



MÁSTER  
UNIVERSITARIO EN  
INVESTIGACIÓN  
EN MEDICINA  
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

## **TRABAJO FIN DE MÁSTER**

**Administración precoz de surfactante mediante  
técnica mínimamente invasiva en comparación  
con la indicación habitual: ensayo clínico  
aleatorizado.**

**Alumno: Sonia Valero Portero**

**Tutor: Javier González de Dios**

Curso: 2018-2019

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

- ❖ Aspectos preliminares:
  - Resumen/palabras clave .....pág. 2
  - Abstract/key words.....pág. 3
- ❖ Cuerpo del Trabajo Fin de Máster:
  - Introducción:
    - Antecedentes científicos y justificación .....pág. 4
    - Hipótesis .....pág. 5
    - Objetivos .....pág. 6
  - Material y métodos:
    - Diseño del estudio.....pág. 7
    - Sujetos de estudio .....pág. 7
    - Intervenciones .....pág. 7
    - Resultados .....pág. 8
    - Tamaño muestral y estrategia de muestreo .....pág. 10
    - Aleatorización .....pág. 10
    - Enmascaramiento .....pág. 11
    - Análisis estadístico .....pág. 11
  - Justificación.....pág. 11
  - Plan de trabajo .....pág. 12
  - Viabilidad del proyecto.....pág. 12
  - Capacidad del proyecto de aportar información relevante.....pág. 13
- ❖ Bibliografía .....pág. 14

## RESUMEN

**Introducción.** La administración de surfactante es un tratamiento eficaz para el síndrome de distrés respiratorio en recién nacidos prematuros. En los últimos años se han desarrollado técnicas mínimamente invasivas para su administración, conocidas como MIST (Minimal Invasive Surfactant Therapy), que se aplican mientras el recién nacido se encuentra conectado a ventilación mecánica no invasiva con el objetivo de evitar la intubación y sus complicaciones asociadas. Estos beneficios ya han sido demostrados por diversos ensayos clínicos y metaanálisis, evidenciando que estas técnicas consiguen disminuir las necesidades de ventilación mecánica invasiva y las complicaciones asociadas a ésta, especialmente la displasia broncopulmonar.

Puesto que es sabido que la administración de surfactante es más efectiva cuanto más precozmente se realiza, el objetivo de este estudio es determinar si la administración precoz del mismo respecto a la administración habitual disminuye la necesidad de ventilación mecánica invasiva y sus complicaciones asociadas.

**Material y métodos.** Se aleatorizarán los neonatos diagnosticados de síndrome de distrés respiratorio nacidos a partir de enero de 2020 con 35 semanas de edad gestacional o menos para recibir terapia con surfactante mediante técnica mínimamente invasiva, bien de manera estándar (cuando alcanzan  $FiO_2 > 30\%$ ), o bien de manera precoz (con cualquier  $FiO_2$ ). Se evaluará en cada uno de los grupos la necesidad de intubación, la presencia de displasia broncopulmonar, así como el diagnóstico de otras complicaciones asociadas.

**Palabras clave:** surfactante, técnicas mínimamente invasivas, enfermedad membrana hialina, recién nacido prematuro.

## ABSTRACT

**Background.** The administration of surfactant is an effective treatment for respiratory distress syndrome in preterm infants. In recent years, minimally invasive techniques have been developed for its administration, known as MIST (Minimal Invasive Surfactant Therapy), which are applied while the newborn is connected to non-invasive mechanical ventilation with the aim of avoiding intubation and its associated complications. These benefits have already been demonstrated by several clinical trials and meta-analyses, showing that these techniques reduce the need for invasive mechanical ventilation and associated complications, especially bronchopulmonary dysplasia.

Since it is known that the administration of surfactant is more effective the earlier it is performed, the objective of this study is to determine whether early administration with respect to the usual administration decreases the need for invasive mechanical ventilation and its associated complications.

**Methods.** Neonates diagnosed of respiratory distress syndrome born after January 2020 with 35 weeks gestational age or less will be randomized to receive therapy with surfactant by minimally invasive technique, either in a standard way (when they reach  $\text{FiO}_2 > 30\%$ ), or early (as long as the  $\text{FiO}_2$  is greater than 21%). The need for intubation, the presence of bronchopulmonary dysplasia as well as the diagnosis of other associated complications will be assessed in each of the groups.

**Key words:** surfactant therapy, minimally invasive techniques, neonatal distress syndrome, preterm newborn.

# INTRODUCCIÓN

## 1. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS Y JUSTIFICACIÓN

El síndrome de distrés respiratorio neonatal (SDR) o enfermedad de membrana hialina (EMH) es un cuadro respiratorio agudo que afecta casi exclusivamente a los recién nacidos pretérmino, siendo la patología respiratoria más frecuente en este grupo de pacientes. Se debe fundamentalmente al déficit de surfactante pulmonar y la inmadurez del pulmón del neonato prematuro, presentándose en su mayoría en recién nacidos con edad gestacional inferior a 35 semanas. Los síntomas comienzan en las primeras horas de vida, siendo lo más habitual la dificultad respiratoria progresiva asociada a hipoxemia y distintos grados de acidosis respiratoria [1].

El objetivo del tratamiento de esta patología consiste en asegurar una oxigenación y ventilación adecuadas minimizando el daño pulmonar y las complicaciones asociadas. Uno de los pilares fundamentales del tratamiento es la administración de surfactante pulmonar exógeno, habitualmente de origen porcino. Esta terapia, que clásicamente se ha administrado intubando al recién nacido y conectándolo a ventilación mecánica invasiva, ha demostrado en numerosos estudios que consigue mejorar el pronóstico de los recién nacidos con SDR, especialmente cuando se administra de manera lo más precoz posible [2,3].

Por otro lado, múltiples ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que la ventilación mecánica no invasiva (CPAP nasal) desde el nacimiento en recién nacidos prematuros disminuye la necesidad de ventilación mecánica invasiva, y con ello el riesgo de daño pulmonar y displasia broncopulmonar, una de las patologías pulmonares crónicas más temidas en recién nacidos prematuros [4]. Además, intubar al recién nacido es una técnica invasiva no exenta de riesgos.

A pesar de que el manejo del SDR y la supervivencia de los grandes prematuros ha aumentado significativamente en los últimos años, la incidencia de displasia broncopulmonar no ha disminuido de manera tan contundente, por lo que éste debe ser uno de los objetivos principales de los nuevos tratamientos para el SDR [5].

Por todo ello, en los últimos años, con el objetivo de disminuir el daño pulmonar asociado a la ventilación mecánica, se han desarrollado técnicas mínimamente invasivas para la

administración del surfactante, conocidas como MIST (Minimal Invasive Surfactant Therapy) o LISA (Less Invasive Surfactant Therapy).

Estas técnicas consisten en la administración del surfactante mediante un pequeño catéter o sonda nasogástrica mientras el recién nacido se encuentra respirando espontáneamente con la ayuda de un dispositivo de ventilación mecánica no invasiva (CPAP) [6]. Fueron descritas por primera vez en 1992 por Verder [7], pero sin embargo, no se prestó mucha atención a este tipo de técnicas hasta más de una década después, cuando se publicaron las investigaciones hechas por Kribs en Alemania [8]. Inicialmente en estos primeros estudios, no se consiguió demostrar un beneficio a largo plazo de estas técnicas, pero posteriormente se han realizado diversos ensayos clínicos y metaanálisis que sí han demostrado que consiguen disminuir las necesidades de ventilación mecánica invasiva así como el riesgo de displasia broncopulmonar [9-15].

En los estudios referidos realizados en este campo, las técnicas MIST se indican cuando el recién nacido alcanza umbrales de  $FiO_2$  por encima del 30%, similares a los que se empleaban cuando no existían estos procedimientos y para el tratamiento era requisito indispensable la intubación, siendo éstas las recomendaciones de la última guía europea de manejo del SDR [5]. Por debajo de este umbral de  $FiO_2$  los diversos autores mencionados suelen mantener una actitud expectante.

## 2. HIPÓTESIS

Es sabido que la administración de surfactante es más efectiva cuanto más precozmente se realiza [16]. Por lo tanto, a medida que se va ganando experiencia en la realización de estas técnicas mínimamente invasivas y se aprecia una baja tasa de complicaciones con las mismas, se plantea la cuestión de si la realización de las mismas de manera más precoz, con umbrales más bajos de  $FiO_2$ , supondría todavía mayores beneficios.

La hipótesis que se plantea es que la administración precoz de surfactante mediante técnicas mínimamente invasivas, en recién nacidos pretérmino con SDR, reduce la necesidad de ventilación mecánica invasiva y sus complicaciones asociadas, sin aumentar los efectos adversos.

### 3. OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo es determinar si la administración precoz de surfactante mediante técnicas mínimamente invasivas en recién nacidos prematuros disminuye la necesidad de ventilación mecánica invasiva y sus complicaciones asociadas.

Los objetivos específicos serían:

1. Determinar si existen diferencias en cuanto a la necesidad de ventilación mecánica invasiva de los pacientes a los que se administra surfactante de manera precoz (clínica-radiología compatible con cualquier  $FiO_2$ ) respecto a aquellos en que se administra de manera convencional con  $FiO_2 > 30\%$  durante el tiempo que permanecen ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales
2. Determinar si existen diferencias en cuanto a la incidencia de displasia broncopulmonar al alta en los pacientes a los que se administra surfactante de manera precoz (clínica-radiología compatible con cualquier  $FiO_2$ ) respecto a aquellos en que se administra de manera convencional con  $FiO_2 > 30\%$ .
3. Determinar si existen diferencias en cuanto a la incidencia de otras complicaciones asociadas a la prematuridad (conducto arterioso persistente, retinopatía de la prematuridad, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular) en los pacientes a los que se administra surfactante de manera precoz (clínica-radiología compatible con cualquier  $FiO_2$ ) respecto a aquellos en que se administra de manera convencional con  $FiO_2 > 30\%$ .

## MATERIAL Y MÉTODOS

### 1- DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se tratará de un ensayo clínico fase III aleatorizado abierto y paralelo a nivel multicéntrico que se iniciará en enero de 2020 y tendrá lugar hasta que se complete la muestra requerida.

### 2- SUJETOS DE ESTUDIO.

Los sujetos de estudio serán recién nacidos con edad gestacional menor o igual a 35 semanas con diagnóstico de síndrome de distrés respiratorio en las primeras 2 horas de vida, nacidos en hospitales con unidades neonatales nivel IIIA o IIIB del ámbito nacional que acepten participar en el ensayo.

El diagnóstico de SDR se realizará en base a la clínica (Test de Silvermann  $\geq 5$ ) y radiografía simple de tórax (infiltrados reticulogranulares bilaterales y/o baja expansión pulmonar), excluyéndose otras causas de patología respiratoria neonatal.

#### Criterios de inclusión:

- Recién nacidos con edad gestacional  $\leq 35$  semanas en sus primeras 12 horas de vida.
- Diagnóstico de SDR basado en la clínica (test de Silverman  $\geq 5$ ) y la radiografía simple de tórax (infiltrados reticulogranulares bilaterales y/o baja expansión pulmonar).
- Deben encontrarse con soporte respiratorio no invasivo en el momento del diagnóstico.
- Los padres deben haber firmado el consentimiento informado.

#### Criterios de exclusión:

- Pacientes que hayan sido intubados en las primeras 12 horas de vida o cumplan criterios de intubación en el momento de realizar la técnica.
- Pacientes con diagnóstico pre o perinatal de alguna enfermedad grave subyacente.

### 3- INTERVENCIONES.

Aquellos pacientes que cumplan los criterios de inclusión/exclusión se asignarán de manera aleatoria en dos grupos (grupo tratamiento y grupo control).

En ambos grupos se administrará inicialmente soporte respiratorio no invasivo (CPAP nasal) con una PEEP comprendida entre 5-8 cmH<sub>2</sub>O.

En el grupo de tratamiento se administrará el surfactante mediante técnica mínimamente invasiva desde el momento del nacimiento y ante cualquier FiO<sub>2</sub> para mantener saturación de O<sub>2</sub> entre 89-95%, mientras que en el grupo control la administración de surfactante mediante técnica mínimamente invasiva se llevará a cabo solo cuando presenten necesidades de FiO<sub>2</sub> > 30% para mantener saturación de O<sub>2</sub> entre 89 -95%. Por debajo de este umbral se mantendrá actitud expectante.

El surfactante administrado será Curosurf® a dosis de 200 mg/kg. Para su administración se empleará un angiocatéter de 16G marcado con el nivel al que queremos insertarlo en función del peso del recién nacido (peso del recién nacido + 6 cm en comisura bucal). Se insertará el catéter mediante laringoscopia directa a través de la glotis, manteniéndolo a la profundidad marcada. Si no se consigue introducir el catéter en los primeros 30 segundos, se suspenderá el procedimiento y se repetirá pasados unos minutos cuando el recién nacido esté estable. Una vez el catéter esté en la posición deseada se introducirá el surfactante durante 2-3 minutos y se extraerá el catéter inmediatamente. Si presenta apnea o bradicardia se ventilará con bolsa y mascarilla. Durante todo el procedimiento el neonato estará monitorizado con pulsioxímetro y registro electrocardiográfico.

Una vez terminada de realizar la técnica el neonato continuará con soporte respiratorio no invasivo. En caso de que tras la administración del surfactante, la FiO<sub>2</sub> esté por encima del 60%, el neonato presente acidosis mantenida con pH < 7.2 o presente apneas recurrentes, se procederá a la intubación e inicio de ventilación mecánica invasiva.

## 4- RESULTADOS.

### 4.1. Variables principales o resultado:

- **Objetivo 1:** la variable “necesidad de ventilación mecánica invasiva” se valorará como sí/no en función de si el paciente ha requerido intubación durante el periodo de tiempo comprendido entre la administración del surfactante y el alta hospitalaria.
- **Objetivo 2:** la variable “displasia broncopulmonar” se define como la necesidad de oxigenoterapia suplementaria durante más de 28 días, al menos 12 horas

diarias. Se evaluará la gravedad de la misma a las 36 semanas de edad gestacional corregida o al alta, siendo leve si el recién nacido se encuentra en este momento sin necesidad de FiO<sub>2</sub> adicional, moderada si se encuentra con FiO<sub>2</sub> menor del 30% y grave si se encuentra con FiO<sub>2</sub> mayor o igual al 30% o precisa soporte ventilatorio.

- **Objetivo 3:** se recogerá si al alta el recién nacido presenta diagnóstico de conducto arterioso persistente que haya requerido tratamiento farmacológico o quirúrgico, retinopatía de la prematuridad que haya requerido tratamiento, enterocolitis necrotizante que haya sido sometida a cirugía o cualquier grado de hemorragia intraventricular en los estudios ecográficos rutinarios.

#### 4.2. Variables secundarias:

- Edad gestacional.
- Peso al nacimiento.
- Puntuación test de Silverman.
- Radiografía de tórax patológica (sí/no).
- Enfermedad grave pre o perinatal (sí/no).
- Necesidad de intubación (sí/no).
- Motivo de intubación (si se ha requerido).
- Horas de vida en el momento de la administración del surfactante.
- FiO<sub>2</sub> en el momento de administración de surfactante.
- Necesidad de una segunda dosis de surfactante.
- Días de hospitalización.
- Mortalidad antes del alta.
- Morbilidad durante el ingreso: conducto arterioso persistente, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, retinopatía de la prematuridad.
- Complicaciones de la técnica MIST:
  - Desaturación leve (60-80%) (sí/no)
  - Desaturación grave (< 60%) (sí/no)
  - Apnea o bradicardia.
  - Salida del surfactante (sí/no).
  - Otras.

#### 4.3. Recogida de datos:

La recolección de los datos se llevará a cabo utilizando una base de datos diseñada mediante el programa Microsoft Access 2010.

Para cada paciente reclutado se recogerán datos demográficos y clínicos previo al procedimiento (edad gestacional, peso al nacimiento, puntuación de Silverman, radiografía de tórax), así como otros datos recogidos en el momento de aplicar la técnica (horas de vida y FiO<sub>2</sub> requerida en el momento de administrar el surfactante, necesidad de una segunda dosis de surfactante, complicaciones de la técnica y necesidad de intubación).

Durante todo el ingreso del paciente se registrará en una gráfica horaria el tipo de ventilación requerida (invasiva/no invasiva/sin soporte respiratorio), así como la FiO<sub>2</sub> necesaria en cada momento para mantener la saturación de oxígeno entre 89-95%, para posteriormente realizar el diagnóstico de displasia broncopulmonar. Así mismo, se registrarán todos aquellos pacientes que presenten diagnóstico al alta de conducto arterioso persistente, retinopatía de la prematuridad, hemorragia intraventricular o enterocolitis necrotizante que hayan requerido tratamiento.

## 5- CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL Y ESTRATEGIA DE MUESTREO.

En estudios anteriores realizados en pacientes a los que se les administra surfactante mediante técnicas mínimamente invasivas cuando alcanzan una FiO<sub>2</sub> mínima del 30% obtienen un porcentaje de pacientes que precisan ventilación mecánica invasiva en algún momento durante su ingreso del 40% de media, variando entre un 30% y un 82% en los diferentes ensayos clínicos consultados.

Si pretendemos reducir esta cifra a la mitad para obtener una diferencia clínicamente relevante y considerando un error alfa de 0,05 con un intervalo de confianza al 95% y una potencia del 80%, obtenemos un tamaño muestral estimado de 82 pacientes para cada grupo.

El muestreo se realizará de manera consecutiva de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión.

## 6- ALEATORIZACIÓN.

La aleatorización de los pacientes que cumplen los criterios de inclusión se realizará mediante una tabla de números aleatorios con una razón de asignación de 1:1. Para implementar la secuencia de asignación aleatoria se emplearán sobres de asignación en los que aparecerán detallados los pasos de la intervención.

## 7- ENMASCARAMIENTO.

Los pacientes por sus características desconocerán el tratamiento administrado. Los médicos que realizan la intervención necesitarán conocer el grupo al que pertenece el paciente para saber en qué momento aplicar el tratamiento. En el posterior análisis de recogida de variables durante el ingreso y datos de morbi-mortalidad se asignará su recogida a un investigador ajeno a la aplicación del tratamiento en cada uno de los grupos.

## 8- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para el análisis estadístico se empleará el programa IBM SPSS versión 20 para Windows®. El análisis se realizará por intención de tratar. Los datos se expresarán como proporciones, media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico. Para las proporciones emplearemos la Chi-cuadrado, mientras que para las variables continuas utilizaremos el estadístico T de Student o U de Mann-Whitney en función de su distribución. Un valor de  $p < 0,05$  se considerará significativo, y se obtendrán los intervalos con una confianza del 95%.

Para medidas de resultados discretas dicotómicas se analizarán la reducción relativa del riesgo, la reducción absoluta del riesgo y el número necesario a tratar (o número necesario a dañar). Para estudios con medidas de resultado continuas: diferencia de medias.

## JUSTIFICACIÓN

A medida que se adquiere confianza en la realización de las técnicas mínimamente invasivas para la administración de surfactante endotraqueal en recién nacidos prematuros con enfermedad de membrana hialina, las complicaciones que se observan son muy escasas. Este hecho ha dado lugar a que en muchos centros se esté adelantando cada vez

más el momento en que se emplean, obteniéndose subjetivamente mayores beneficios a corto y largo plazo. Sin embargo, no existen por el momento estudios que comparen si realmente existen beneficios clínicamente relevantes al administrar el surfactante de manera lo más precoz posible mediante estas técnicas.

## PLAN DE TRABAJO

1. Inicio del proyecto en enero de 2019: elaboración del protocolo de investigación.
2. Junio de 2019: solicitar aprobación del comité ético de investigación.
3. Tras la aprobación por parte del comité ético se contactará con los posibles hospitales participantes para explicar el protocolo y saber si aceptan participar.
4. En enero de 2020 se comenzará a reclutar a los pacientes y se iniciará la recogida de datos, incluyéndose los mismos en la base de datos.
5. Cuando se alcance el tamaño muestral requerido se realizará el análisis de los datos y la interpretación de los resultados, así como la preparación del manuscrito para su publicación.

Investigador principal: Dra. Sonia Valero. Se encargará de dirigir el proyecto de investigación y de supervisar la correcta recogida de datos y análisis de los resultados, así como la redacción y publicación del manuscrito.

Investigadores clínicos: procedentes de los distintos hospitales que participen en el proyecto. Se encargarán del muestreo de los pacientes y recogida de datos.

## VIABILIDAD DEL PROYECTO

El proyecto resulta viable desde el punto de vista clínico y metodológico, ya que la realización de la técnica constituye una práctica habitual en las unidades neonatales españolas actualmente, por lo que no se requiere material, entrenamiento o preparación específica.

Las principales dificultades radican en el hecho de que se requiere que participen diversos centros, por lo que podría resultar dificultosa la coordinación y la vigilancia para constatar que se cumple el protocolo establecido en todos los centros.

Por otro lado, el proyecto actualmente no cuenta con ninguna ayuda económica, lo cual podría dificultar también su realización, a pesar de que no se espera que suponga un coste económico elevado.

## CAPACIDAD DEL PROYECTO DE APORTAR INFORMACIÓN RELEVANTE

Este proyecto puede facilitar el seguir avanzando en el manejo del síndrome de distrés respiratorio en recién nacidos prematuros. Como refería en la introducción, a pesar de que el tratamiento de esta patología, tan frecuente en recién nacidos prematuros, ha avanzado mucho, la displasia broncopulmonar no muestra una disminución significativa, por lo que debemos seguir avanzando en la prevención y tratamiento de esta complicación que genera tanta morbilidad en este tipo de pacientes.

La administración de surfactante es tanto más efectiva cuanto antes se realiza, por lo que este aspecto puede suponer una nueva línea de investigación que conduzca hacia la disminución de las comorbilidades en pacientes con enfermedad de membrana hialina.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cloherty JP. Manual de Neonatología. 7ª edición. Philadelphia:Wolters Kluwer; 2012.
2. Soll RF. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.*2000;(2):CD001149.
3. Speer CP, Sweet DG, Halliday HL. Surfactant therapy: past, present and future. *Early Hum Dev.* 2013;89 Suppl 1:S22–4
4. Kjellberg M, Bjorkman K, Rohdin M, Sanchez-Crespo A, Jonsson B. Bronchopulmonary dysplasia: Clinical grading in relation to ventilation/ perfusion mismatch measured by single photon emission computed tomography. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48:1206–13.
5. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update. *Neonatology.* 2019;115:432-451.
6. Aguar M, Vento M, Dargaville PA. Minimally invasive surfactant therapy: an update. *Neoreviews* 2014;15:e275.
7. Verder H, Agertoft L, Albertsen P, Christensen NC, Curstedt T, Ebbesen F, et al. [Surfactant treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome primarily treated with nasal continuous positive air pressure. A pilot study]. *Ugeskr Laeger.* 1992;154:2136–9.
8. Kribs A, Pillekamp F, Hunseler C, Vierzig A, Roth B. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age  $\leq 27$  weeks). *Paediatr Anaesth.* 2007;17:364–9.
9. 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 open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2011; 378:1627–34.
10. Kanmaz HG, Erdeve O, Canpolat FE, Mutlu B, Dilmen U et al. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. *Pediatrics* 2013;131:e502–9.
11. Mirnia K, Heidarzadeh M, Hosseini M et al. Comparison outcome of surfactant administration via tracheal catheterization during spontaneous breathing with InSurE. *Med J Islamic World Acad Sci* 2013;21:4, 143–8.

12. Bao Y, Zhang G, Wu M, Ma L, Zhu J et al. A pilot study of less invasive surfactant administration in very preterm infants in a Chinese tertiary center. *BMC Pediatr* 2015;15:21.
13. Mohammadzadeh M, Ardestani AG, Sadeghnia AR. Early administration of surfactant via a thin intratracheal catheter in preterm infants with respiratory distress syndrome: Feasibility and outcome. *J Res Pharm Pract* 2015;4:31–6.
14. 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;169:723–30.
15. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102:F17-F23.
16. Pérez LA, González DM, Álvarez KM, Díaz-Martínez LA. [Nasal CPAP versus mechanical ventilation in 28 to 32-week preterm infants with early surfactant administration]. *Biomedica*. 2014;34:612-23.