad del 5%.¹

Contamos, además, con un estudio en 2016 sobre distribución de SDR en México, en las que se consideraron las siguientes variables: sexo, talla, peso, vía de nacimiento, Silverman-Andersen (SA), Apgar y EG, encontrándose mayor frecuencia de SDR en los pacientes con las siguientes características: hombres, talla baja al nacimiento, peso bajo al nacimiento, nacidos por cesárea, con edad gestacional por fecha de última menstruación de 29 – 32 SDG, además de describirse una frecuencia inversamente proporcional a la calificación de Apgar y directamente proporcional a la calificación de Silverman-Andersen. El mismo estudio, describe una mayor incidencia en los estados de Campeche, Yucatán, Tabasco, Sonora y Nuevo León.⁴

2. ANTECEDENTES.

Rudolph y Smith, en 1960, crearon el término de Síndrome de distrés respiratorio para definir un padecimiento respiratorio agudo que se presenta en algunos neonatos prematuros; en 1972 se realizó el primer estudio experimental exitoso en donde se demostró la efectividad de la administración de surfactante natural en conejos con SDR. En las últimas dos décadas, la terapia con surfactante ha sido la piedra angular en el tratamiento de los RNPT con SDR.³ La

edad gestacional es el factor de riesgo más importante, asociado a otros factores independientes como el grado de depresión neonatal definido por la escala de Apgar, ya que inactiva el surfactante alveolar en menor o mayor grado. ²

El aparato respiratorio está conformado por la vía aérea superior, que inicia en las coanas y termina en la faringe; y la vía aérea inferior comienza en la laringe hasta terminar en los sacos alveolares. El árbol bronquial se origina en la tráquea, a nivel de la cuarta vértebra torácica (T4) se encuentra la Carina, que es la bifurcación para la formación de los dos bronquios principales que se dividen dicotómicamente sucesivamente hasta formar el acino respiratorio, unidad funcional del pulmón, formado por bronquiolo, sacos alveolares y alveolo, recubierto por epitelio respiratorio. La función del acino respiratorio es crucial para llevar a cabo la hematosis ⁵.

Posterior a la fecundación, se inicia el proceso de morulación para posteriormente dar origen a la embriogénesis; durante las primeras semanas de gestación, se inicia el desarrollo del aparato respiratorio; a las 4 SDG se forma el esbozo pulmonar, así como vasos correspondientes a la circulación pulmonar en la vida extrauterina, para posteriormente dividirse en dos segmentos que darán origen a los pulmones, una vez que se alcanza la quinta SDG se inicia el desarrollo de los bronquios, por dicotomía, hasta desarrollar 23 generaciones de bronquios y bronquiolos. Al llegar a la 26 SDG los alveolos serán recubiertas por epitelio conformado por neumocitos tipo I, que formaran parte de la barrera alveolocapilar para el intercambio gaseoso; y los neumocitos tipo II, que jugaran un papel muy importante en la compliancia pulmonar, ya que son los encargados de la producción de factor surfactante. ⁵ Antes del nacimiento, los pulmones fetales no participan en el intercambio gaseoso; ya que los sacos alveolares están llenos de líquido, en lugar de aire, además de encontrarse los vasos de la circulación pulmonar muy contraídos; siendo la placenta el órgano que realiza el intercambio, por difusión, tanto del oxígeno que utiliza el feto, como del dióxido de carbono (CO₂) producido por el metabolismo fetal. Una vez que el neonato nace, inicia la respiración, comienza la absorción del líquido de los alveolos y los pulmones se llenan de aire, haciendo que los vasos sanguíneos se relajen a medida que aumentan las concentraciones de oxígeno; consecuentemente, existe un cambio de presiones intravasculares pulmonares que favorecerán la distribución del líquido intraalveolar. ⁶

El factor surfactante es un complejo componente tensoactivo, formado por diferentes fosfolípidos, neutrolípidos y proteínas, esencial para la función normal del pulmón.⁷ La composición del surfactante está dada, en su mayoría, por fosfolípidos, de los cuales, el principal es la dipalmitoil fosfatidilcolina (DPPC); el resto de los componentes son lípidos neutros y glucolípidos (8-12%), proteínas y carbohidratos (2%). La presencia de fosfatidil glicerol (GP) habla de madurez pulmonar completa. Existen dos tipos de proteínas de surfactante (PS): las hidrofílicas (SP-A y SP-D), encargadas de la regulación de la monocapa que reduce la tensión superficial y juegan un papel importante en la defensa contra los microorganismos inhalados; y las proteínas hidrofóbicas (SP-B y SP-C), que se encargan de la adsorción de lípidos para la formación de la monocapa, aumentan la resistencia y durabilidad del surfactante ante la inhibición de las proteínas séricas y del líquido pulmonar.^{7,8} Su función es disminuir la tensión superficial, que tiende a colapsar los alveolos, aumenta la distensibilidad pulmonar, promueve la estabilidad alveolar, disminuye el trabajo respiratorio y la presión de apertura, promueve un reclutamiento alveolar uniforme, aumenta la depuración de líquido alveolar y contribuye a proteger el epitelio celular en conjunto con el sistema antioxidante pulmonar.^{7,8}

En general, los surfactantes se pueden dividir en naturales y sintéticos.

- Naturales: Son obtenidos de los pulmones de bovinos o cerdos; Poractant alfa, surfactante con el que contamos en esta unidad, se obtiene de pulmón de cerdo por extracción con cloroformo-metanol y es purificado por cromatografía de gel líquido, por lo que contiene 99% de fosfolípidos y 1% de proteínas hidrofóbicas.^{7,8,9}
- Sintéticos: Son producto de síntesis, contienen una mezcla de fosfolípidos tensoactivos; siendo el agente principal el DPPC, el resto de los componentes facilitan su absorción.^{7,8}

El tratamiento de reemplazo con surfactante se ha dividido en profiláctico y de rescate acorde al momento de aplicación de este.

1. Profiláctico: Se define como la administración de surfactante exógeno antes de la aparición del SDR, especialmente, en los neonatos de alto riesgo; el lapso de administración en los primeros 15 a 30 minutos de vida.³
2. Rescate: Se administra en las primeras 12 horas de vida extrauterina, cuando los signos y síntomas del SDR son ya evidentes. Algunos autores dividen este régimen en rescate

temprano, cuando se administra en las primeras 2 horas de vida, y rescate tardío, cuando se aplica después de las primeras 2 horas de vida. ³

Las indicaciones de administración de surfactante en los RN con datos de dificultad respiratorias, de acuerdo con las guías internacionales, son las siguientes:

- Peso al nacer menor de 1200 (g) o con evidencia clínica de inmadurez pulmonar.
- Neonatos prematuros que ameriten ventilación mecánica (VM) con una fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) mayor o igual al 40%.
- Neonatos prematuros con VM con presión de la vía aérea mayor de 7 cm de agua. ³

Los glucocorticoides se administran de forma rutinaria a las mujeres con embarazos entre 25 y 34 SDG con riesgo de parto prematuro en los siguientes 7 días, para promover la producción de surfactante, y a su vez, disminuir el riesgo de SDR. El efecto bioquímico de los esteroides exógenos es la inducción de los neumocitos tipo II, aumentan la producción de surfactante a través del aumento de la inducción de expresión de PS-A, B, C y D, así como de todas las enzimas necesarias para la síntesis de fosfolípidos; todas estas acciones resultan en el desarrollo de cuerpos lamelares que se secretan a la luz alveolar y aumentan el contenido de fosfatidilcolina saturada a la superficie activa del alveolo. ^{3, 10, 11}

El síndrome de distrés respiratorio es una de las principales causas de insuficiencia respiratoria, ocasionada por deficiencia de surfactante alveolar, asociado a inmadurez de la estructura pulmonar, presentándose en su mayoría en recién nacidos prematuros menores a 34 SDG. ³ La incidencia de SDR se incrementa con una edad gestacional menor, acorde a las guías de práctica clínica, en México, aproximadamente el 33% de los ingresos a unidades de cuidados intensivos neonatales, cursan con SDR. ³ Los factores de riesgo que se han asociado con mayor frecuencia para el desarrollo de SDR son: diabetes materna, sexo masculino, nacimiento vía abdominal, asfixia perinatal y principalmente, no haber recibido esteroides prenatales. Se han descrito también, algunos factores que disminuyen el riesgo del desarrollo de esta patología como los estados hipertensivos del embarazo, drogadicción materna, ruptura de membranas, que someten al feto a un periodo de estrés, dando como resultado, que el neumocito tipo II aumente la producción de surfactante alveolar. ^{3, 12}

La fisiopatología se basa en un déficit transitorio de surfactante por disminución de la síntesis, alteraciones cualitativas o aumento de su activación. La pérdida de la función tensoactiva produce colapso alveolar, con pérdida de la capacidad residual funcional, que dificulta la ventilación y altera la relación ventilación perfusión, por aparición de microatelectasias; el pulmón se hace más rígido, es decir, pierde distensibilidad, y tiende al colapso fácil y rápidamente, aumentando el esfuerzo respiratorio. Este aumento del esfuerzo respiratorio no podrá mantenerse debido a la limitación de la fuerza muscular que afecta a la función del diafragma y facilita que la pared torácica sea más débil y con tendencia a deformarse, lo que dificulta la ventilación y la hematosis, produciendo hipoxemia secundaria e hipercapnia por hipoventilación alveolar. En el pulmón aparecen microatelectasias difusas, edema, congestión vascular y lesión del epitelio respiratorio, más evidente en los bronquiolos terminales, con aspecto hepático y poco aireado; el edema alveolar, rico en proteínas, inactiva el surfactante condicionando aumento de las presiones para la apertura de los alveolos colapsados ¹³

Clínicamente, se manifiesta como dificultad respiratoria que inicia posterior a los primeros minutos del nacimiento y progresa durante las siguientes 72 horas. La dificultad respiratoria debe ser valorada con la escala de Silverman-Anderson (SA), que toma en cuenta los aspectos mencionados en la tabla 1; la dificultad respiratoria se clasifica clínicamente, acorde a la escala de SA en leve (0-3 puntos), moderada (4-6 puntos) y severa (7-10 puntos). ^{2, 12,14}

ESCALA DE SILVERMAN ANDERSON.

	0	1	2
ALETEO NASAL	Ausente	Discreto	Acentuado
TIRAJE INTERCOSTAL	Ausente	Discreto	Acentuado
RETRACCIÓN XIFOIDEA	Ausente	Discreto	Acentuado
QUEJIDO ESPIRATORIO	Ausente	Leve e inconstante	Acentuado y constante
MOVIMIENTOS TORACOABDOMINALES	Rítmicos y regulares	Abdominales	Toraco-abdominales

Tabla 1. Escala de Silverman-Anderson. ²

2. Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-2016, Para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, y de la persona recién nacida. 2016;1–67.

Gasométricamente, se demuestran hipoxemia (<50 mmHg al aire ambiente) e hipercapnia en sangre arterial¹⁴; y radiográficamente se encuentra hipoventilación (6-7 espacios intercostales), imagen en vidrio despulido, broncograma aéreo con infiltrado granular fino generalizado. ^{12, 14}

El tratamiento, va más allá de solamente aplicar surfactante exógeno al neonato con dificultad respiratoria, si no que inicia prenatalmente con la prevención del parto prematuro y la aplicación de esteroides prenatales, como inductores de la maduración pulmonar, para disminuir el riesgo de desarrollo de SDR.

En 1969 Liggins, realizó un estudio en ovejas, observando anatómicamente aeración pulmonar en 6 de ellas, mismas a las que se había aplicado esteroide prenatal; en 1972 realizó un estudio doble ciego en mujeres embarazadas, encontrando como resultado que en el grupo al que se le aplicó esteroide prenatal, presentó incidencia de SDR del 11.8% contra el grupo placebo del 69.6% en menores de 32 SDG; en 1990 Crowley presentó un metaanálisis, en donde incluyó 18 ensayos aleatorizados, con más de 3 000 neonatos, que ésta disminuía considerablemente (razón de momios 0.59, intervalo de confianza =0.47–0.75); sin embargo, la recomendación fue aceptada hasta 1995. La disminución en mortalidad se ha detectado aún en pacientes menores de 800 g. ^{15, 16}

El uso adecuado y oportuno del esteroide, ha demostrado tener un resultado benéfico en el recién nacido prematuro, ya que se ha demostrado, que no solo disminuye la incidencia de SDR, si no también disminuye el riesgo de hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, el desarrollo de displasia broncopulmonar (DBP) y la mortalidad neonatal. Existe evidencia de beneficio a partir de las 24 horas y hasta 7 días posteriores a la administración del esteroide a la madre, sin modificarse los cambios estructurales como la aceleración de la diferenciación celular y el inicio de la producción de surfactante ^{15, 16}

La terapia con surfactante juega un rol muy importante en el manejo de SDR, disminuye el riesgo de neumotórax y mejora la sobrevida. Antes del 2013 se recomendaba la aplicación de surfactante profiláctico, ya que mejoraba la sobrevida; sin embargo, a partir del 2013, con el uso de esteroide como inductor de maduración pulmonar y el inicio temprano de la presión positiva alveolar continua (CPAP), se recomienda la aplicación de surfactante a los RN que presenten datos de SDR. El objetivo es tratar a todos los RN con riesgo de SDR tan pronto como sea posible, antes de tener la confirmación radiológica; los RNPT menores de 32 SDG que requieren intubación orotraqueal y FiO₂ mayor o igual a 40% deben recibir surfactante lo antes posible.^{3, 11,17}

Hasta el momento, la única vía segura y eficaz de administración para el tratamiento es endotraqueal. Debe ser administrado por una persona con experiencia, con la habilidad de intubar y manejo de VM en caso de que sea necesario. Existen diferentes métodos de aplicación de surfactantes y son los siguientes:

- La técnica más usada implica, generalmente, en pacientes que ameriten intubación orotraqueal durante la estabilización, se aplica surfactante endotraqueal en bolo y se continúa con VM hasta que mejore la compliancia pulmonar.^{8, 11}
- Técnica INTubation SURfactant Extubation (INSURE por sus siglas en inglés): consiste en intubar con cánula orotraqueal, aplicar surfactante exógeno en bolo con presión positiva intermitente manual y posterior extubación. Se aplica en recién nacidos con adecuado esfuerzo respiratorio, para posteriormente, continuar con apoyo ventilatorio no invasivo con CPAP, en la mayoría de los casos. Este método disminuye el riesgo de desarrollo de DBP por menos exposición a VM, sin embargo, no siempre es exitoso, principalmente en RNPT con peso muy bajo al nacimiento (<1000g), RNPT extremos (<26 SDG).^{8, 11, 18}
- Técnica Less Invasive Surfactant Administration (LISA por sus siglas en inglés): consiste en la administración de surfactante exógeno a través de una sonda de alimentación o de un catéter endotraqueal, en RNPT con respiración espontánea, mientras se encuentra con apoyo de CPAP. Esta técnica reduce la necesidad de VM y el riesgo de desarrollo de DBP. Se recomienda el uso de la técnica LISA en RNPT que se mantienen estables con CPAP.^{8, 11, 17}

- Minimally Invasive Surfactant Techniques (MIST por sus siglas en inglés): son diferentes técnicas de administración de surfactante exógeno que disminuyen la necesidad de VM. Incluyen instilación nasofaríngea (método de Cologne, método Hobart), aplicación a través de máscara laríngea, uso de surfactante en aerosol, cateterización transtraqueal, para posteriormente continuar con apoyo de ventilación no invasiva.^{8, 11, 19}

Se debe de elegir el tipo de surfactante para manejo de SDR; se ha demostrado que la mejor opción de tratamiento son los surfactantes naturales, ya que por la composición que incluye las PS, como se mencionó previamente, se asocia a menor necesidad de VM, uso de FiO2 menor y menor tiempo de VM, así como menor frecuencia de neumotórax.^{3, 9, 11} En nuestra unidad, únicamente contamos con surfactante natural porcino (Poractant alfa) por lo que se describirá, en la tabla 2, la dosis de aplicación, presentación y la frecuencia con la que se recomienda su aplicación.^{3, 7, 8, 11}

	DOSIS	PRESENTACIÓN	INTERVALO
PORACTANT ALFA	1ª dosis: 200 mg/Kg (2.5 ml/Kg)	80 mg/1 ml	12 horas
	2ª dosis: 100 mg/kg (1.25 ml/Kg)		

Tabla 2. Surfactante natural porcino (Poractant alfa)⁸

8. Kattwinkel J., Perlman J., Aziz K., Colby C., Fairchild K., Gallagher J., Hazinski M.F., Halamek L., Kumar P., Little G., McGowan J., Nightengale B., Ramirez M., Ringer S., Simon M., Weiner G., Wychoff M. ZJ. Neonatal Resuscitation :2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Am Acad Pediatr. 2020;8

Los criterios de aplicación de surfactante de rescate establecidos en las guías internacionales, en caso de un RNPT con evidencia de SDR clínico y/o radiográfico que, amerite las siguientes condiciones para mantener saturación de oxígeno por oximetría de pulso >88% o PaO2 >50 mmHg arterial:

- 1) FiO_2 igual o $> 40\%$
- 2) Presión media de la vía aérea (PMVA) > 7 cm de agua o CPAP > 6 cmH₂O. ^{3, 20, 21,}

Se recomienda evitar en la medida de lo posible el manejo con VM, la forma más habitual de apoyo ventilatorio no invasivo es el CPAP, se indica su uso en caso de RNPT que tenga respiración espontánea, como estabilización por datos de SDR, se puede iniciar el apoyo ventilatorio para reclutamiento alveolar previo a la aplicación de surfactante y posteriormente, de forma selectiva, tomar la decisión de la aplicación del mismo o no; así como, en el caso del RNPT con criterios de aplicación de surfactante profiláctico, continuar con el apoyo ventilatorio no invasivo, posterior a la aplicación de surfactante exógeno. La presión inicial se ajustará a 5 cm de agua, teniendo como rango una presión máxima 9 cmH₂O, teniendo en cuenta que, a mayor presión, aumenta el riesgo de DBP y fuga aérea al espacio pleural (neumotórax). ^{3, 11} Aunque la recomendación es evitar el manejo con VM, existen pacientes que necesitaran apoyo con VM inicialmente, en especial los menores de 28 SDG. Con el uso de la VM, se aumenta el aparamiento de los alveolos para evitar las microatelectasias que se forman por la deficiencia de surfactante. Se manejarán parámetros ventilatorios mínimos, que mantengan los gases arteriales aceptables, ya que, a mayor presión, incrementa el riesgo de complicaciones pulmonares como enfisema pulmonar, neumotórax y DBP. ^{3, 11}

3. OBJETIVOS.

3.1 Objetivo general.

Analizar si la aplicación de surfactante exógeno de rescate, en neonatos prematuros menores de 34 semanas de gestación, en nuestra unidad, se apega a los criterios establecidos internacionalmente

3.2 Objetivos específicos.

- Describir si la aplicación de surfactante de rescate influyó en el tipo de ventilación mecánica.
- Describir si la aplicación de surfactante de rescate modificó la mortalidad por síndrome de distrés respiratorio.
- Describir si existen características adicionales (peso, uso o no de esteroide prenatal) a los criterios establecidos, en nuestra población, que amerite aplicación de surfactante de rescate

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

4.1 Criterios de inclusión.

Expediente clínico de todos los recién nacidos prematuros menores de 34 SDG a los que se les aplicó surfactante de rescate en el servicio de neonatología del Hospital Regional 1° de Octubre de enero de 2019 a diciembre 2020.

4.2 Criterios de exclusión.

Expediente clínico de los recién nacidos prematuros que hayan nacido en otra unidad hospitalaria.

Expediente clínico de los recién nacidos prematuros a los que se haya aplicado surfactante por técnica LISA (Falta de experiencia)

Expediente clínico de los recién nacidos prematuros que hayan fallecido en las primeras 72 horas de vida por causas ajenas a SDR.

4.3 Criterios de eliminación.

Expediente clínico incompleto.

4.4 Tipo de muestreo.

Es un estudio tipo cohorte en el cual se empleó un muestreo no probabilístico por conveniencia en donde se analizaron los expedientes clínicos de los neonatos menores de 34 SDG a los que se les aplicó surfactante de rescate y que contaban con los criterios de inclusión ya señalados.

5. RESULTADOS.

Durante el periodo de estudio (1 de enero de 2019 al 31 de diciembre de 2020), ingresaron al servicio de neonatología 350 recién nacidos, de los cuales 88 fueron prematuros con < 34 semanas de gestación.

Se consultó la base de datos del archivo clínico y electrónico del Hospital Regional 1° de Octubre del periodo de estudio, en el que se encontraron 88 expedientes de recién nacidos de < 34 semanas de gestación, de los cuáles se excluyeron 4 expedientes de pacientes nacidos en otras unidades y 2 expedientes de recién nacidos registrados como defunción por otras causas en las primeras 72 horas de vida, contando con 81 expedientes de prematuros menores de 34 semanas de gestación, de los cuales se incluyeron 42 expedientes de pacientes a los que se aplicó surfactante exógeno de rescate.

En la tabla 3 se describen las características clínicas de los recién nacidos a los que se les aplicó surfactante exógeno de rescate.

Los pacientes estudiados tuvieron una edad gestacional promedio de 29 semanas, es decir prematuros extremos (IC 95%: 28.1 a 29.6 semanas). El peso promedio fue de 1127 g, es decir con peso muy bajo al nacer (IC 95%: 1046 a 1279 g). La distribución de género fue similar.

Tabla 3. Características clínicas de los recién nacidos a los que se les aplicó surfactante exógeno de rescate.

Características	Frecuencia absoluta (n=42)	Porcentaje (n=100%)	Promedio	± DE	IC 95%
<i>Edad gestacional:</i>					
<i>Prematuro intermedio</i>	14	33.3	29.0	2.5	28.1-29.6
<i>Prematuro extremo</i>	11	26.1			
<i>Prematuro muy extremo</i>	17	40.4			

<i>Peso al nacimiento</i>					
<i>Bajo</i>	11	26.1	1127	389.5	1046-1279
<i>Muy bajo</i>	16	38.0			
<i>Extremadamente bajo</i>	15	35.7			
<i>Sexo</i>					
<i>Hombre</i>	20	47.6	---	---	---
<i>Mujer</i>	22	52.3			
<i>Apgar al minuto</i>					
<i>Sin depresión</i>	10	23.8	---	---	---
<i>Depresión leve</i>	18	42.8			
<i>Depresión moderada</i>	7	16.6			
<i>Depresión severa</i>	2	4.7			
<i>No valorable</i>	5	11.9			
<i>Apgar a los 5 minutos</i>					
<i>Sin depresión</i>	22	52.3	---	---	---
<i>Depresión leve</i>	5	11.9			
<i>Depresión moderada</i>	2	4.7			
<i>Depresión severa</i>	1	2.3			
<i>No valorable</i>	12	28.5			
<i>Silverman Anderson</i>					
<i>Dificultad respiratoria moderada</i>	24	57.1	---	---	---
<i>Dificultad respiratoria severa</i>	5	11.9			
<i>No valorable</i>	13	30.9			

Fuente: Archivo clínico del Hospital Regional 1° de Octubre.

En la tabla 4, se analizan los factores de riesgo prenatales; se encontraron los siguientes datos de relevancia: la patología materna más frecuentemente asociada fue la hipertensión arterial, a más de la mitad de las madres, se les aplicaron inductores de la madurez pulmonar y el 100% de los pacientes nacieron vía abdominal.

Tabla 4. Factores de riesgo prenatales de los recién nacidos a los que se les aplicó surfactante exógeno de rescate.

Comorbilidad	Frecuencia absoluta (n=42)	Porcentaje (n=100%)	P (<0.01)
<i>Madre hipertensa</i>	18	42.8	0.36
<i>Madre diabética</i>	3	7.1	---
<i>Aplicación de inductores de madurez pulmonar</i>	31	73.8	---
<i>Vía de nacimiento</i>			
<i>Parto</i>	0	0	---
<i>Cesárea</i>	42	100	

Fuente: Archivo clínico del Hospital Regional 1° de Octubre.

En la tabla 5 se analizaron las variables correspondientes al manejo ventilatorio de los pacientes, para valorar los criterios establecidos para la aplicación de surfactante exógeno de rescate en nuestra población, así como la presencia de complicaciones propias del SDR y el tiempo de estancia de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

Tabla 5. Manejo ventilatorio, complicaciones y días de estancia en UCIN.

	Frecuencia absoluta (n=42)	Porcentaje (n=100%)	P (<0.01)
<i>Fase ventilatoria</i>			
<i>Fase II</i>	6	14.2	0.0003
<i>Fase III</i>	36	85.7	

<i>PMVA</i>			
< o igual a 7	15	35.7	<0.0001
>7	21	50	
<i>CPAP</i>	6	14.2	
<i>PEEP</i>			
< o igual a 6	42	100	---
>6	0	0	
<i>FiO2</i>			
< o igual a 40%	2	4.7	<0.0001
>40%	40	95.2	
<i>Neumotórax</i>			
<i>Si</i>	0	0	---
<i>No</i>	42	100	
<i>Días de estancia en UCIN</i>			
< 30 días	27	64.2	0.029
30-60 días	10	23.8	
>60 días	5	11.9	

Fuente: Archivo clínico del Hospital Regional 1° de Octubre.

Acorde a los criterios de aplicación de surfactante exógeno de rescate, encontramos que en nuestra unidad se aplica esta medida terapéutica acorde a los criterios internacionales; ninguno de los pacientes presentó neumotórax como complicación de SDR. Si bien, el 64.2% de los pacientes fue egresado de la unidad de cuidados intensivos antes de los 30 días de estancia, no representa significancia estadística considerando que se registraron 10 defunciones en este periodo de vida. Se registró una defunción asociada a SDR en las primeras 72 horas de vida y 16 defunciones por otras causas.

En el registro de datos, se encontraron un total de 8 pacientes candidatos a aplicación profiláctica de surfactante exógeno, sin embargo, no se contaba con el insumo en la unidad al nacimiento, con desarrollo de SDR y ameritando aplicación de surfactante exógeno de rescate en el 100% de estos casos.

6. DISCUSION.

El síndrome de distrés respiratorio se presenta en aproximadamente el 92% de los RNPT muy extremos, 88% de los RNPT extremos, 57% de los RNPT intermedios, representando la complicación ventilatoria más frecuente en la prematuridad con mayor incidencia a menor edad gestacional y menor peso; considerándose la patología que causa la mayor cantidad de muertes en la etapa neonatal. A partir de la aparición del surfactante exógeno como manejo del SDR, ha disminuido considerablemente la mortalidad por esta patología en paciente prematuros en el país y en el mundo, formando una piedra angular en el tratamiento.^{1,3.}

Existen criterios establecidos para la aplicación de surfactante exógeno tanto profiláctico como de rescate, siendo este último, una medida terapéutica para la patología. Si bien, no existen criterios establecidos para la población mexicana, en nuestro país se aplica ésta medida terapéutica apegándose a los criterios internacionales con buena respuesta; en las últimas 2 décadas se ha reducido la mortalidad hasta en un 50%, gracias a la introducción del surfactante pulmonar exógeno.³

En nuestro estudio incluimos a todos los prematuros menores de 34 SDG a los que se les aplicó surfactante exógeno como medida terapéutica del SDR, encontrando que, al igual que la literatura internacional, la aparición de SDR es mayor a menor edad gestacional y a menor peso con mayor incidencia de las 28.1 a 29.6 SDG (IC 95%) y 1046-1279 g (IC 95%) con mortalidad de 2.5%, similar al estudio realizado en el INPer de enero de 2010 a diciembre 2014.¹

En contraste con el estudio de distribución de SDR en México en el 2016, no tenemos diferencia significativa en el sexo, ni encontramos desarrollo de SDR inversamente proporcional a la calificación de Apgar; con similitud en la edad gestacional y el peso, así como la presentación de SDR directamente proporcional al puntaje de Silverman-Andersen.⁴

La administración de surfactante exógeno de rescate está indicado cuando hay signos y síntomas de SDR evidentes y de acuerdo a los criterios establecidos internacionalmente, en nuestro estudio encontramos todos los pacientes presentaron datos de dificultad respiratoria de

moderada a severa, el 73% con peso menor a 1200 g al nacimiento, el 85.7% ameritaron ventilación mecánica, el resto con Fase II de la ventilación; el 95% de los pacientes con FiO₂ mayor al 40% y la mitad de los pacientes con presión de la vía aérea mayor a 7 cm de agua con ventilación mecánica y ninguno de los pacientes con lo que se concluye que la aplicación de surfactante de rescate se apega a los criterios internacionales de manejo de SDR.³

Si bien, se ha demostrado en diferentes estudios que el desarrollo de SDR ha disminuido por la aplicación de esteroide como inductor de la madurez pulmonar, en la población estudiada no se hizo objetivo el beneficio de la aplicación de esteroide puesto no se comparó con el grupo de pacientes que no desarrollaron SDR.^{15, 16}

Más de la mitad de los pacientes tuvieron estancia en la UCIN menos de 30 días, sin embargo, el 37% de ellos fueron registrados como defunción, por lo que no es estadísticamente significativo.

Aun cuando no era el objetivo del estudio, encontramos que hay una parte pequeña de nuestro grupo de estudio, que desarrollaron SDR y ameritaron aplicación de surfactante exógeno de rescate como medida terapéutica, siendo candidatos a aplicación de profilaxis, no se aplicó por falta de insumo en la unidad al momento del nacimiento.

7. SUGERENCIAS.

1. Informar y educar al personal encargado de los neonatos prematuros sobre los factores de riesgo del desarrollo de SDR.
2. Realizar una guía de manejo institucional para establecer las características de los pacientes candidatos a profilaxis con surfactante exógeno y disminuir el desarrollo de SDR, así como disminuir la necesidad de aplicación de múltiples dosis de surfactante exógeno de rescate.
3. Mantener el apego a los criterios de aplicación de surfactante exógeno de rescate en pacientes prematuros con SDR.
4. Promover y realizar las gestiones necesarias para contar con surfactante exógeno disponible en todo momento para aplicación profiláctica en los casos que no ameriten y así disminuir el desarrollo de SDR.

8. BIBLIOGRAFIA.

1. Montaña-Pérez CM, Cázarez-Ortiz M, Juárez-Astorga A, Ramírez-Moreno MA. Morbilidad y mortalidad en recién nacidos menores de 1,000 gramos en una institución pública de tercer nivel en México. *Rev Mex Pediatr*. 2019;86(5):108–11.
2. Mujer LA, El D, Puerperio PY, La YDE. Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-2016, Para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, y de la persona recién nacida. 2016;1–67.
3. Coshal H, Mukerji A, Lemyre B, Ng EH, Alvaro R, Ethier G, et al. Characteristics and outcomes of preterm neonates according to number of doses of surfactant received. *J Perinatol* [Internet]. 2021;41(1):39–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41372-020-00779-9>
4. Morales-Barquet D.A, Reyna-Rios E.R, Arreola-Ramirez G., Flores-Ortega J., Fernandez-Carrocer L.A., Cordero-Gonzalez G., Valencia-Contreras C. V-SR. Protocolo clínico de atención en el recién nacido con síndrome de dificultad respiratoria. *Perinatol Reprod Hum*. 2015;29(4):168–79.
5. Distribution G, Cases N, Strategies DP. por síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido en México : oportunidades para el diseño de estrategias de prevención * Geographic Distribution of the NRDS Cases in Mexico : Opportunities for Designing Prevention Strategies Distribuição geográfica. 2019;18(36):1–27.
6. Jiménez JRJ, Reyes KC. Surfactante pulmonar en el síndrome de dificultad respiratoria. *Rev Mex Pediatría* [Internet]. 2009;76(5):231–6. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=22864>
7. José M, Navas A, Rodríguez EA, María A, Barcenas B, Mora WB, et al. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Embriología del desarrollo de los bronquios y el parénquima pulmonar. 2015;27(1):61–74.
8. Kattwinkel J., Perlman J., Aziz K., Colby C., Fairchild K., Gallagher J., Hazinski M.F., Halamek L., Kumar P., Little G., McGowan J., Nightengale B., Ramirez M., Ringer S., Simon M., Weiner G., Wychoff M. ZJ. Neonatal Resuscitation :2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Am Acad Pediatr*. 2020;8.
9. Hentschel R, Bohlin K, van Kaam A, Fuchs H, Danhaive O. Surfactant replacement therapy: from biological basis to current clinical practice. *Pediatr Res* [Internet]. 2020;88(2):176–

83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41390-020-0750-8>

10. 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.

11. Acevedo Gallegos S, Martínez Menjivar NA, Gallardo Gaona JM, Velázquez Torres B, Camarena Cabrera DM, Copado Mendoza DY, et al. Efectos de los esteroides como inductores de maduración pulmonar en restricción del crecimiento intrauterino. Revisión sistemática. *Perinatol y Reprod Humana* [Internet]. 2018;32(3):118–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rprh.2018.07.003>

12. Figueroa Ál, Pizarro JN, Termini JC, Riquelme RL, Jara TR, Wiff EP. Betametasona Fosfato para la prevención de Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR) del recién nacido de pretérmino. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2019;84(1):41–8.

13. 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.

14. López-Candiani C, Santamaría-Arza C, Macías-Avilés HA, Cruz-Galicia J. Dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante en un hospital público de tercer nivel sin maternidad. Factores asociados a mortalidad. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2010;67(2):98–107.

15. López de Heredia Goya J, Valls Soler A. Síndrome de dificultad respiratoria. *Asoc Española Pediatr* [Internet]. 2016;305–9. Available from: www.aeped.es/protocolos/%0Ahttps://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/31.pdf

16. Diagnostico y tratamiento de síndrome de dificultad respiratoria. Mexico [Internet]. 2009;(Secretaria de Salud). Available from: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/137_GPC_SINDROME_DIF_RESP/IMSS_137_08_EyR_SINDROME_DIF_RESP.pdf

17. Murphy MC, Galligan M, Molloy B, Hussain R, Doran P, O'Donnell C. Study protocol for the POPART study - Prophylactic Oropharyngeal surfactant for Preterm infants: A Randomised Trial. *BMJ Open.* 2020;10(7).

18. De Bisschop B, Derriks F, Cools F. Early Predictors for INTubation-SURfactant-Extubation Failure in Preterm Infants with Neonatal Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review. *Neonatology.* 2020;117(1):33–45.

19. Goss KCW, Gale C, Malone R, Longford N, Ratcliffe K, Modi N. Effect of surfactant dose on outcomes in preterm infants with respiratory distress syndrome: The OPTI-SURF study protocol. *BMJ Open*. 2020;10(12).
20. Siyah Bilgin B, Altun Köroğlu Ö, Terek D, Yalaz M, Akisu M, Kültürsay N. Single Versus Multiple Doses of Surfactant Treatment in Preterm Infants. *J Pediatr Res*. 2020;7(1):25–30.
21. Canals Candela FJ, Vizcaíno Díaz C, Ferrández Berenguer MJ, Serrano Robles MI, Vázquez Gomis C, Quiles Durá JL. Surfactant replacement therapy with a minimally invasive technique: Experience in a tertiary hospital. *An Pediatría (English Ed)*. 2016;84(2):79–84.