



Neocare

Temas esenciales en Neonatología

Surfactante: 40 años de historia

Dra. Mónica Villa Guillén

Pediatra Neonatóloga. Investigadora en Ciencias Médicas. Instituto Nacional de Salud. Hospital Infantil de México Federico Gómez.
Presidenta de la Federación Nacional de Neonatología de México.

1. Antecedentes históricos

2. Tipos de surfactantes pulmonares
farmacéuticos

3. Momento de administración

4. Técnicas de administración
de surfactante menos invasivas

5. Guías de consenso europeo
para el manejo del SDR





Dra. Mónica Villa Guillén

Título: Neocare

Número de reserva de derechos al uso exclusivo: 04-2024-121217303600-102

Surfactante: 40 años de historia

Autora: Dra. Mónica Villa Guillén. Pediatra Neonatóloga. Investigadora en Ciencias Médicas. Instituto Nacional de Salud. Hospital Infantil de México, Federico Gómez. Presidenta de la Federación Nacional de Neonatología de México.

Editora en jefe: Dra. Cristina Gómez Gutiérrez

Revisión médica: Dr. David José Dávila Ortiz de Montellano. SNI I.

Diseño editorial: LDG. Stephanie Valeria Badillo Medina

Coordinación editorial: Lic. María Teresa Dávila

2025® Lettr@ G Editorial SA de CV. Retorno 9 núm. 47, colonia Avante, alcaldía Coyoacán. Ciudad de México, CP 04460.

Los contenidos y opiniones expresadas por los autores son personales y no necesariamente reflejan la postura de Lettr@ G, ni la de Chiesi México, ni la de los editores de la publicación. Queda prohibida la reproducción total o parcial del contenido de la presente edición, incluyendo cualquier medio electrónico o magnético.

Neocare se terminó de imprimir en Grupo Impresor Daalsagrafik SA de CV. Pampas núm. 67, col. Moderna, alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México, CP 03510, en enero de 2025 con un tiraje de 1,200 ejemplares.



Surfactante: 40 años de historia

Dra. Mónica Villa Guillén

Pediatra Neonatóloga. Investigadora en Ciencias Médicas. Instituto Nacional de Salud. Hospital Infantil de México Federico Gómez.
Presidenta de la Federación Nacional de Neonatología de México.

Antecedentes históricos

En 1890, John William Strutt (tercer barón de Rayleigh, conocido como Lord Rayleigh), junto con Agnes Pockels publicaron en Cambridge, Reino Unido, el primer reporte sobre los mecanismos de la fuerza que se ejercen en la superficie de un líquido y que se debe a la atracción entre sus moléculas esto es, la tensión superficial aire-líquido:¹ “en la interfase aire-agua, las moléculas de agua que están en contacto con el aire tienen una cohesión más fuerte, ofreciendo una fuerza que trata de mantener las moléculas de agua unidas”.²

Un surfactante es una sustancia química que reduce la tensión superficial, facilitando la separación de dos superficies sometidas a esta fuerza.³ A nivel pulmonar, durante el proceso de distensión alveolar se requiere una fuerza inspiratoria mayor para vencer la tensión superficial, por lo que el surfactante pulmonar evita que el alveolo tienda a colapsar. Esta sustancia es un sistema complejo de lípidos y proteínas que recubre la superficie de los alveolos pulmonares.²

En 1929, el fisiólogo sueco Kurt von Neergard demostró la participación de la tensión superficial en el espacio alveolar, observando que la expansión de un pulmón con contenido líquido fisiológico requería una menor presión en comparación con uno que careciera de fluido, por lo que propuso que estas fuerzas tendrían un impacto significativo al momento del nacimiento. No sería sino hasta 1947 cuando el patólogo pediatra Peter Gruenwald, de la Universidad de Harvard, afirmó que “la resistencia a la aireación se debe a la tensión superficial que contrarresta la entrada de aire”.⁴ En este contexto, demostró que las sustancias activas superficiales reducían la presión necesaria para la aireación pulmonar y propuso un tratamiento a base de una molécula generadora de óxido nítrico para prevenir la “asfixia por líquido amniótico en recién nacidos prematuros” (enfermedad por membrana hialina [EMH]). Llegó a emplearse el tyloxapol, un surfactante no iónico como posible tratamiento en monoterapia, aunque pronto se demostró su nula efectividad.¹

A mediados de los años cincuenta, el pulmonólogo canadiense Charles Macklin postuló algunas de las funciones más importantes del gran neumocito; es decir, el neumocito tipo II o célula epitelial alveolar tipo II (AE2), así como la descripción de los cuerpos lamelares que los definen, proponiendo que estas células secretaban un material que proporciona una tensión superficial baja, mejora la eliminación de partículas inhaladas, es bacteriostático y ayuda a prevenir la trasudación de líquido intersticial hacia el alveolo.⁵

En 1954, el británico Richard Pattle, del British Army Center, describió diferencias de tensión superficial aire-líquido en distintos escenarios y especuló su importancia en el recién nacido, mientras que en 1956 John Clemens, del Edgewood US Army Center, inició sus estudios sobre el surfactante y se convirtió en uno de los líderes en investigación de esta sustancia a lo largo de muchos años. Mary-Allen Avery, residente de Neonatología en la Universidad de Harvard, en colaboración con el biólogo experimental Jere Mead, analizaron en 1959 la actividad del líquido de lavado pulmonar sobre la tensión superficial en nueve autopsias de prematuros fallecidos por EMH, encontrando evidencia convincente de que los neonatos prematuros que morían por esta patología tenían una deficiencia de surfactante pulmonar.^{1,4}

Se concluyó que con el surfactante pulmonar se disminuye la tensión superficial (la fuerza de cohesión de las moléculas de agua a nivel de la interfase con el aire), permitiendo la distensión alveolar con mayor facilidad; es decir, se requiere una menor presión. El surfactante pulmonar permite una mejor distensibilidad alveolar y mantiene un volumen residual en la espiración, con lo que se evita el colapso.²

En agosto de 1963, el hijo de Jacqueline y John F. Kennedy nació con 34.5 semanas de gestación y falleció a los dos días por EMH. El presidente de Estados Unidos estableció entonces la cura de esta enfermedad como una prioridad, lo que dio inicio al desarrollo acelerado en la investigación de EMH que, a inicios de los años sesenta, se consideró como la causa de muerte del 50% de los bebés prematuros (casi un millón de muertes por año), aun en los mejores centros hospitalarios de ese país.¹

El auge de la investigación del surfactante pulmonar llevó a importantes avances, incluyendo la identificación de sus componentes, su formación en el retículo endoplásmico, el ensamblaje en los cuerpos lamelares, la exocitosis hacia la capa epitelial líquida, su degradación y reciclado.¹

El surfactante pulmonar está formado en un 92% por lípidos y 8% por proteínas:²

- **Lípidos.** El principal lípido con efecto surfactante es la DPPC saturada (alrededor del 40%); otros lípidos son la fosfatidilcolina insaturada, el fosfatidilglicerol, el colesterol, los lípidos neutros y otros fosfolípidos.^{1,2} La DPPC se adsorbe en la interfase aire-agua con los grupos de cabezas hidrofílicas en el agua y las colas hidrofóbicas hacia el aire, reduciendo así la tensión superficial. Las proteínas B y C distribuyen el surfactante en la superficie alveolar, junto con el plasmalógeno, que es un fosfolípido antioxidante.¹
- **Proteínas.** La proteína B permite la correcta distribución de los fosfolípidos en el alveolo y mantiene la estabilidad de la película surfactante durante el ciclo respiratorio;^{1,2} además de ser la responsable, cuando no se encuentra presente, es insuficiente o genéticamente deficiente, del síndrome de dificultad respiratoria (SDR). La proteína C promueve la baja tensión superficial del DPPC. La proteína A es una lectina polar que contiene colágeno (colectina) y posee múltiples funciones inmunes, y la proteína D, también una colectina, cumple, como la A, funciones de defensa.^{1,2}

Con el conocimiento de la composición química del surfactante pulmonar, se intentó en 1967 la aplicación de DPPC (el componente más abundante del agente tensoactivo) para el tratamiento de EMH, aunque por sí mismo mostró resultados no satisfactorios.¹

En 1971, algunos estudios en animales y fetos humanos demostraron, como se había teorizado previamente, la relación directa entre la ausencia de surfactante y la disminución en la distensibilidad pulmonar y la consecuente



necesidad de una mayor presión para lograr la expansión pulmonar, así como el efecto contrario de aumento en la distensibilidad pulmonar en presencia de surfactante.¹

Posteriormente, en 1977, el Neonatólogo Alan Jobe estudió los múltiples aspectos del surfactante endógeno y la farmacodinamia del surfactante homólogo natural, además de describir una mayor efectividad en la función pulmonar con la aplicación profiláctica al comparar con la de rescate en un modelo animal de cordero.¹

En 1981, Morley reportó un estudio controlado usando un compuesto expansor pulmonar artificial pumactant (también denominado ALEC, una mezcla 7:3 de DPPC y fosfatidil glicerol, que ya no está disponible en el mercado) en prematuros antes de la primera respiración con mejoría de la función pulmonar.^{1,6}

Estudios posteriores con palmitato de colfosceril (Exosurf[®]), como el de Osiris,⁷ demostraron su efectividad en términos de sobrevida y morbilidad respiratoria, y para 1990 estuvo disponible para uso comercial en Estados Unidos. En los siguientes años, este surfactante sintético fue reemplazado por nuevos productos naturales, surgiendo así los primeros surfactantes de origen animal adicionados con lípidos (Surfactant TA y Beractant). En 1980, Fujiwara y colaboradores reportaron su uso en 10 prematuros con SDR, obteniendo resultados positivos en el alivio de los síntomas de la enfermedad sin efectos adversos.⁸ Estos fármacos fueron los primeros surfactantes de origen animal aceptados para el tratamiento del SDR en los años noventa. Con el tiempo, surgieron nuevos surfactantes bovinos sin lípidos añadidos (Beractant, Calfactant y SD-R11), igualmente eficaces y seguros. Posteriormente se logró, en Europa, obtener un producto porcino (Poractant) que también resultó ser eficaz y seguro.¹

Tipos de surfactantes pulmonares farmacéuticos

Actualmente, la terapia con surfactantes exógenos es ampliamente utilizada para el manejo de la EMH. Existen dos tipos de surfactantes disponibles: los sintéticos y los derivados de fuentes animales (“naturales”).⁹

Entre los primeros se encuentra el ALEC (ya mencionado), así como el colfosceril palmitato (Exosurf[®]), libre de proteínas, el cual ha demostrado disminuir la mortalidad y el síndrome de fuga de aire, y el lucinactant (Surfaxin[®]), una preparación sintética que contiene un péptido de 21 residuos llamado KL4, que semeja la actividad de la proteína surfactante B (SP-B).⁹

Los surfactantes naturales se obtienen de tejido pulmonar de mamíferos, principalmente de bovinos y porcinos. Entre los productos comerciales más comunes se encuentran el beractante (Survanta[®]) y el surfactante TA (Surfacten[®]), extractos lipídicos de bovinos enriquecidos con dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), tripalmitoilglicerol y ácido palmítico, el calfactante (Infasurf[®]), SF-R11 (Alveofact[®]) y BLES[™] (surfactante de extracto lipídico bovino tratados con cloroformo y metanol); Por su parte, el poractante alfa (Curosurf[®]) es un extracto porcino triturado y procesado también con cloroformo-metanol y purificados.⁹

En el **Cuadro 1** se presentan las características de los dos surfactantes de origen animal más utilizados.

Momento de administración

Actualmente, las guías de práctica clínica hacen énfasis sobre la evidencia para la administración de surfactante, si es administrado de manera profiláctica (preventiva) en recién nacidos <30 semanas de edad gestacional, que es eficiente



Cuadro 1. Características de los dos surfactantes de origen animal más utilizados

Características	Beractant	Poractant alfa
Origen	Extracto de pulmón bovino	Extracto de pulmón porcino
Fosfolípidos	25 mg/ml	80 mg/ml
Dosis inicial	100 mg/kg	200 mg/kg
Volumen por dosis inicial	4 ml/kg	2.5 ml/kg
Dosis subsecuente	100 mg/kg	100 mg/kg
Intervalo de repetición	6-8 h	12 h
Contenido	200 mg/8 ml	240 mg/3 ml

Fuente: Hallman et al., 2023,¹ y Diagnóstico y tratamiento de síndrome de dificultad respiratoria en el recién nacido, 2010.¹¹

en reducir la mortalidad (RR 0.6 IC 95% 0.48, 0.77 y la presencia de síndrome de fuga de aire (RR 0.61 IC 95% 0.42, 0.89), mientras que la administración temprana en pacientes con EMH disminuye el tiempo necesario de ventilación mecánica (RR 0.67 IC 95% 0.57, 0.79), síndrome de fuga de aire (RR 0.52 IC 95% 0.28, 0.96) y la complicación de displasia broncopulmonar (RR 0.51 IC 95% 0.26, 0.99).^{10,11}

Tratamiento profiláctico

El uso de surfactante como tratamiento profiláctico, administrado dentro de los 30 minutos siguientes al nacimiento, sin esperar a que se manifieste clínicamente el SDR, incrementa su eficacia debido a una mejor distribución en el pulmón parcialmente lleno de líquido y menor inactivación por proteínas en el espacio alveolar.

La revisión sistemática de la literatura y metaanálisis de Soll y Özek de 1997 demostró una reducción significativa en cuanto a neumotórax (RR 0.40, IC 95% 0.29, 0.54) y mortalidad neonatal (riesgo relativo [RR] 0.60, IC 95% 0.47, 0.77) a favor del surfactante de origen animal vs. placebo sin encontrar diferencias en el análisis de otras morbilidades.¹² Posteriormente, la revisión sistemática de Soll y Morley de 2001 encontró que el uso profiláctico de surfactante exógeno sin proteínas disminuye el riesgo de neumotórax (RR 0.67, IC 95% 0.50, 0.90), de enfisema pulmonar intersticial (RR 0.68, IC 95% 0.50, 0.93) y de mortalidad neonatal (RR 0.70, IC 95 0.58, 0.85), sin diferencias en otras complicaciones como hemorragia intraventricular (HIV), enterocolitis necrotizante (ECN), displasia broncopulmonar (DBP), retinopatía de prematuridad (ROP) y parálisis cerebral infantil (PC). El metaanálisis también mostró un aumento en el riesgo de persistencia de conducto arterioso (PCA) y hemorragia pulmonar.¹⁰

Finalmente, en el metaanálisis de 2012 de Rojas Reyes et al., que incluyó un total de 2,789 pacientes, se comparó la utilización de surfactante profiláctico vs. surfactante de rescate o selectivo (en su mayoría después de las dos horas de vida y con SDR ya instalado), en pacientes intubados al momento del nacimiento, demostrándose una reducción estadísticamente significativa en mortalidad (RR 0.69, IC 95% 0.56, 0.85) y en fugas aéreas (RR 0.86, IC 95% 0.71,



1.04) a favor del tratamiento profiláctico,¹³ sin encontrar diferencias con otras comorbilidades. En la actualidad, los resultados al comparar el uso profiláctico contra el uso temprano o de rescate son contradictorios, incluso en estudios observacionales, principalmente dados por sesgos metodológicos que dificultan su comparación e interpretación.^{14,15}

Tratamiento selectivo

El tratamiento temprano o de rescate (antes de las dos horas de nacido) del SDR ya establecido en comparación con el tratamiento tardío (después de las dos horas) ha sido evaluado en diferentes estudios.

Un metaanálisis de seis estudios controlados aleatorizados realizado por Bahadue en 2012, demostró una reducción significativa en mortalidad (RR 0.84, IC 95% 0.74, 0.95), displasia broncopulmonar (DBP) (RR 0.69, IC 95% 0.55, 0.86), desenlace combinado de muerte o DBP a las 36 semanas (RR 0.83, IC 95% 0.75, 0.91) y fugas aéreas (RR 0.61, IC 95% 0.48, 0.78) a favor del tratamiento temprano,¹⁶ sin diferencias con otras comorbilidades.

Es importante considerar que estos estudios fueron realizados en una época en la que la administración de esteroides prenatales era poco frecuente, y la tendencia en todos los neonatos prematuros era intubarlos al nacer y ventilarlos mecánicamente, en contraste con las indicaciones generadas después del año 2000, cuando los esteroides prenatales comenzaron a ser aplicados de forma más generalizada, intensificándose la utilización de presión positiva continua en la vía respiratoria (CPAP) nasal e implementándose técnicas de ventilación gentil. Probablemente, estos cambios han influido en los resultados de los estudios realizados desde entonces y en las modificaciones de las recomendaciones con respecto al momento más adecuado para iniciar la administración de surfactante.

Surfactante en la era del CPAP nasal

Con base en el estudio observacional de Avery et al. en 1987, donde el uso de CPAP nasal se asoció con menor incidencia de DBP al comparar con ventilación mecánica invasiva,¹⁷ se generó un mayor interés como tratamiento para el SDR en prematuros, aunque los protocolos para su uso no se encontraban bien establecidos, por lo que diversos autores compararon intubación inmediata más surfactante vs. CPAP nasal y surfactante electivo.¹⁸⁻²¹ A continuación se muestran las características de estos tres ensayos (**Tabla 1**).

Los resultados, en contraste con lo reportado antes de 2000, mostraron una mayor incidencia de DBP a las 36 semanas de edad postmenstrual en el grupo de intubación inmediata más surfactante. Para minimizar el daño provocado por la ventilación mecánica, Verder propuso la técnica INSURE (intubar + administrar surfactante + extubación rápida) preferiblemente antes de una hora).²²

Por su parte, Stevens et al. analizaron seis estudios controlados aleatorizados que compararon en prematuros con o en riesgo de SDR: intubación temprana, aplicación de surfactante y ventilación por un corto periodo (menos de una hora) seguido de CPAP nasal vs. intubación tardía, aplicación selectiva de surfactante y ventilación continuada, encontrando que hacerlo en forma temprana se asoció con una menor incidencia de ventilación mecánica (RR 0.67, IC 95% 0.57, 0.79), síndrome de fuga aérea (RR 0.52, IC 95% 0.28, 0.96) y DBP (RR 0.51, IC 95% 0.26, 0.99). El tratamiento a valores de $\text{FiO}_2 < 45\%$ redujo la incidencia de fuga aérea y DBP; en cambio, cuando se realizó a umbrales mayores ($\text{FiO}_2 > 45\%$) se incrementó el riesgo de PCA, lo que sugiere que el tratamiento con surfactante e intubación transitoria utilizando umbrales de $\text{FiO}_2 < 45\%$ es una mejor alternativa.²³



Tabla 1. Estudios que comparan intubación + surfactante vs. CPAP + surfactante electivo

Estudio	Edad gestacional (semanas)	Indicación de intubación en caso de falla del CPAP	Surfactante en grupo CPAP	Tiempo (mediana) de intubación posterior a CPAP (horas)
COIN (Morley, 2008)	25-28	FiO ₂ >0.6 CO ₂ >60 Apnea: >6/6 h VPP	117/307 (36%)	6.6
SUPPORT (Finer, 2010)	24-27	FiO ₂ >0.5 CO ₂ >65 inestabilidad hemodinámica	445/663 (67%)	<48
VONDRM (Dunn, 2010)	26-29	FiO ₂ >0.4-0.6 CO ₂ >65 Apnea: >12/6 h o VPP	100/222 (45%)	4.5
CURPAP (Sandri, 2009)*	25-28	FiO ₂ >0.4 CO ₂ >65 y pH <7.2 Apnea: >4/1 h or >2/1 h o VPP	50/103 (49%)	4
CNRNCPAP (Kandraju, 2013)*	27-31	FiO ₂ >0.75 PCO ₂ >65 y pH <7.2	35/137 (26%)	No documentado

Excepto en el estudio COIN, en todos los pacientes con falla al CPAP se utilizó surfactante. CPAP: presión positiva continua en la vía respiratoria; FiO₂: fracción de oxígeno inspirado; CO₂: dióxido de carbono; VPP: ventilación con presión positiva. *Empleo de técnica INSURE (I: Intubation N: Surfactant U: Extubation R: Rapid E: Extubation). Fuente: tomado y modificado de Morley et al., 2008,¹⁸ Finer et al., 2010,¹⁹ Dunn et al., 2011²⁰ y van Kaam et al., 2023.²¹

Estudios de cohorte más recientes han evaluado el impacto del tiempo de administración de tratamiento electivo con surfactante en recién nacidos en CPAP nasal. En el análisis de 2020 de Canpolat et al. se incluyeron 593 prematuros menores de 30 semanas que recibieron surfactante con FiO₂ >0.4,²⁴ y se demostró que el tratamiento administrado después de las dos horas de vida se asociaba únicamente con un mayor riesgo de PCA. Este hallazgo pone en duda los beneficios de la administración temprana de surfactante y podría explicarse por el hecho de que los prematuros de menor peso son quienes presentan formas más graves de SDR, lo que dificulta alcanzar el umbral de FiO₂ necesario para la administración del surfactante antes de las dos horas.

Un estudio observacional amplio realizado en Suecia demostró que los prematuros más pequeños reciben con mayor frecuencia surfactante dentro de las primeras horas de vida,²⁵ y después de corregir por uso de esteroides prenatales, modo de nacimiento, edad gestacional, género, Apgar y peso al nacer, el surfactante tardío se asoció con mayor riesgo de neumotórax, hemorragia intraventricular grave y mayor tiempo de ventilación mecánica, aunque con mayores tasas de supervivencia, lo cual podría deberse a confusores residuales.

Identificar las características clínicas de los prematuros que fallarán al uso de CPAP después de las dos horas ha sido un reto. Algunos reportes han sugerido que la edad gestacional, los requerimientos de FiO₂ y el score de ultrasonido pulmonar podrían ser de ayuda como predictores.^{8,26,27}



Cuadro 2. Forma de actuar de LISA

Acción	Resultado
Administra el surfactante sin empleo de tubo endotraqueal	Minimiza o evita el daño pulmonar
Utiliza un catéter delgado	Preserva la función de la glotis y del CPAP. El surfactante se dispersa durante respiración espontánea
Mantiene la respiración espontánea	Transición a la vida extrauterina más fisiológica

Fuente: Härtel et al., 2024.³²

Técnicas de administración de surfactante menos invasivas

La tendencia en los últimos años ha sido limitar el daño pulmonar evitando la intubación y la ventilación mecánica, por lo que se ha estudiado la administración del surfactante mediante técnicas poco invasivas que incluyen el empleo de catéteres delgados mientras el neonato está en CPAP. Estas técnicas se conocen como LISA (Less Invasive Surfactant Administration) o MIST (Minimally Invasive Surfactant Therapy). Las guías de consenso europeas británicas y canadiense reconocen a LISA sobre MIST como el método preferido para administrar surfactante en prematuros tratados con CPAP.

En el **Cuadro 2** se presentan las bases del concepto LISA, en donde el objetivo principal es evitar la exposición a presión positiva intermitente y de esta forma evitar o minimizar el daño pulmonar.²⁸⁻³¹

Los estudios controlados aleatorizados que incluyen pacientes menores de 30 semanas de gestación han demostrado la superioridad de LISA, en comparación con la administración de surfactante vía endotraqueal o con el continuar con CPAP, ya que permite reducir los parámetros de ventilación mecánica en las primeras 72 horas y mantenerlos al mínimo durante la estancia hospitalaria.³³⁻³⁶ En la **Tabla 2** se presentan los principales resultados de estos estudios.

Una revisión sistemática de 2021 que incluyó prematuros no intubados con SDR establecido o en riesgo de desarrollarlo, comparó la administración de surfactante a través de un catéter delgado (S-CD) con intubación + surfactante vía tubo endotraqueal o continuar con el apoyo respiratorio no invasivo sin administrar surfactante. Se incluyeron 16 estudios y 2,164 prematuros menores de 37 semanas. En el metaanálisis de 14 estudios que compararon S-CD con surfactante por tubo endotraqueal se demostró una reducción significativa en el riesgo combinado de muerte o DBP a las 36 semanas corregidas (RR 0.59, IC 95% 0.48, 0.73). En 10 de los 14 estudios analizados (1,324 prematuros), el uso de S-CD disminuyó la necesidad de intubación en las primeras 72 horas (RR 0.63, IC 95% 0.54, 0.74); y en 12 estudios (1,422 bebés) se redujeron las complicaciones, entre ellas la hemorragia intraventricular grave (RR 0.63, IC 95% 0.42, 0.96). Aunque las complicaciones asociadas al procedimiento no fueron diferentes, en ninguno de los estudios se reportó como complicaciones la muerte perinatal o la sobrevida sin discapacidad neurológica, por lo que los autores concluyeron que el tratamiento con surfactante mediante catéter puede ser preferible al tubo endotraqueal; sin embargo, se requieren más estudios.³⁷



Tabla 2. LISA vs. surfactante vía tubo endotraqueal o CPAP + intubación electiva y surfactante

Estudio	Edad gestacional (semanas)	Surfactante	LISA criterio surfactante	GC criterio surfactante	Desenlaces
NINNSAP LISA vs. S vía TET Kribs et al.	23-26	Poractant 100 mg/kg	FiO ₂ >0.3, CPAP 5-8; SA ≥5	FiO ₂ >0.3, CPAP ≥5-8; SA ≥5	Primario: Sobrevida sin DBP (67 vs. 59%, p=0.2) Secundario: Aumento significativo de supervida sin complicaciones mayores. Disminución significativa de: VM en UCIN, Neumotórax, HIV/PV grado 3-4
OPTIMIST LISA vs. CPAP, intubación electiva y S Dargaville et al.	25-28	Poractant alfa 200 mg/ kg	FiO ₂ ≥0.3, CPAP 5-8, o VNI	FiO ₂ ≥0.3, CPAP 5-8 cm H ₂ O o VNI técnica Sham	Primario: Muerte o DBP (44 vs. 50%, p=0.10), Secundario: Disminución de DBP PCA manejo médico Intubación primeras 72 horas Intubación en UCIN O ₂ al egreso Sin diferencias en mortalidad
AMV LISA vs. S vía TET Göpel et al.	26-28	Poractant Beractant	FiO ₂ >0.3, CPAP ≥4 cm H ₂ O	Guías locales y decisión del médico tratante	Primario: Disminuyó necesidad de VM o niveles de PaCO ₂ o FiO ₂ en no intubados (28 vs. 46%, p=0.008) Secundario: Disminuyó VM en UCIN Sin diferencias en mortalidad, DBP, neumotórax, O ₂ al egreso, cirugía para ECN, HIV
LISA vs. CPAP, intubación electiva y S Katheria et al.	24-29	Poractant 200mg/kg	CPAP 6-8	CPAP 6-8	Primario: Disminución de VM primeras 72 horas (21 vs. 47%, p≤0.001), Secundario: Disminución de O ₂ al egreso DBP Sin diferencias en mortalidad, HIV 3-4, neumotórax, PCA con tratamiento médico, cirugía para ECN

LISA: Less Invasive Surfactant Administration; CPAP: presión positiva continua en la vía respiratoria; GC: grupo control; S: surfactante; FiO₂: fracción de oxígeno inspirado; SA: Silverman score; DBP: displasia broncopulmonar; VM: ventilación mecánica; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales; VNI: ventilación no invasiva; HIV/PV: hemorragia ventricular/periventricular; PCA: persistencia de conducto arterioso; PaCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; ECN: enterocolitis necrotizante. Fuente: tomado y modificado de Härtel et al., 2024.³²



En su metaanálisis de 2023, Yeung et. al. incluyeron 20 estudios y reportaron que la mortalidad fue similar en el grupo que recibió LISA comparado con el control (11.2 vs. 14.3%, RR 0.78, IC 95% 0.5, 1.05).³⁸ Tres estudios (AMV, NINSAPP, OPTIMIST A) han reportado el seguimiento basado en la Escala de Bayley de desarrollo infantil y reportes de los padres (PARCA-R) sin encontrar diferencias en el desarrollo entre LISA y tratamiento estándar;³⁹⁻⁴¹ sin embargo, para una aplicación exitosa del método LISA se requiere de un lugar adecuado con todos los requerimientos humanos y tecnológicos.

La indicación profiláctica del surfactante parecería ser cosa del pasado, pero con el advenimiento de LISA y su aplicación a gran escala en Alemania, muchos neonatólogos han considerado administrar surfactante en sala de partos a los menores de 27 semanas,^{42,43} práctica que ha sido reforzada por el estudio CaLI, que incluyó 180 prematuros de 24 a 29 semanas de gestación con un grupo de intervención que recibió CPAP + surfactante con técnica LISA cuando la FiO_2 fue mayor de 0.3 (casi profiláctico) + cafeína en las primeras dos horas de vida y el grupo control cafeína + CPAP y surfactante electivo. LISA fue superior en reducir la ventilación mecánica (23 vs. 53%; OR 0.23, IC 95% 0.11, 0.46).⁴⁴

Estudios recientes que han evaluado los factores de falla en LISA (como la necesidad de intubación y ventilación mecánica en las primeras 72 horas) sugieren que el tiempo de administración no tiene impacto en la falla del CPAP.^{45,46} Actualmente, la Red Neonatal Alemana lleva a cabo un estudio que compara LISA profiláctica *versus* LISA electiva (pro.LISA; EUDRA-CT:2021-005495-19), que aportará mayor evidencia sobre si existen o no ventajas de aplicar LISA profiláctica en menores de 31 semanas.⁴⁷

Otras modalidades de aplicación de surfactante

En la categoría no invasiva se encuentran las alternativas de administrar surfactante mediante nebulización, faríngea y a través de una máscara laríngea o vía aérea supraglótica (SALSA: Surfactant Administration Through Laryngeal or Supraglottic Airways). Hasta el momento, la técnica de nebulización no ha tenido efecto sobre la necesidad de ventilación mecánica o DBP,⁴⁸ en tanto que la técnica orofaríngea ha sido estudiada en el ensayo clínico aleatorizado POPART con resultados poco alentadores al no encontrar menor necesidad de ventilación mecánica y otros desenlaces adversos al emplear esta técnica, pero sí un aumento en el riesgo de neumotórax.⁴⁹ El método SALSA ha sido comparado con CPAP e INSURE en diversos ensayos clínicos, y los resultados revelan beneficios en cuanto a disminuir la necesidad de ventilación mecánica y requerimientos de oxígeno,^{50,51} por lo que se considera una alternativa en prematuros de más de un kilo.

Momento de administración de surfactante a través de un catéter delgado en la era CPAP

En contraste con la administración de surfactante vía endotraqueal, el impacto del momento de administración con la técnica LISA no ha sido evaluado. En la **Tabla 3** se presentan los resultados de algunos estudios en donde sobresale la variación del tiempo de administración y una mayor falla al CPAP en el grupo control.

Tiempo entre dosis

En 2009, Soll et al. publicaron una revisión sistemática en donde compararon dosis múltiples de surfactante vs. dosis única,⁵² e identificaron tres estudios realizados en prematuros con uso de surfactante de origen animal. Las dosis repetidas mejoraron sustancialmente la oxigenación y redujeron los parámetros ventilatorios. El metaanálisis reveló una



Tabla 3. Tiempo de administración en estudios con técnica LISA

Estudio	Comparación	Edad gestacional (semanas)	Indicación de S (FIO ₂)	Mediana de tiempo de administración de S (min)	Falla CPAP I-C (%)
AMV (Gopel, 2011)	CPAP	26-29	>0.3	C: 135 I: 55	33-82
TAKECARE (Kanmaz, 2013)	INSURE	<32	>0.4	C:48.8 I: 44.9	30-45
NINNSAP (Kribs, 2015)	Intubación + S + VM	23-27	>0.3	No reportado	47-100
OPTIMIST (Dargaville, 2021)	Tratamiento Sham	25-28	>0.3	Mediana a la aleatorización: >150 min	36.5-72

S: surfactante; VN: ventilación mecánica; I: intervención; C: control. Fuente: tomado y modificado de van Kaam et al, 2023.²¹

reducción en el riesgo de neumotórax (RR 0.51, IC 95% 0.30, 0.88) y una tendencia hacia la reducción en mortalidad (RR 0.63, IC 95% 0.39, 1.02). También se identificó un estudio con uso de surfactante sintético que reportó una disminución en ECN (RR 0.20, IC 95% 0.08, 0.51) y mortalidad (RR 0.56, IC 95% 0.39, 0.81). No se registraron complicaciones asociadas a las dosis múltiples.

Por otra parte, no existe suficiente evidencia que determine el intervalo entre dosis debido, en parte, a la gran heterogeneidad en los diseños, así como a los intervalos usados. Se ha demostrado que los niveles de fosfatidilcolina desaturada de surfactante (FCDS) en aspirado traqueal disminuyen significativamente en la segunda y tercera dosis si se comparan con la dosis inicial.⁵³

Las dosis múltiples se han asociado con un mayor riesgo de DBP, pero no se han podido identificar los factores que pudieran predecir la necesidad de este esquema.^{54,55} En la práctica, como lo reporta la encuesta internacional en 173 unidades de cuidado intensivo, el 43% de los prematuros reciben una dosis adicional de surfactante a una mediana de edad postnatal de 17 horas. En vista de la poca información en la literatura, muchos clínicos siguen la indicación del fabricante.

Guías de consenso europeo para el manejo del SDR

Estas guías incluyen recomendaciones para la predicción del parto pretérmino, la necesidad de una transferencia materna adecuada a un centro perinatal, uso apropiado de esteroides prenatales, estrategias ventilatorias para proteger el pulmón, administración temprana de surfactante y cafeína, apoyo cardiovascular y uso juicioso de antibióticos, entre otros.⁵⁶ A continuación, se presentan las recomendaciones relativas a la estabilización en sala de partos y al uso de surfactante:



1. Un recién nacido que respire espontáneamente debe estabilizarse con CPAP. Iniciar con una presión de 6 mmH₂O y presión inspiratoria pico de 20-25 cm H₂O. La FiO₂ en reanimación debe ser controlada con un mezclador aire-oxígeno (blender).
2. Emplear una FiO₂ inicial de 0.3 para prematuros menores de 28 semanas, de 0.21 a 0.3 para los de 28 a 31 semanas y de 0.21 para los de 32 semanas o más.
3. Reservar intubación para neonatos que no responden a la ventilación con bolsa y máscara.
4. Si un neonato prematuro menor de 30 semanas requiere intubación, debe administrarse surfactante.
5. El surfactante administrado deberá ser de origen animal.
6. LISA es el método preferido para administrar surfactante en un prematuro que respira espontáneamente en CPAP.
7. La administración de surfactante por máscara laríngea debe reservarse para neonatos de más de un kilo de peso.
- 8. Una dosis inicial de poractant alfa (Curosurf®) a 200 mg/kg es mejor que poractant alfa o beractant (Survant®) a 100 mg/kg para tratamiento de rescate.**
9. El surfactante de rescate debe administrarse tempranamente en el curso de la enfermedad.
- 10. El protocolo sugerido es administrar surfactante cuando la FiO₂ es mayor a 0.3 y la presión de CPAP es ≥6 cm H₂O o si el ultrasonido pulmonar sugiere la necesidad de administrarlo.**
11. Debe administrarse una segunda y ocasionalmente una tercera dosis de surfactante tanto si existe evidencia de SDR, como con la necesidad persistente de requerimientos altos de oxígeno.

Conclusiones

- El surfactante ha sido utilizado por más de 40 años en el manejo de los recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria por déficit de surfactante, mejorando significativamente los pronósticos de este grupo de pacientes.
- Los surfactantes de origen animal han demostrado ser superiores a los sintéticos.
- **Una dosis inicial de poractant alfa (Curosurf®) a 200 mg/kg es mejor que poractant alfa o beractant (Survant®) a 100 mg/kg para tratamiento de rescate.**
- Los recién nacidos con SDR intubados al nacimiento se benefician del surfactante profiláctico o temprano electivo (antes de las dos horas).
- No hay un beneficio claro del surfactante profiláctico en el manejo de prematuros en CPAP nasal desde el nacimiento. El protocolo sugerido es administrar surfactante cuando la FiO₂ es mayor a 0.3 y la presión de CPAP es ≥6 cm H₂O.
- Hasta la fecha, se desconoce el momento óptimo de aplicación del surfactante vía INSURE o LISA.
- El empleo de la técnica LISA es el preferido en prematuros en CPAP nasal que respiran espontáneamente; sin embargo, es necesario contar con el equipo adecuado y el entrenamiento del personal que lo realiza.

Fuentes consultadas

1. Hallman M, Herting E. Historical perspective on surfactant therapy: transforming hyaline membrane disease to respiratory distress syndrome. J Matern Fetal Neonatal Med. 2023;28:101493. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2023.101493>.
2. Autilio C, Pérez-Gil J. Understanding the principle biophysics concepts of pulmonary surfactant in health and disease. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2019;104:F443-F451. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315413>.
3. Rosen MJ, Kunjappu JT. Chapter 1. Characteristics Features of Surfactants. En Surfactants and interfacial phenomena. 4ta edición. NJ: Wiley, 2021:1-12. ISBN 1-118-22902-9.
4. Halliday HL. Surfactants: past, present, and future. J Perinatol. 2008;28Suppl1(Suppl1):S47-S56. Doi: 10.1038/jp.2008.50.
5. Fehrenbach H. Alveolar epithelial type II cell: defender of the alveolus revisited. Respir Res. 2001;2(1):33-46. Doi: 10.1186/rr36.
6. Suresh G, Soll 28.1. Pulmonary surfactant and exogenous surfactant therapy in neonates. En Rimensberger PC (ed.), Pediatric and neonatal mechanical ventilation, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2015. Doi: 10.1007/978-3-642-01219-8_28.



7. Osiris Collaborative group. Early versus delayed neonatal administration of a synthetic surfactant—the judgment of OSIRIS. The OSIRIS Collaborative Group (open study of infants at high risk of or with respiratory insufficiency—the role of surfactant. *Lancet*. 1992;5;340(8832):1363-1399.
8. Dargaville PA, Gerber A, Johansson S, et al. Incidence and outcome of CPAP failure in preterm infants. *Pediatrics* 2016;138(1):e20153985. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3985>.
9. Suresh GK, Soll RF. Lung surfactants for neonatal respiratory distress syndrome. Animal-derived or synthetic agents? *Pediatr Drugs*. 2002;4(8):485-492. Doi: 10.2165/00128072-200204080-00001.
10. Soll R, Özok E. Prophylactic animal derived surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 1997;4:CD000511. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000511>.
11. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Diagnóstico y tratamiento de síndrome de dificultad respiratoria en el recién nacido. Guía de práctica clínica. México, 2010.
12. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD000510. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000510>.
13. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD000510. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000510.pub2>.
14. Chun J, Sung SI, Ho YH et al. Prophylactic versus early rescue surfactant treatment in preterm infants born at less than 30 weeks gestation or with birth weight less than or equal 1,250 grams. *J Kor Med Sci*. 2017;32(8):1288-1294. <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.8.1288>.
15. Bevilacqua G, Parmigiani S. An observational study of surfactant treatment in infants of 23-30 weeks' gestation: comparison of prophylaxis and early rescue. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003;14(3):197-204. <https://doi.org/10.1080/jmf.14.3.197.204>.
16. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Db Syst Rev* 2012;11(11): CD001456. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001456.pub2>.
17. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, et al. Is chronic lung disease in low-birth-weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics*. 1987;79(1):26-30.
18. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, et al. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* 2008;358(7):700-8. <https://doi.org/10.1056/nejmoa072788>.
19. Finer NN, Carlo WA, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010;362(21):1970-9. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0911783>.
20. Dunn MS, Kaempf J, Klerk A de, et al. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics* 2011;128(5): e1069-76. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3848>.
21. Van Kaam AH, Niemark HJ, Onland W. Timing of surfactant treatment in respiratory distress syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2023 Dec;28(6):101495. doi: 10.1016/j.siny.2023.101495.
22. Verder H, Robertson B, Greisen G, et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1994;331(16):1051-5. <https://doi.org/10.1056/nejm199410203311603>.
23. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD003063. doi 10.1002/14651858.CD003063.pub3
24. Canpolat FE, Kadiolu imek G, Webbe J, Büyüktiryaki M, Karaçalar NB, Elbayiyev S, Kanmaz Kutman HG. Late Administration of Surfactant May Increase the Risk of Patent Ductus Arteriosus. *Front Pediatr*. 2020 Mar 31;8:130. doi: 10.3389/fped.2020.00130. PMID: 32296667; PMCID: PMC7138194.
25. Challis P, Nydert P, Håkansson S, Norman M. Association of Adherence to Surfactant Best Practice Uses With Clinical Outcomes Among Neonates in Sweden. *JAMA Netw Open*. 2021 May 3;4(5):e217269. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.7269. PMID: 33950208; PMCID: PMC8100866.
26. Jaegere APD, Lee JH van der, Cant'e C, Kaam AH van. Early prediction of nasal continuous positive airway pressure failure in preterm infants less than 30 weeks gestation. *Acta Paediatr* 2012;101(4):374-9. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02558.x>.
27. Capasso L, Pacella D, Migliaro F, et al. Can lung ultrasound score accurately predict surfactant replacement? A systematic review and meta-analysis of diagnostic test studies. *Pediatr Pulmonol* 2023;58(5):1427-37. <https://doi.org/10.1002/ppul.26337>.
28. Ricci F, Bresesti I, LaVerde PAM, Salomone F, Casiraghi C, Mersanne A, et al. Surfactant lung delivery with LISA and InSurE in adult rabbits with respiratory distress. *Pediatr Res*. 2021;90(3):576-83. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-01324-2>.
29. Van der Burg PS, de Jongh FH, Miedema M, Frerichs I, van Kaam AH. Effect of minimally invasive surfactant therapy on lung volume and ventilation in preterm infants. *J Pediatr*. 2016;170:67-72. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.11.035>.
30. Rey-Santano C, Mielgo VE, Gomez-Solaetxe MA, Salomone F, Gastiasoro E, Loureiro B. Cerebral oxygenation associated with INSURE versus LISA procedures in surfactant-deficient newborn piglet RDS model. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(5):644-54. <https://doi.org/10.1002/ppul.24277>.
31. Mielgo V, Gastiasoro E, Salomone F, Ricci F, Gomez-Solaetxe MA, Olazar L, et al. Structural and haemodynamic evaluation of less invasive surfactant administration during nasal intermittent positive pressure ventilation in surfactant-deficient newborn piglets. *PLoS One*. 2023;18(4):e0284750. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0284750>.
32. Härtel C, Kribs A, Göpel W, Dargaville P, Herting E. Less Invasive Surfactant Administration for Preterm Infants - State of the Art. *Neonatology*. 2024;121(5):584-595. doi: 10.1159/000540078.
33. Göpel W, Kribs A, Ziegler A, Laux R, Hoehn T, Wieg C, et al. German Neonatal Network. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an openlabel, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9803):1627-34. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60986-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60986-0).



34. Kribs A, Roll C, Göpel W, Wieg C, Groneck P, Laux R, et al. Nonintubated surfactant application vs conventional therapy in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2015;169(8):723–30. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.0504>.
35. Dargaville PA, Kamlin COF, Orsini F et al. Effect of minimally invasive surfactant therapy vs sham treatment on death or bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory distress syndrome: the OPTIMIST- A randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;326(24):2478–87. Doi: 10.1001/jama.2021.21892 .
36. Katheria A, Ines F, Banerji A et al. Caffeine and less invasive surfactant administration for respiratory distress syndrome of the newborn. *NEJM Evid.* 2023;2(12):EVIDoA2300183. <https://doi.org/10.1056/EVIDoA2300183>.
37. Abdel-Latif ME, Davis PG, Wheeler KI, DePaoli AG, Dargaville PA. Surfactant therapy via thin catheter in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;5(5): CD011672. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011672.pub2>
38. Yeung TY, Zhou Q, Kanmaz Kutman HG, Pandita A, Philippopoulos E, Jasani B. Surfactant delivery via thin catheter in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2023;18(4):e0284792. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0284792>
39. Dargaville PA, Kamlin COF, Orsini F, Wang X, De Paoli AG, Kanmaz Kutman HG, et al. Two-year outcomes after minimally invasive surfactant therapy in preterm infants: followup of the OPTIMIST-A randomized clinical trial. *JAMA.* 2023;330(11):1054–63. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.15694>
40. Mehler K, Broer A, Roll C, Göpel W, Wieg C, Jahn P, et al. Developmental outcome of extremely preterm infants is improved after less invasive surfactant application: Developmental outcome after LISA. *Acta Paediatr.* 2021;110(3):818–25. <https://doi.org/10.1111/apa.15565>
41. Herting E, Kribs A, Härtel C, von der Wense A, Weller U, Hoehn T, et al, German Neonatal Network GNN. Two-year outcome data suggest that less invasive surfactant administration (LISA) is safe. Results from the follow-up of the randomized controlled AMV (avoid mechanical ventilation) study. *Eur J Pediatr.* 2020;179(8):1309–13. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-035720>
42. Härtel C, Herting E, Humberg A, Hanke K, Mehler K, Keller T, et al. Association of administration of surfactant using less invasive methods with outcomes in extremely preterm infants less than 27 Weeks of gestation. *JAMA Netw Open.* 2022;5(8):e2225810. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.25810>
43. Maiwald CA, Franz AR, Poets CF, Springer L; LISA-Survey-Team Germany. Less Invasive Surfactant Administration in Preterm Infants in Tertiary Neonatal Intensive Care Units in Germany: A Survey. *Neonatology.* 2024 Jul 17:1-10. doi: 10.1159/000539302. Epub ahead of print. PMID: 39019018.
44. Ines F, Hutson S, Coughlin K, Hopper A, Banerji A, Uy C, Finer N, Rich W, Morales A, Steen J, Katheria AC. Multicentre, randomised trial of preterm infants receiving caffeine and less invasive surfactant administration compared with caffeine and early continuous positive airway pressure (CaLI trial): study protocol. *BMJ Open.* 2021 Jan 22;11(1):e038343. doi: 10.1136/bmjopen-2020-038343. PMID: 33483435; PMCID: PMC7825253.
45. Janssen LC, Spil JVD, Kaam AH van, et al. Minimally invasive surfactant therapy failure: risk factors and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019;104(6): F636. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-316258>
46. Kruczek P, Krajewski P, Ho _zejowski R, Szczapa T. FiO₂ before surfactant, but not time to surfactant, affects outcomes in infants with respiratory distress syndrome. *Front Pediatr* 2021;9:734696. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.734696>.
47. Göpel W, Rausch TK, Mitschdörfer B, Mader S, Herting E, König IR, Stichtenoth G; pro.LISA study group. A randomised controlled trial in preterm infants comparing prophylactic with selective “less invasive surfactant administration” (pro.LISA). *Trials.* 2023 Sep 26;24(1):612. doi: 10.1186/s13063-023-07603-7. PMID: 37752593; PMCID: PMC10523706
48. Gaertner VD, Thomann J, Bassler D, Rüegger CM. Surfactant nebulization to prevent intubation in preterm infants: a systematic review and metaanalysis. *Pediatrics.* 2021;148(5):e2021052504. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-052504>
49. Murphy MC, Miletin J, Klingenberg C, Guthe HJ, Rigo V, Plavka R, et al. Prophylactic oropharyngeal surfactant for preterm newborns at birth: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2024;178(2):117–24. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2023.5082>
50. Gallup JA, Ndakor SM, Pezzano C, Pinheiro JMB. Randomized trial of surfactant therapy via laryngeal mask airway versus brief tracheal intubation in neonates born preterm. *J Pediatr.* 2023;254:17–24.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.10.009>
51. Guthrie SO, Roberts KD. Less invasive surfactant administration methods: who, what and how. *J Perinatol.* 2024;44(4):472–7. <https://doi.org/10.1038/s41372-023-01778-2>
52. Soll R, Ozek E. Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD000141. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000141.pub2>.
53. Cogo PE, Facco M, Simonato M, et al. Pharmacokinetics and clinical predictors of surfactant redosing in respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2011;37 (3):510–7. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2091-2>.
54. Ferri WAG, Silva AC da, Sacramento EMF, Calixto C, Aragon DC, Caldas JP de S. Retreatment with surfactant in very low birth weight preterm infants: risk predictors and their influence on neonatal outcomes. *Rev Paul Pediatr* 2020;39: e2019360. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2021/39/2019360>. [3]
55. Stritzke A, Mohammad K, Shah PS, et al. Use and timing of surfactant administration: impact on neonatal outcomes in extremely low gestational age infants born in Canadian Neonatal Intensive Care Units. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;31(21):2862–9. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1358266>
56. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, Hallman M, Klebermass-Schrehof K, Ozek E, Te Pas A, Plavka R, Roehr CC, Saugstad OD, Siemeoni U, Speer CP, Vento M, Visser GHA, Halliday HL. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. *Neonatology.* 2023;120(1):3–23. doi: 10.1159/000528914. Epub 2023 Feb 15. PMID: 36863329; PMCID: PMC10064400.



