Sociedad Argentina de Pediatría

Por una niñez y adolescencia sanas, en un mundo mejor

Recomendaciones para el manejo del sindrome de dificultad respiratoria en recien nacidos pretérmino menores a 32 semanas de edad gestacional

Grupo de Trabajo Respi-Neo, Comité de Estudios Feto-Neonatales, Sociedad Argentina de Pediatría

Autores: Javier Meritano, Maria Soledad Arbio, Pablo Brener Dik, Maria Ines Espelt, Maria Sofia Rittatore, Carolina Giudice, Jimena Vargas, Andrea Canepari, Maria Belén Italia Cenere, Maria Lidia Failla

Revisores: Patricia Bellani, Gonzalo Mariani, Gabriel Musante, Daniela Satragno

Publicación: 15 de abril de 2025

INTRODUCCIÓN

La sobrevida de los recién nacidos prematuros (RNPT), incluso de los más extremos, ha mejorado según datos disponibles en la bibliografía [1]. Sin embargo, en un reciente estudio publicado por la red neonatal NEOCOSUR, puede observarse que en nuestro medio la enfermedad respiratoria causa el 25 % de las muertes en los recién nacidos (RN) de muy bajo peso [2]. Además, el estudio muestra que más del 50 % de las muertes en esta población ocurren dentro de los primeros 4 días de vida [2]. Según datos del Ministerio de Salud de la Nación, la tasa de mortalidad infantil en nuestro país en 2021 fue del 8 ‰, siendo 40 veces más alta en el subgrupo de RN de muy bajo peso [3]. Si bien esta población representa solo el 1 % de los RN vivos, contribuyen con el 43 % del total de la mortalidad infantil [3].

El síndrome de distrés respiratorio (SDR) es causado por inmadurez pulmonar con déficit de surfactante lo que provoca una insuficiencia respiratoria luego del nacimiento. El objetivo en el manejo actual es maximizar la supervivencia y minimizar complicaciones como la displasia broncopulmonar (DBP)[4]. El estándar de cuidado actual y la evidencia disponible sugieren la asistencia ventilatoria no invasiva desde sala de partos y, si esto no fuera suficiente, se recomienda la administración precoz de surfactante. Las diversas estrategias que promueven el soporte respiratorio temprano se han estudiado en varios estudios controlados (ECA) y resumidos en revisiones sistemáticas que están incluidos en el presente documento.

El diagnóstico basado en hallazgos radiográficos como “vidrio esmerilado con broncograma aéreo” está perdiendo énfasis [4], tal vez reemplazado o complementado por el uso del ultrasonido pulmonar que incluso se ha estudiado como herramienta para predecir requerimiento de surfactante y DBP [5,6]. Para definir requerimiento de surfactante también es importante el monitoreo del trabajo respiratorio, gases en sangre y fracción inspirada de oxígeno (Fio2) requerida mientras el RN se encuentra con soporte no invasivo [4].

Por todo lo anterior, el grupo recientemente creado RESPI-CEFEN SAP, ha propuesto elaborar las presentes recomendaciones sobre el manejo del SDR en los RNPT nacidos con 32 semanas o menos de edad gestacional (EG). Tienen como objetivo primordial homogeneizar el manejo de la patología más frecuente en esta población en un contexto de atención perinatal heterogénea e inequitativa.

Aunque el SDR en el RNPT es un cuadro de manejo perinatal continuo, estas recomendaciones se han dividido de manera didáctica en apartados para una mejor comprensión. Se utilizó el sistema GRADE [4,7,8] que refleja el juicio crítico de los autores sobre la evidencia que sustenta cada recomendación realizada (Tabla 1).

CUIDADOS PRENATALES

El parto pretérmino es un problema de gran magnitud para la salud pública, con gran impacto social y económico. La falta de un adecuado control prenatal incrementa el riesgo de morbimortalidad neonatal con consecuencias para la salud a largo plazo [9].

Las acciones preventivas se clasifican en [9,10]:

Prevención primaria: acciones realizadas antes del embarazo (planificación) o durante el mismo, en embarazadas sin factores de riesgo de presentar parto pretérmino.

1) Información sobre factores de riesgo de prematurez; prevención del embarazo adolescente; cuidado odontológico; consejería en alimentación, actividad física, hábitos, adicciones, condición laboral e identificación de riesgo social.

2) Medición de la longitud cervical mediante ecografía transvaginal entre las semanas 18 y 24 en embarazos únicos.

3) Screening para diagnóstico de preeclampsia y tratamiento con bajas dosis de AAS en mujeres de riesgo.

Prevención secundaria: acciones destinadas al diagnóstico temprano y prevención de enfermedades intercurrentes en embarazadas con riesgo de parto prematuro.

1) Identificación del riesgo laboral; evaluación nutricional.

2) Medición de la longitud cervical mediante ecografía transvaginal entre las semanas 18 y 24 en embarazos únicos. El acortamiento cervical progresivo es un fuerte predictor de prematurez.

3) Indicación de progesterona en pacientes con antecedente de Parto Prematuro y/o cuello corto desde la semana 16, o desde su diagnóstico, hasta la semana 36 inclusive [11,12]. Su administración reduce la muerte perinatal, el ingreso a unidad de cuidados intensivos y el bajo peso al nacer.

Prevención terciaria: acciones destinadas a reducir el daño en la población con amenaza de parto prematuro (APP):

1) Internación en Centros de complejidad adecuada, con profesionales preparados para la estabilización y manejo integral de los aspectos vinculados a la prematurez, con un modelo de atención seguro y centrado en la familia.

2) Comunicación con los padres: Brindar la información adecuada acerca de la situación fetal, intervenciones propuestas y pronóstico.

3) Verificación de la salud fetal.

4) Maduración pulmonar fetal con betametasona o dexametasona (dosis total 24 mg), en embarazos con APP o indicación de parto pretérmino por causa Materno y/o Fetal, entre las semanas 24 y 34. Demostró efectos beneficiosos en reducir la morbimortalidad neonatal, disminuyendo el SDR y la DBP, posibilitando además la maduración de otros órganos y sistemas, con reducción de la hemorragia intraventricular, la enterocolitis necrotizante (ECN) y el ductus arterioso persistente (DAP) [4].

A) Si bien las normas nacionales del Ministerio de Salud de la Nación del año 2014 recomiendan MPF a partir de las 24 semanas [13], recomendaciones más actuales como las de *American College of Obstetricians and Gynecol*ogists (ACOG) sugieren considerar su indicación entre las semanas 22.0 a 23.6 [14]. La misma reduce la mortalidad perinatal, pero no la morbilidad asociada.

B) Considerar un esquema parcial (12 mg) de “rescate” hasta la semana 34, en casos de riesgo de parto pretérmino, de haber pasado más de 7 días de aplicado el primer esquema, sobre todo si fue antes de las 30 semanas.

5) Neuroprotección fetal con Sulfato de Magnesio EV en embarazos con Parto Prematuro Inminente, entre las semanas 24 y 32.6 de EG. Su infusión reduce la parálisis cerebral y la disfunción motora gruesa en un 30 al 40 % a corto plazo.

A) Considerar su indicación en la semana 23.0 a 23.6.

6) Profilaxis antibiótica para estreptococo del grupo B en trabajos de parto prematuro que desconocemos colonización [15].

7) Terapia tocolítica por 48 horas para completar MPF y/o trasladar embarazadas de 23 a 33.6 semanas, de no contar el lugar de atención con la complejidad necesaria.

RECOMENDACIONES

1. *Indicación de Progesterona en mujeres con embarazos únicos y antecedente de Parto Prematuro y/o cuello corto desde la semana 16 o desde su diagnóstico, hasta la semana 36 inclusive. Su administración reduce la morbimortalidad perinatal (A1).*
2. *En embarazos con riesgo de parto prematuro, se recomienda su traslado e internación en Centro de Complejidad, con profesionales preparados para el manejo respiratorio (B1).*
3. *Maduración pulmonar fetal (MPF) en embarazos con APP o indicación de parto pretérmino, entre las semanas 24 y 34 (A1). Considerar entre las semanas 23.0 a 23.6 (B2) y 22.0 a 22.6 (C2)*
4. *En APP hasta las 34 semanas, considerar un segundo esquema parcial de corticoides en caso de haber recibido el primer ciclo al menos 7-14 días antes (A2).*
5. *Sulfato de magnesio EV en embarazos con Parto Prematuro Inminente, entre las semanas 24 y 32.6 de EG (A1).*

6. *Considerar la terapia tocolítica entre las semanas 23 a 33.6 para poder completar MPF o trasladar a la embarazada a un centro de complejidad (B1).*

ACCIONES EN SALA DE PARTO

Estabilización del recién nacido en la sala de partos

Al nacer, la etapa de transición de los RNPT conlleva diversos aspectos que influyen en su evolución posterior. Tres de ellos se consideran ejes fundamentales: la ligadura oportuna del cordón umbilical, la termorregulación y el manejo respiratorio.

Actualmente, el estándar de oro de la atención en sala de recepción se basa en el concepto de “Cuidados Intensivos en Sala de Partos” descrito por Vento en el año 2009, que consiste en crear un ambiente de cuidados intensivos en la sala de partos, con tecnología y personal calificados para la atención de recién nacidos de alto riesgo, optimizando la resucitación con el objetivo de mejorar la morbimortalidad [16].

Varios factores fisiológicos intervienen en la adaptación postnatal del recién nacido. La interrupción del flujo sanguíneo del cordón umbilical y el inicio de las respiraciones espontáneas causan cambios hemodinámicos significativos. La interrupción del flujo a través del cordón umbilical produce un incremento repentino de la resistencia vascular periférica, esto lleva a la inversión del flujo a través del DAP y del FOP, y posteriormente a su cierre funcional y anatómico. Al mismo tiempo, las primeras respiraciones permiten la distribución del surfactante, la aireación pulmonar y la estabilización de la CRF; esto favorece la disminución de la resistencia vascular pulmonar, con el aumento concomitante del flujo sanguíneo pulmonar y la oxigenación. El establecimiento de la CRF es la clave de la adaptación posnatal de los recién nacidos prematuros [17].

Alrededor de la mitad del volumen sanguíneo de los prematuros se encuentra en la placenta, y, demorar de 30 a 60 segundos la ligadura del cordón umbilical, ha demostrado una reducción en la mortalidad hospitalaria, el número de transfusiones en

el periodo neonatal y una mejoría en el resultado combinado de muerte o discapacidad mayor a los 2 años de vida [18,19].

En RNPT la ligadura oportuna se asocia a mayor estabilidad hemodinámica y menor incidencia de hemorragia intracraneana en comparación con la ligadura temprana [20].

El inicio de la respiración inmediatamente después del nacimiento aumenta la disponibilidad de oxígeno en el recién nacido. La PaO2 aumenta, de 30 a 40 mmHg en el útero, hasta 70 a 80 mmHg en unos minutos. La saturación de oxígeno, que fluctúa del 45 al 55 % en el feto, aumenta rápidamente al 85-95 % en los primeros 10 minutos después del nacimiento.

Es necesario un equilibrio cuidadoso en la oxigenación postnatal porque el exceso de oxígeno causa estrés oxidativo y daña las estructuras celulares. Por otro lado, la hipoxemia posnatal está asociada con un aumento de la mortalidad y/o hemorragia intraventricular [21,22].

La optimización de la oxigenación en sala de partos es un objetivo fundamental al realizar la recepción de RNPT. Si bien todavía no existe evidencia concluyente de cómo optimizar la administración de FIO2 en los primeros minutos de vida según los objetivos de saturación, para los recién nacidos con EG <32 semanas que necesitan VPP inmediatamente después del nacimiento, identificamos 2 cuestiones fundamentales: la FiO2 inicial óptima y la SpO2 objetivo dentro de las primeras 5-10 min de vida.

La bradicardia prolongada (frecuencia cardíaca <100 latidos por minuto (lpm) durante >2 min) se asocia con un mayor riesgo de resultados adversos, incluida la muerte. La combinación de un control estricto del desarrollo de SpO2 en los primeros 10 minutos de vida y una frecuencia cardíaca >100 lpm representa la mejor herramienta hoy en día para lograr el resultado más óptimo en la sala de partos de recién nacidos muy prematuros e inmaduros [23].

El Manual de Reanimación Cardiopulmonar Neonatal del Comité de Neonatología de la Sociedad Argentina de Pediatría recomienda que los RNPT mayores a 30 semanas que

requieren reanimación, deben comenzar con FiO2 de 0,21 (aire ambiente) y los RNPT con una edad gestacional al nacer igual o menor a las 30 semanas deben iniciar la reanimación con FiO2 de 0.30[24].

El manejo óptimo del oxígeno durante la reanimación de un recién nacido es muy importante debido a que, tanto la oxigenación insuficiente como excesiva, puede llevar a efectos adversos severos y permanentes.

El oxígeno al 100 % es perjudicial para los RNPT, se recomienda el uso de mezcladores aire – oxígeno en la sala de recepción, y valorar los requerimientos de oxígeno de acuerdo a la condición clínica del paciente [24]

Actualmente, las curvas de Dawson representan los mejores datos disponibles. Sin embargo, necesitamos más datos para estratificar las curvas de SpO2 objetivos según EG. Combinando un control estricto de desarrollo de SpO2 durante los primeros 10 min de vida con una frecuencia cardíaca >100 lpm, tenemos la mejor herramienta hoy para lograr el resultado más óptimo en recién nacidos muy prematuros e inmaduros [23].

Más allá del período inicial de estabilización, los datos sugieren que el objetivo de saturación en pacientes prematuros se debe mantener entre 85 y 95 % y no superar el 95 % de saturación a fin de reducir los riesgos de retinopatía del prematuro (ROP) y DBP. Hasta que exista más evidencia disponible, se recomienda mantener en el RNPT el siguiente rango de saturación (Tabla 2) [24,25]:

La hipoxia perinatal puede llevar a que el recién nacido presente una apnea primaria en la que, ante maniobras de estimulación tempranas, puede observarse inicio de la respiración espontánea o perdurar, dependiendo de la severidad, con una apnea secundaria en la que se deberá iniciar maniobras de ventilación con presión positiva pulmonar.

En todos los casos se deberá comenzar secando, estimulando y ofreciendo calor al recién nacido, asegurando la vía aérea.

La estimulación táctil en general mejora la oxigenación con un nivel más bajo de FiO2 en la recepción y en el transporte a la UCIN. Esto sugiere que la estimulación táctil mejora la función respiratoria [26].

El ILCOR 2020 recomienda CPAP administrada por vía nasal para proporcionar soporte ventilatorio y establecer/mantener la CRF pulmonar. El uso de la intubación traqueal ha disminuido durante la última década en bebés muy prematuros en los primeros minutos y puede conferir ventajas hacia la supervivencia sin mayor morbilidad [27].

Inmediatamente después del nacimiento si el recién nacido presenta respiraciones espontáneas el CPAP sigue siendo el modo más utilizado como soporte respiratorio no invasivo para establecer una CRF y lograr un óptimo reclutamiento pulmonar. Sin embargo, en los RNPT de 24 semanas o menos, se recomienda la intubación endotraqueal inmediatamente posterior al nacimiento [17].

Los bebés prematuros frecuentemente requieren soporte ventilatorio con VPP con PEEP durante la fase inicial de estabilización en el período transitorio. La eficacia de la VPP con mascarilla facial requiere elegir el tamaño adecuado para cubrir la nariz y la boca, aplicándolo sin presión excesiva para evitar la compresión del reflejo trigémino-cardíaco, detectando fugas de la mascarilla o de las vías respiratorias y reposicionamiento de la máscara [17].

Tradicionalmente, esto se ha manejado utilizando una mascarilla y un nivel de CPAP de alrededor de 5 a 6 cm H2O; sin embargo, no existe evidencia sólida para recomendar ningún nivel particular de presión. No se debe realizar una inflación sostenida rutinaria de los pulmones al nacer, ya que no hay evidencia de beneficio, pero sí de daño en menores de 28 semanas de EG [4,28].

Los dispositivos con pieza en T que permiten un control cuidadoso de las presiones inspiratorias máximas y la PEEP se consideran mejores que las bolsas auto-inflables [29].

Las directrices ILCOR 2020 recomiendan el uso de CPAP en lugar de intubación para RNPT que respiran espontáneamente y tienen dificultad respiratoria. Tanto ECA como metaanálisis, mostraron una reducción en el resultado combinado de muerte y DBP al iniciar el tratamiento con CPAP en comparación con intubación y ventilación en lactantes muy prematuros con dificultad respiratoria. El metaanálisis no informó diferencias en los resultados de mortalidad, DBP, neumotórax, hemorragia intraventricular (HIV), ECN o ROP [(27)].

Durante la estabilización inicial se deberá tener control estricto de la temperatura y realizar todos los esfuerzos para evitar la pérdida de calor en estos recién nacidos. La prevención de la hipotermia neonatal en la sala de partos es una intervención de bajo costo y alto impacto para reducir la mortalidad neonatal.

Se debe mantener la temperatura de la sala de parto entre 23 y 25 °C y utilizar mantas calientes, sábanas o bolsas de polietileno, colchones térmicos y gorros para recién nacidos con menos de 32 semanas de gestación.

El cumplimiento de las pautas de cuidado térmico debe auditarse mediante la monitorización del rendimiento en la práctica y el registro continuo de la temperatura corporal en el momento del ingreso en la UCIN como medida de la calidad de la atención y como predictor de los resultados [(30,31)].

RECOMENDACIONES

1. *Realizar ligadura del cordón umbilical por lo menos a los 30 segundos alcanzando los 60 segundos en aquellos recién nacidos que no requieran reanimación y mientras la situación clínica de la madre y el neonato lo permita. (A1)*
2. *Controlar el suministro de oxígeno durante la estabilización y reanimación del recién nacido con el uso de mezcladores aire-oxígeno (blender). Utilizar la menor concentración de oxígeno posible siempre que la frecuencia cardiaca permanezca dentro de parámetros normales. Una concentración de oxígeno de 0,30 es adecuada*

para iniciar los pasos de estabilización en prematuros < 30 semanas de edad gestacional y de 0,21 en prematuros > 30 semanas, los ajustes deben hacerse en base a la respuesta del paciente guiados por la oximetría de pulso. (B2)

3. *Durante la estabilización, si el recién nacido con dificultad respiratoria presenta respiración espontánea, se podría comenzar con CPAP con presiones entre 5-6 mmHg a través de cánulas o mascarillas. (A1)*
4. *Se recomienda el uso de reanimador con pieza en T para la VPP en lugar de bolsa y máscara. (A1).*
5. *Reservar la intubación endotraqueal para aquellos pacientes que no respondan a la ventilación con presión positiva. (A1)*
6. *En recién nacidos < 32 semanas de gestación utilizar bolsas y/o sábanas plásticas, servocuna y gases humidificados y calentados durante la estabilización en la sala de partos para reducir el riesgo de hipotermia. (A1)*

VENTILACIÓN NO INVASIVA

El soporte respiratorio no invasivo es considerado como el método óptimo para proveer asistencia a pacientes prematuros con problemas respiratorios ya que provocan menor injuria pulmonar que la ventilación mecánica [4]. Están incluidos dentro de esta estrategia terapéutica el CPAP, la VNI (ventilación nasal intermitente) y la cánula nasal de alto flujo (CAFO)[4]. Históricamente el CPAP fue utilizado con éxito para evitar el fracaso de la extubación en prematuros, luego de un periodo de haber recibido asistencia respiratoria mecánica. Esto fue concluido por una revisión sistemática publicada en la base Cochrane hace 15 años [32].

El CPAP apoya la respiración de los prematuros de diferentes maneras [33]. Siendo su vía aérea alta muy complaciente y con tendencia a colapsarse, la presión positiva alinea la misma, reduciendo la obstrucción y la apnea. Los pacientes prematuros tienen comprometido su volumen pulmonar debido a diversos factores tales como el déficit de surfactante endógeno, la hipotonía muscular, el clearance enlentecido de fluido pulmonar y una pared torácica complaciente [33]. El CPAP colabora en la expansión pulmonar previniendo el colapso alveolar reduciendo la pérdida proteica y conservando el surfactante pulmonar [33].

Los primeros estudios clínicos realizados sobre administración de surfactante profiláctico mostraron menor riesgo de escape de aire y mortalidad comparado con su uso selectivo [34,35]. De manera más reciente los grandes ensayos clínicos que reflejan la práctica actual (mayor utilización de corticoide prenatal y estabilización con CPAP en sala de partos) no apoyan estos resultados y por el contrario muestran el beneficio de la estabilización temprana con CPAP y administración selectiva de surfactante en caso de requerir [36,37]. Esta estrategia disminuye el riesgo de DBP o muerte comparado con la administración de surfactante profiláctico [38]. Dos revisiones sistemáticas incluyeron estudios aleatorizados involucrando a más de 3000 pacientes menores a 32 semanas de EG comparando el uso de CPAP versus intubación endotraqueal. Ambas mostraron

un aumento en la sobrevida libre de enfermedad pulmonar crónica en los pacientes que recibieron CPAP [39,40]. Si bien resulta insuficiente la evidencia que apoye el uso de CPAP profiláctico (comenzando en sala de partos, independiente del estado respiratorio) comparado con oxigenoterapia, cuando se lo comparó contra ventilación mecánica se redujo la incidencia de DBP y muerte [41]. Un estudio realizado en la Red Neonatal Sudamericana Neocosur, asoció su uso con menor requerimiento de ventilación mecánica y surfactante, como también a menor DBP y/o muerte [42]. Por otro lado, resulta muy importante determinar en cada paciente el punto en el cual el solo uso de CPAP no va a ser efectivo y va a necesitar administración de surfactante pulmonar [4,38]. Tampoco se ha establecido claramente la presión óptima a utilizar en pacientes prematuros con SDR, ni si la misma debe ser constante o titulada durante la evolución de la enfermedad [33].

Existe bibliografía disponible sobre trabajos que comparan distintos tipos de dispositivos para entregar CPAP sin encontrar mayores diferencias, aunque la interfaz resultó un aspecto importante a tener en cuenta [4,43]. Un estudio que aleatorizó a 140 prematuros menores de 31 semanas a utilizar tubo nasofaríngeo o máscara facial como soporte inicial en sala de partos, mostró que la tasa de requerimiento de ventilación mecánica no fue diferente entre ambos grupos [44]. Una revisión sistemática muestra resultados favorables utilizando cánulas binasales cortas comparado con tubo nasofaríngeo en pacientes recientemente extubados o utilizados como estrategia primaria en SDR [43]. Otro estudio enroló 120 prematuros menores a 31 semanas comparando cánula nasal corta con máscara facial favoreciendo a esta última en prevenir ingreso en asistencia ventilatoria [45].

La VNI es otra estrategia no invasiva utilizada en muchas Unidades Neonatales. Se usan diferentes respiradores convencionales para entregar al paciente picos de presión inspiratoria a través de piezas nasales [4]. Varios ensayos clínicos compararon esta técnica versus CPAP [46]. El más grande de estos, un estudio multicéntrico, reclutó a más

de 1000 prematuros menores a 1000 gramos y a 30 semanas de edad gestacional, no encontrando diferencia en el resultado combinado de muerte o sobrevida con DBP [47]. Tampoco encontraron diferencias en la frecuencia de escape de aire, ECN, ni en la duración de la asistencia respiratoria[47]. No obstante, la Revisión Sistemática sobre estos trabajos concluyó que la VNI comparada con CPAP, reduce el fracaso de extubación expresado como necesidad de reintubación entre las 48 horas y una semana[46]. Los estudios que mostraron este beneficio utilizaron VNI, sincronizando la presión inspiratoria entregada con el esfuerzo respiratorio del paciente a través de un sensor abdominal[4]. Sin embargo, estos equipos no están ampliamente disponibles y por otro lado la sincronización a través de sensores de flujo pareciera no ser efectiva[4]. Es necesaria más investigación que determine la eficacia y seguridad de la VNI sincronizada y la población que más podría beneficiarse[4,46]

Finalmente, otra alternativa que se utiliza en forma creciente es la CAFO. Recientemente se publicó una revisión sistemática de 15 trabajos aleatorizados que la compararon con otros modos de ventilación no invasiva y que la definieron como la entrega de oxígeno mezclado por una cánula nasal a un flujo mayor a 1 litro por minuto[48]. La mayor evidencia está disponible en cuanto a su uso para la extubación, mostrando similar eficacia que CPAP para prevenir reintubación. Aunque la CAFO se asocia a menor lesión del tabique nasal y podría asociarse a menor incidencia de escape de aire, no encontraron diferencias en cuanto a mortalidad y DBP[48]. Resulta escasa la bibliografía en el subgrupo de prematuros extremos y como estrategia primaria en el manejo de estos pacientes, por lo que en recién nacidos menores a 28 el CPAP sigue siendo el método de elección. El rango de flujo utilizado habitualmente es de 2 a 8 litros/min, realizando destete teniendo en cuenta la evolución clínica y requerimiento de FiO2[4,48].

RECOMENDACIONES:

1. *Se recomienda utilizar CPAP temprano como soporte inicial en recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria. (A1)*
2. *El CPAP temprano seguido de administración de surfactante precoz selectivo se considera como el manejo óptimo de prematuros con síndrome de dificultad respiratoria (A1)*
3. *Se recomienda la utilización de CPAP seguido a la extubación en prematuros que hayan requerido ventilación mecánica. (A1)*
4. *El sistema para entregar CPAP pareciera tener escasa importancia. Utilizar cánulas binasales cortas o máscara facial como interfaz comenzando con una presión de 6 a 8 cm H2O (A2) y modificarla dependiendo de la evolución clínica, oxigenación y perfusión. (D2)*
5. *El uso de VNI puede reducir el fallo de extubación, aunque no ofrece ventajas significativas a largo plazo como reducción de DBP o sobrevida. (A2)*
6. *Podría utilizarse CAFO como alternativa al CPAP seguido a la extubación (A2)*

SURFACTANTE

El surfactante es un agente tensioactivo que se genera en los alvéolos a partir de la actividad de los neumonocitos tipo 2, componentes de la membrana alvéolo-capilar presentes desde la semana número 25 de gestación. Fue descubierto alrededor de 1960 por Mary Avery y Jere Mead, a partir del estudio de la causa de SDR. El mismo se encuentra compuesto de una parte lipídica conformada por fosfolípidos (principalmente la dipalmitoilfosfatidilcolina- "DPPC"-) y otra, proteica (proteínas A, B, C y D- B y C son imprescindibles para que el surfactante se distribuya en la interfase aire-líquido alveolar, mientras que A y D aportan inmunidad como primera línea de barrera ante gérmenes respiratorios)[49].

La principal función del surfactante es la de disminuir la tensión superficial a nivel alveolar, lo cual se manifiesta en el incremento de la "compliance" pulmonar, la oxigenación y ventilación, favoreciendo el intercambio gaseoso y evitando el colapso espiratorio (aumenta la capacidad residual funcional)[49].

Su concentración aumenta periparto, es menor en RNPT y RNT con patología respiratoria, y es secretado al líquido pulmonar. Dicho compuesto puede administrarse de manera exógena, lo cual no afectaría su síntesis endógena, sino que la favorecerá a partir de la reutilización de los productos de su degradación.

Existen distintas formulaciones y, por ende, clasificaciones según su composición. Inicialmente podemos dividirlos según su origen en "naturales" y "sintéticos". Los primeros son de *origen animal,* por ende, su denominación (bovino y porcino, principalmente), éstos pueden ser *extractos de macerado pulmonar,* presentan menor concentración de proteína B, (al presentar mayor concentración de fosfolípidos por ml se administra menor volumen), *de lavado pulmonar* y *extracto de líquido amniótico* (surfactante humano). Los sintéticos podrían dividirse según su momento de creación en *1ra generación* (libres de proteínas), y *2da generación* (con análogos de proteínas naturales, contienen sólo proteína B y C) y *en desarrollo* como el CHF 5633 ("análogos

de SP-B y C") y SP-CL16 ("análogo de SP-C"). Habría nuevas formulaciones nebulizables y otras que adicionan budesonide, pero aún se encuentran en desarrollo[4,49].

La evidencia actual demostró que el empleo de surfactante de rescate precoz (dentro de las 2 primeras horas de vida), disminuyó la aparición de escapes de aire y el outcome compuesto de muerte y/o DBP[50].

La dosis terapéutica estándar que se debe emplear es de 100 mg/kg (60-120 mg/kg), excepto con la formulación porcina que se indica a 200 mg/kg la 1er dosis[51]. Podrían emplearse hasta 4 dosis, separadas mínimamente por 6-12 horas[51,52] (según qué formulación de surfactante se emplee) cada una, pero no existe evidencia firme que lo avale y se sugiere que se administre con el paciente intubado (al igual que en los pacientes que requieran intubación desde sala de recepción). Aún no existe evidencia firme que avale el uso de más de dos dosis adicionales de surfactante, ni el beneficio de su empleo más allá de las primeras 48-72 horas de vida (excepto intercurrencias como sangrados)[49].

La indicación principal de administración de surfactante continúa siendo motivo de controversia, ya que el requerimiento de FIO2 es uno de los parámetros empleados con mayor frecuencia en la actualidad (mayor a 30 %) en pacientes con clínica compatible con SDR[4,53] (estrictamente en prematuros durante las primeras horas de vida considerando enfermedad de membrana hialina como sinónimo, debido a déficit de surfactante- EMH- y su terapéutica se extiende a todas las patologías respiratorias que cursan con déficit real o relativo – funcional - de surfactante) o con estudios complementarios acordes (ecografía pulmonar con patrón compatible con EMH, radiografía de tórax con imagen en vidrio esmerilado y visualización de menos de 7 espacios intercostales en campo pulmonar derecho, gasometría patológica: con acidosis respiratoria- mixta y finalmente metabólica en casos severos-, hipercapnia y/o hipoxemia- PH menor o igual a 7.25, CO2 mayor de 60 mmHg y O2 menor de 60

mmHg)[52]. Existen otros parámetros en estudio con el propósito de lograr mayor precisión diagnóstica entre los que se encuentran test bioquímicos (“click test”, “test de estabilidad de la burbuja”, conteo de cuerpos lamelares en aspirado gástrico, índice lecitina/esfingomielina), de función pulmonar (test de oscilación forzada), monitoreo no invasivo de función respiratoria (frecuencia respiratoria, volumen tidal, apneas, flujo de gases, nivel de CPAP y FiO2) y el índice de presión de saturación de oxígeno (SOPI, calculado a partir del cociente FiO2 en CPAP sobre saturación de oxígeno), pero aún no se ha llegado a un consenso para su uso[4,54].

La administración de surfactante debe ser controlada mediante parámetros clínicos y estudios complementarios fundamentalmente gasometría (incremento de la oxigenación y ventilación, se recomienda realizarlo a los 15-30 minutos), cambios en el patrón ecográfico pulmonar, en el caso de que el paciente se encuentre en ventilación mecánica observar la modificación en los gráficos de función pulmonar (aumento de la “compliance” en curva presión/volumen) y mejoría radiológica (aireación). Se recomienda mantener la administración de PEEP durante 12-24 horas post administración del agente tensioactivo[49].

El surfactante exógeno, desde su aparición alrededor de los años noventa sufrió modificaciones en su forma de administración hasta la actualidad.

La forma clásica es la administración vía tubo endotraqueal, lo que implica un manejo invasivo de la vía aérea. Posteriormente, entre los años 2000 y 2010, surgió el manejo ventilatorio menos invasivo, con inicio de la administración mediante técnica INSURE (intubación - administración de surfactante - extubación), aún con requerimiento de intubación. Esta metodología dejaba incierto el momento adecuado para la extubación post administración de agente tensioactivo (“precoz” por definición e idealmente debía realizarse con soporte ventilatorio empleado en reanimación- idealmente pieza en “T”, sino bolsa/máscara)[55,56], por lo que la permanencia en ARM continuó siendo un ítem decisivo a tratar[57].

A partir del 2020 adquirieron relevancia nuevos métodos de administración de surfactante cuya principal ventaja es la menor invasividad (definida a partir de atravesar la glotis dispositivos de menor calibre que un TET). Se han descrito métodos mínimamente invasivos (a través de dispositivo delgado- "MIST" o "LISA", ampliamente estudiado y validado actualmente para la población neonatal- de manera directa o con la colocación previa de máscara laríngea) y no invasivos que aún se encuentran en estudio (surfactante nebulizado, instilación traqueal de surfactante y administración de surfactante a través de máscara laríngea)[55,56].

La administración de surfactante por dispositivo delgado (sonda o catéter menor de 2.5 French de diámetro externo) también denominada "LISA"- Less Injury Surfactant Administration- o "MIST"- Minimally Invasive Surfactant Therapeutic- es la técnica que mayor evidencia clínica tiene en la actualidad[55,56, 58].

Este procedimiento puede realizarse en aquellos pacientes que requieran administración de surfactante y se encuentren en VNI, administrándose en forma precoz cuando los requerimientos de FIO2 alcancen el 30 %. El procedimiento mencionado puede tener variaciones en relación a: dispositivo utilizado para la administración de surfactante, empleo de sedoanalgesia que mínimamente se sugiere que sean no farmacológicas[57], número de operadores y manejo de PEEP durante el procedimiento (varias guías recomiendan incrementar las misma en un punto durante el procedimiento)[55,56,62].

Se recomienda que la administración de posteriores dosis de surfactante se realice de manera invasiva[50,57,59]. La técnica mencionada disminuiría el ingreso a ARM, el outcome "muerte o DBP" a las 36 semanas y fundamentalmente acompañaría la fisiología respiratoria transicional sin mayor invasión según publicaciones actuales[55,56]. La misma debe formar parte de un "paquete de medidas" que disminuyan las intervenciones en los neonatos[63].

Las complicaciones descritas con mayor frecuencia son: el reflujo de surfactante por la vía aérea, bradicardia y desaturación[55,56,61]. Las contraindicaciones que presenta esta técnica son: SDR severo (FIO2 mayor de 60 %, acidosis respiratoria), malformaciones congénitas pulmonares, bronquiales o maxilofaciales, SDR de otras causas (no EMH) y personal no entrenado en la técnica. Pueden mencionarse como indicación relativa, los escapes de aire.

Los criterios de fracaso de la técnica descritos son: requerimiento de FIO2 mayor al previo (mayor de 30 – 40 %) con necesidad de 2da dosis de surfactante y desmejoría clínica manifestada con frecuencia con el ingreso a ARM[61].

RECOMENDACIONES

1. *Los RNPT menores de 32 semanas de EG que requieran ingreso a ARM para su estabilización clínica, deberían recibir surfactante terapéutico precoz (A2).*
2. *Los RN con SDR que requieran tratamiento deberían recibir preparaciones de surfactante derivadas de animales (naturales) (A1).*
3. *LISA es el método de administración de surfactante de elección en neonatos que se encuentren en CPAP y que respiran espontáneamente (A1).*
4. *La administración de surfactante a través de máscara laríngea podría usarse en neonatos mayores de 1 Kg de peso (B2).*
5. *La dosis inicial de surfactante Poractant alfa es 200 mg/kg como terapia de rescate es mejor que a 100 mg/kg o la misma dosis de Beractant (A1). Los surfactantes naturales y los sintéticos reducen la morbilidad en RNPT con SDR (A1).*
6. *La dosis de surfactante de rescate debería administrarse de manera precoz (antes de las 2 horas de vida) (A1), ya que disminuiría los escapes de aire y la mortalidad y/o DBP (A1). Los protocolos existentes indicarían tratar a los neonatos con SDR con requerimientos de FiO2 > 0.30 que se encuentren en CPAP ≥6 cm H2O o si la ecografía pulmonar muestra un patrón compatible con EMH (B2). Podría*

administrarse en sala de partos, en prematuros extremos cuya madre no recibió glucocorticoides prenatales o que requieran ARM para su estabilización inicial (A2).

7. *Podrían administrarse una 2da y 3ra dosis de surfactante si persiste evidencia de SDR que requiere tratamiento (sin descenso en requerimientos de FiO2) siempre que se hayan descartado otras patologías (A1).*

VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA

El objetivo principal de la ventilación mecánica es optimizar el intercambio gaseoso para mantener la adecuada oxigenación celular; para esto las distintas estrategias de asistencia respiratoria mecánica intentan alcanzar la ventilación y oxigenación correctas con el menor grado de efectos adversos para el neonato.

A pesar de los esfuerzos por mantener a la mayor cantidad posible de RNPT con SDR en VNI, cerca del 80 % de los RN de esta población requiere VM en el transcurso de su evolución en nuestro medio[64].

Las indicaciones de ingreso a VM en el SDR pueden ser absolutas (presencia de ventilaciones ineficaces o apneas repetidas a pesar de un ciclado no invasivo) o estar relacionadas al deterioro respiratorio progresivo, es decir, a aquellos pacientes que, habiendo recibido surfactante exógeno y teniendo PEEP óptima mediante soporte no invasivo, no mejoran o aumentan la dificultad respiratoria (taquipnea severa, tiraje generalizado), mantienen requerimientos de FIO2 > 0.3 para sostener saturaciones > 88 % y/o presentan hipercapnia grave con acidosis definidas como valores de PaCO2 > 55 mm de Hg con pH < 7.20-7.25 luego de haber recibido una dosis de surfactante por métodos mínimamente invasivos[53].

El objetivo final de la VM es lograr el adecuado intercambio gaseoso: obtener valores gasométricos aceptables mediante volúmenes pulmonares óptimos utilizando ventilación gentil (volúmenes tidal adecuados de 4-5 ml/kg) que minimice el volutrauma que es el principal factor de daño asociado a ventilación mecánica. La sobredistensión

aumenta el riesgo de fugas aéreas y la atelectasia conlleva a edema e inflamación con lesión pulmonar. Una vez alcanzado ese objetivo, la rápida extubación a VNI debe ser lo siguiente a lograr. Cada día de ventilación invasiva aumenta un 8 % la posibilidad de desarrollar DBP moderada - grave[65].

La ventilación en el recién nacido debe ser sincronizada. En comparación con la no sincronizada, ésta disminuye el número de episodios de hipoxia, los requerimientos de sedoanalgesia y el tiempo de estadía en ARM con la consecuente reducción de la incidencia de DBP[4]. La sincronización consiste en que el ventilador responda ante el esfuerzo respiratorio espontáneo del paciente para lo cual se debe utilizar un sensor de flujo, idealmente, proximal.

La ventilación mandatoria intermitente sincronizada (SIMV) y la asistida controlada (A/C) aunque conceptualmente son modalidades diferentes, en la fase aguda de la enfermedad pulmonar su comportamiento puede ser similar si se emplean frecuencias respiratorias elevadas en SIMV. Se debe adicionar a ésta última, el uso de Presión de Soporte (PS) lo que logra menor tasa de asincronismo, tiempo en el destete, fuga aérea, menor esfuerzo respiratorio en recién nacidos y, por ende, una mejoría en la ventilación espontánea[4].

Ventilación mandatoria intermitente sincronizada (SIMV): el ventilador asiste en forma sincronizada un número fijo de ciclos por minuto seleccionados por el usuario. Si la frecuencia respiratoria del paciente es superior a la programada, se agregan respiraciones espontáneas a las cuales se les administra sólo PEEP lo que demanda un mayor trabajo respiratorio el cual puede disminuirse parcialmente si se adiciona PS, es decir, un porcentaje de la PIM en cada respiración espontánea.

Ventilación asistida/controlada (A/C): en esta modalidad ventilatoria todos los esfuerzos inspiratorios del paciente son asistidos por el ventilador y si el paciente no los tiene, el ventilador garantiza un número de respiraciones programadas por el usuario.

Presión soporte (PS): en esta modalidad ventilatoria se asisten todas las respiraciones espontáneas del paciente en un porcentaje que debe ser determinado por el clínico. Se recomienda utilizarla combinada con otra modalidad ventilatoria (de elección SIMV) en RNPT, ya que el paciente debe presentar un mínimo de respiraciones espontáneas para mantener su CRF, sino tenderá al colapso.

Los modos tradicionales de VM con presión limitada se fundamentan en el presunto beneficio de controlar directamente la presión inspiratoria máxima (PIM) disminuyendo el barotrauma. La principal desventaja, radica en el volumen corriente variable que resulta de cambios en la distensibilidad pulmonar pudiendo entregar volúmenes excesivos al mejorar la compliance o volúmenes subóptimos en caso de que la compliance disminuya[66].

El conocimiento actual muestra que el volumen, más que la presión, es el determinante crítico de la lesión pulmonar inducida por el ventilador por lo que la ventilación por objetivo de volumen es el modo recomendado en la actualidad[66-68]. Ensayos clínicos indican una disminución de la PIM y la presión media de las vías respiratorias (MAP) al comparar volumen con los modos de presión convencionales en recién nacidos de muy bajo peso al nacer con SDR[69].

Controlar en forma efectiva el volumen entregado a RN de muy bajo peso al nacer y lograr la reducción de la presión en tiempo real a medida que mejora la distensibilidad pulmonar da como resultado menos fugas de aire, tiempo de ventilación, y por ende menor incidencia de DBP[70]. Además, facilita el destete precoz y en forma más fisiológica[71]. La evidencia documenta que la hipocapnia está asociada con hemorragia y lesión cerebral neonatal[72,73], la utilización de ventilación con objetivo de volumen puede reducirla incluso en los RN más pequeños[74].

La ventilación por objetivo de volumen neonatal no deja de ser una ventilación controlada por presión, pero con un volumen a alcanzar y mantener. Según el equipo utilizado puede tener diferentes nombres, pero en todos los casos, los servocontroles

del ventilador mantienen la PIM dentro de los límites preestablecidos por el usuario, para alcanzar el VT objetivo fijado[72]. De esta manera, el ventilador compensa automáticamente los cambios en la mecánica pulmonar y fluctuaciones en el esfuerzo respiratorio espontáneo para mantener el VT configurado.

La presión de trabajo disminuye automáticamente a medida que la distensibilidad pulmonar y el esfuerzo respiratorio espontáneo mejoran[75].

Los estudios sugieren un VT inicial entre 4- 6 ml/kg con una PIM máxima a un nivel seguro, alrededor de 25 a 30 cmH2O, con ajustes en los volúmenes corrientes iniciales según el criterio del trabajo respiratorio y la evaluación de los gases en sangre[76].

La ventilación gentil (VT de 4-5 ml/kg) con el objetivo de proteger el pulmón y la rápida extubación a VNI deben ser los objetivos primordiales en nuestros pacientes. Los RNPT < a 28 semanas requieren un VT cercano 5,5-6 ml/kg por presentar proporcionalmente mayor espacio muerto[76].

La hipercapnia permisiva potencialmente permite reducir los volúmenes corrientes y facilitar la extubación, aunque no hay evidencia de que disminuya la DBP. El objetivo óptimo de CO2 aún está por determinarse. Sin embargo, la opinión consensuada es tolerar grados modestos de hipercarbia siempre que el pH sea aceptable (pH > 7.25 y CO2 entre 45-55 mmHg)[4].

Ventilación de Alta Frecuencia Oscilatoria (VAFO) y Óxido Nítrico Inhalado (ONi):

La VAFO es una estrategia de ventilación que facilita el intercambio de gases al suministrar volúmenes de gas muy pequeños a velocidades rápidas a un pulmón óptimamente inflado, utilizando una presión de distensión continua (MAP). La determinación clínica de la presión de distensión óptima implica encontrar la presión a la que se deteriora la oxigenación durante una reducción gradual desde la insuflación pulmonar total y apuntar a 1-2 cmH2O por encima de esto, teniendo en cuenta que a medida que mejora la distensibilidad, el pulmón puede sobredistenderse si no se reduce la presión establecida[77,78]. Controlar el volumen en VAFO reduce la variabilidad de

CO2[79] y permite una ventilación eficaz con volúmenes corrientes muy pequeños, lo que puede proteger los pulmones en el SDR.

Un metanálisis que compara VAFO con ventilación convencional muestra una reducción modesta de la DBP; sin embargo, hay escasez de datos de ensayos contemporáneos que comparen VAFO con objetivo de volumen[79].

Los estudios publicados a la fecha no son concluyentes para demostrar superioridad al usar VAFO en el tratamiento inicial del SR, por ende, debe utilizarse como terapia de rescate en los pacientes con dificultad respiratoria grave y fracaso en ARM convencional, RNPT que presenten SDR que requiera MAP mayor a 12 o escapes de aire. Los datos disponibles de los ensayos se limitan a generalizaciones sobre el uso seguro y eficaz de la VAFO. En concreto, la revisión sistemática de estos ensayos destaca la importancia de un reclutamiento pulmonar adecuado durante el tratamiento de las enfermedades pulmonares caracterizadas por atelectasia[80].

La mayoría recomiendan el reclutamiento utilizando cambios graduales de 2 cmH_2O en la MAP, basándose en observaciones del SDR agudo. Menos de 2 minutos son suficientes para estabilizar el volumen pulmonar en prematuros con SDR agudo, pero se requieren al menos 5-10 minutos en prematuros mayores con enfermedad más heterogénea. El mayor tiempo en prematuros más maduros refleja las diferentes patologías pulmonares, la mecánica de la pared torácica y los mayores cambios de volumen[80] .

El ONi es una terapia comprobada para la insuficiencia respiratoria hipoxémica en bebés a término con hipertensión pulmonar. Aunque no hay un efecto significativo de ONi sobre la mortalidad o la DBP en RNPT < 34 semanas de edad gestacional, en un pequeño grupo de bebés prematuros, con antecedentes de oligohidramnios, asfixia al nacer e hipertensión pulmonar constatada, el tratamiento breve de ONi puede resultar en una rápida mejoría en la oxigenación, permitiendo que los ajustes del ventilador sean reducidos a niveles más seguros[4].

Destete: Una vez mejorada la función respiratoria y con esfuerzo respiratorio espontáneo se debe comenzar a planificar el destete a VNI[81]. Retrasar la extubación no mejora las posibilidades de éxito[82]. Algunos lactantes requieren un período muy corto de ventilación, en particular aquellos con SDR después del tratamiento con surfactante, y se debe alentar la extubación temprana, incluso en lo más pequeños que alcanzan niveles bajos de ventilación.

No hay a la fecha predictores exactos de una extubación exitosa. La misma debería plantearse a partir de que la MAP alcance unos 7-8 cm de H20 con ventilación convencional u 8-9 cm H2O en VAFO. Si bien no hay estudios que comparan valores de CPAP con resultados a largo plazo, extubar a una presión CPAP relativamente más alta de 7 a 9 cm H2O o VNI podrían mejorar las posibilidades de éxito[82].

RECOMENDACIONES

1. *El ingreso a ventilación mecánica debe usarse en bebés con SDR cuando otros métodos de soporte respiratorio han fallado (A1). La duración de la VM debe minimizarse (B2).*
2. *Se recomienda ventilación con objetivo de volumen ya que disminuye la presencia de fugas aéreas, episodios de hipocapnia y duración de la ventilación mecánica con la consiguiente reducción de incidencia y severidad de DBP y muerte. Además, facilita el destete de la ventilación mecánica de manera más fisiológica (A1)*
3. *VAFO se considera una medida de rescate en el SDR y de protección pulmonar (A1)*
4. *Se debe programar la extubación precoz a un modo no invasivo para disminuir la injuria pulmonar inducida por ventilación invasiva (B1)*
5. *Extubar a una presión CPAP relativamente más alta de 7 a 8 cm H2O o VNI podrían mejorar las posibilidades de éxito. (B2)*
6. *Durante el destete de la VM es razonable tolerar un valor de hipercapnia siempre que se mantenga el pH por encima de 7.25 (B2)*

COADYUDANTES DEL SOPORTE VENTILATORIO

Cafeína

La apnea de la prematuridad (AP) es común en neonatología, y está relacionada con la inmadurez del centro respiratorio en RNPT, con una incidencia inversamente proporcional a la edad gestacional[83]. Los episodios de apnea en el prematuro podrían ser perjudiciales para el neurodesarrollo a largo plazo[84,85], sin embargo, es difícil determinar si estos resultados adversos son consecuencia de las apneas o de la propia inmadurez al nacer[86].

Las metilxantinas, como la cafeína, se utilizan para tratar y prevenir la AP ya que estimulan el centro respiratorio[87] y aumentan la actividad diafragmática[88]. La cafeína es preferida por su absorción confiable, dosificación diaria y amplios márgenes terapéuticos, no necesitando controles de dosaje plasmático en dosis habituales[89].

El estudio más grande acerca de la eficacia y el perfil de seguridad de la cafeína, el CAP trial (Caffeine therapy for apnea of prematurity), demostró una reducción en la incidencia de DBP[90] así como también mejores resultados en el neurodesarrollo en el seguimiento a largo plazo[91]. El CAP reclutó prematuros entre 500-1250 gramos, considerados candidatos a recibir tratamiento con cafeína en los primeros 10 días de vida para prevenir o tratar apneas, o para facilitar la extubación. Se utilizaron dosis de carga de 20 mg/kg, y de mantenimiento de 5 mg/kg/día, pudiendo aumentarse hasta 10 mg/kg/días si las apneas persistían. Si bien dosis más altas de cafeína podrían mejorar los efectos respiratorios, con dosis de carga de 80 mg/kg se han observado mayores efectos adversos como convulsiones[92] o hemorragia cerebelar[93].

En términos generales, la cafeína debería indicarse para la prevención o tratamiento de la AP o para facilitar la extubación[94]. El momento de inicio, así como el de suspensión son variables, y dependen tanto de la edad gestacional como de la evolución clínica del paciente[95,96].

Si bien hay clara evidencia de que la cafeína reduce la incidencia de AP, aún hay cuestiones sin resolver con respecto a las indicaciones, el momento de inicio y de suspensión, y la dosis óptima para lograr los efectos terapéuticos deseados minimizando los efectos adversos[96,97].

RECOMENDACIONES

1. *Se sugiere el uso de citrato de cafeína en dosis de 20 mg/kg para la carga y de 5-10mg/kg para el mantenimiento, para facilitar el destete de la VM (A1).*
2. *Se puede considerar el inicio temprano del tratamiento con citrato de cafeína en RNPT con alto riesgo de ingresar en VM, como aquellos que requieran VNI o presenten apneas (C1).*

Corticoides posnatales

La DBP sigue siendo una causa significativa de mortalidad en RNPT, así como de problemas respiratorios, a corto y largo plazo, y del neurodesarrollo[98,99]. Los corticoides posnatales podrían reducir el riesgo o la gravedad de la DBP debido a sus potentes efectos antiinflamatorios. No obstante, su uso se ve limitado por posibles efectos adversos[100].

El uso de dosis bajas de hidrocortisona (1 mg/kg/día) durante las primeras dos semanas de vida podría disminuir la incidencia de DBP sin afectar el desarrollo neurológico[4,101,102]. Sin embargo, existe la posibilidad de aumentar el riesgo de hemorragia intraventricular y perforación intestinal al interactuar con los niveles elevados de cortisol endógeno si estos no son controlados[103].

El tratamiento con dosis bajas de Dexametasona (<0.2 mg/kg/día) iniciado después de los 7 días de vida en prematuros que aún requieren asistencia respiratoria mecánica, ha demostrado el mejor equilibrio entre beneficios y efectos adversos, al disminuir el riesgo

de DBP y mortalidad[5], sin evidenciar un aumento significativo en el riesgo de parálisis cerebral a largo plazo[104,105].

El uso de corticoides inhalatorios podría ser una alternativa a los corticoides sistémicos, al tener menos efectos adversos[106]. A pesar de que se ha observado una disminución en la incidencia de DBP con el uso de budesonide inhalatorio desde el nacimiento, el estudio más grande sobre el mismo mostró un aumento inexplicado en la mortalidad en el grupo que recibió tratamiento en comparación con el grupo control[107].

RECOMENDACIONES

1. *Se recomienda considerar un breve curso de Dexametasona a bajas dosis para facilitar el destete de la VM en pacientes que continúan con este soporte luego de 1-2 semanas (A2).*

ECOGRAFÍA PULMONAR EN EL SDR

En los últimos 15 años la ecografía pulmonar (EP) se ha incorporado como herramienta de diagnóstico y seguimiento de la patología pulmonar neonatal ya que permite obtener una imagen rápida, sin radiación y costo-efectiva. La misma permite reconocer fácil y rápidamente los distintos patrones de aireación pulmonar normal y patológico utilizando un transductor lineal de alta frecuencia. El deslizamiento pleural (en inglés “lung sliding”) representa el movimiento entre las pleuras con los movimientos respiratorios y su ausencia es patológica. Las líneas A, horizontales y equidistantes entre sí, representan la reflexión del haz de ultrasonido sobre la pleura y están presentes en el pulmón normalmente aireado. Las líneas B, perpendiculares a la pleura, hiperecoicas, que borran las líneas A y aparentan “colas de cometas”, se deben a la presencia del líquido en el intersticio (y el espacio alveolar si se vuelven confluentes). Las consolidaciones son las atelectasias o neumonías que dan la imagen del “pulmón hepatizado”. Según la presencia de los signos descritos la aireación pulmonar se clasifica en 4 tipos: tipo 0 (pulmón aireado) líneas A exclusivas con deslizamiento pleural, tipo 1 presenta < 3 líneas B separadas por > 1 espacio intercostal, el tipo 2 o “pulmón blanco” caracterizado por líneas B coalescentes o compactas sin consolidaciones y el tipo 3 evidencia consolidaciones[108]. La puntuación del score de aireación surgió de la modificación de un índice propuesto para pacientes adultos[109], para lo cual cada hemitórax se divide en 3 áreas: anterior superior e inferior y lateral. A cada área se le otorga un puntaje de 0-3 según los tipos descritos previamente (total 0-18). El score abarcó signos típicos de taquipnea transitoria del RN (TTRN) (doble punto pulmonar) y SDR[110,111] y se describieron así la totalidad del espectro posible: aireación normal, patrón intersticial (tipo 1), patrón alveolar (tipo 2) y las consolidaciones (tipo 3). El déficit de surfactante se manifiesta como una patología pulmonar aguda restrictiva con hipoxemia que se caracteriza ecográficamente por un patrón alveolar (tipo 2) homogéneo en ambos

campos pulmonares, atelectasias subpleurales que evidencian la pérdida de volumen pulmonar y la línea pleural engrosada e irregular como consecuencia de las últimas[112]. En la actualidad, la correlación de los patrones ecográficos con la necesidad de surfactante y el tiempo de la administración de surfactante pulmonar en el manejo del SDR son materia de estudio. Brat et al. publicaron un estudio con el objetivo de evaluar la precisión diagnóstica del score ecográfico neonatal adaptado en el SDR, su correlación con la oxigenación y la necesidad de surfactante pulmonar. Incluyeron 130 RN a término y pretérmino con diagnóstico de SDR. El score de aireación pulmonar mostró mejor precisión diagnóstica para la necesidad de administrar surfactante en los RN < 34 semanas de edad gestacional (área bajo la curva = 0.93; IC 95 % 0.86-0.99) que en > 34 semanas (área bajo la curva = 0.71; IC 95 % 0.54-0,90)[113]. Un estudio de mejora de calidad acerca del uso de EP, CPAP y el tiempo de la administración de surfactante en RNPT < 32 semanas. Según las guías del Euro Consortium actualizadas en < 32 semanas se recomienda el uso de surfactante pulmonar con requerimiento de CPAP con PEEP > 6 cmH2O y Fio2 > 30-40 % y en este estudio sumaron un score de aireación de EP > 8 para definir la administración[114]. Utilizaron dicho punto de corte según un estudio De Martino et al[115] y definieron como objetivo primario el incremento en el número total de pacientes en recibir surfactante en las primeras 3 horas de vida. La proporción aumentó desde un 71 % a 90 % (p<0.0001). La FIO2 máxima alcanzada antes de la administración de surfactante fue significativamente menor en el período de utilización de la EP (0.33 [0.26-0.5]), que en el período previo (0.4 [0.4-0.55]; P = .005). En otro estudio realizado en RNPT < 34 semanas, el score de aireación pulmonar predijo de manera precisa el fracaso del tratamiento del CPAP con una mediana de la población de 30 semanas (IC 27-32) y peso 1290 gramos (IC 975-1720) mostrando un área bajo la curva de la curva ROC de 0.8 (IC 95 % 0.673-0.935), p=0.001[116].

Una revisión sistemática y meta-análisis publicado en 2020 mostró que el score ecográfico de aireación pulmonar neonatal puede ser utilizado de forma precisa para

identificar aquellos pacientes (preferentemente prematuros < 34 semanas ya que mostró mayor sensibilidad) con SDR y requerimiento de soporte no invasivo con CPAP que necesitan ventilación mecánica y administración de surfactante[117]. En esta revisión que incluyó 6 estudios, los < 34 semanas con un score de aireación > 5-6 presentaron más riesgo de necesitar tratamiento con surfactante o ventilación mecánica en comparación con aquellos con score <5-6 (RR = 7.51; IC del 95 % 4.16 a 13.58; dos estudios; participantes=189; p<0,00001; I2=0 %). La sensibilidad y la especificidad combinadas fueron del 88 % (IC 95 % 80-93) y del 82 % (IC 95 % 74-89), respectivamente.

El ULTRASURF TRIAL, publicado en el año 2020, es un estudio aleatorizado no ciego en RNPT < 32 semanas con SDR en el que se evaluó el tiempo en la administración de surfactante según el score de aireación pulmonar y el requerimiento de Fio2. El grupo de pacientes en quienes se utilizó la EP, recibió surfactante antes (1 h de vida vs. 6 h, p < 0.001), con menor FiO2 (25 % vs. 30 %, p = 0.016) y menor CO2 (48 vs. 54, p = 0.011). Después del tratamiento con surfactante, los recién nacidos del grupo de EP presentaron una mayor SpO2 (p = 0.001) y relación SpO2/Fio2 (p= 0,012)[118].

A diferencia de la radiografía de tórax (RX), en la EP no se evidencian cambios sustanciales luego de la administración de surfactante y esto se debe intrínsecamente a sus propiedades, ya que en la EP se evalúa la interfaz líquido/aire y en la RX detectamos aireación y volumen pulmonar[119]. La severidad del SDR y la respuesta al surfactante es multifactorial, dependiendo de la edad gestacional, proceso inflamatorio y catabolismo pulmonar del surfactante, la ventilación mecánica, el tipo y la dosis del surfactante administrado[112].

El uso de la EP podría mejorar el tiempo de la administración de surfactante, mejorando así la calidad de la atención respiratoria sin contar aún con literatura que evidencia una disminución en la DBP. Entre las limitaciones del método, no es factible detectar sobredistensión pulmonar y atrapamiento aéreo por lo cual no reemplaza a la radiografía de tórax, sino que es complementaria. Asimismo, como se describe en el “SAFE

protocol"[112], la EP debe ser interpretada en conjunto con los gases en sangre y la radiografía en el contexto clínico del SDR del RNPT, permite abordar otras patologías respiratorias agudas (síndrome de aspiración de líquido meconial, neumonía connatal) y complicaciones relacionadas a la enfermedad de base o al tratamiento (por ejemplo, neumotórax o derrame pleural paraneumónico).

FUNCIÓN DEL KINESIÓLOGO EN CUIDADOS RESPIRATORIOS NEONATALES

Los kinesiólogos/fisioterapeutas/terapistas físicos especializados, que ejercen su actividad profesional en cuidados respiratorios neonatales son responsables de monitorear cuidadosamente el estado respiratorio de los bebés para proporcionar, ajustar y mantener los diversos soportes ventilatorios que se utilizan en la UCIN[120], también son responsables de la evaluación y prevención del estado funcional del paciente neonato y de las intervenciones: fisioterapia respiratoria y/o motora[121].

Trabajan en forma multidisciplinario en el control y aplicación de gases medicinales, ventilación mecánica invasiva y no invasiva, protocolos de destete y extubación y aplicación de surfactante, entre otros[122]. Se desempeñan en estrecha colaboración con médicos y enfermeras para brindar atención segura y de calidad a pacientes neonatales[123].

Las funciones del kinesiólogo especialista en cuidados respiratorios neonatales pueden variar según su entorno laboral[124]. Sin embargo, existen algunas tareas comunes que suelen realizar los fisioterapeutas /kinesiólogos respiratorios, que incluye:

1. Evaluación de pacientes para detectar condiciones pulmonares patológicas
2. Administración de medicamentos por vía aérea artificial: aerosol terapia y surfactante
3. Administración y monitoreo de gases medicinales: oxigenoterapia y ONi[124]
4. Administración de fisioterapia torácica y cuidados para el neurodesarrollo
5. Prevención infecciones asociadas a los cuidados: neumonía asociada al ventilador
6. Asistencia a la intubación endotraqueal en el manejo de la vía aérea
    - Selección de la interface
    - Administración de presión positiva intermitente con neopuff/bolsa máscara
    - Aspiración de la vía aérea
    - Fijación y verificación de la correcta posición del TET

7. Identificar necesidades e intervenir para proporcionar la mejor y más segura forma de administrar soporte ventilatorio[124]
   - Conocer los diferentes modos ventilatorios invasivos y no invasivos
   - Evaluar la oxigenación, ventilación y mecánica respiratoria, ajustar la configuración del ventilador
   - Reconocer y evaluar los gráficos del respirador e intervenir en forma oportuna
   - Conocer los riesgos y las lesiones inducidas por la aplicación de presión positiva
   - Conocer las herramientas de monitoreo del soporte ventilatorio
   - Evaluar la evolución del paciente y documentar los resultados

8. Monitorear, interpretar e informar cambios en los signos vitales[125]
   - Ritmo cardiaco y frecuencia respiratoria
   - Saturación de oxígeno pre y post ductal/capnografía
   - Presión arterial
   - Sonidos respiratorios
9. Responder a las alarmas del ventilador[125]
   - Una alarma de ventilador es una alerta diseñada para informar cuando algo está sucediendo con el paciente.
   - Durante el manejo de la ventilación mecánica, los terapeutas respiratorios deben saber cómo responder a cada uno de los diferentes tipos de alarmas del ventilador
10. Gestionar
    - Equipos de asistencia ventilatoria mecánica invasiva, no invasiva y de alto flujo.
    - Circuito del ventilador y humidificación
11. Identificar cuando el paciente está en condiciones de ser extubado[122]
    - Realizar una prueba de ventilación espontánea
    - Realizar la extubación

- Identificar los pacientes en riesgo de falla de extubación
- Selección de la adecuada asistencia no invasiva post extubación: CPAP, VNI, CAFO

La mirada del kinesiólogo/TF especialista en cuidados respiratorios neonatales, puesta en el monitoreo del soporte ventilatorio y la rápida intervención previenen la incidencia de enfermedades adquiridas en la etapa neonatal, mejora los resultados y disminuye los costos.

AFILIACION DE LOS REVISORES: Servicio de Neonatología Hospital J.P. Garrahan (PB), Servicio de Neonatología Hospital Italiano de Buenos Aires (GM), Servicio de Neonatología Hospital Universitario Austral (GM), Unidad de Neonatología Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (DS)

Tabla 1 Representación de la calidad de la evidencia y fuerza de recomendaciones

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
Alta Calidad	**A**
Moderada Calidad	**B**
Baja Calidad	**C**
Muy Baja Calidad	**D**
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	
Fuerte Recomendación	**1**
Débil Recomendación	**2**

GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Chinese J Evidence-Based Med*. 2009;9(1):8-11.

Tabla 2 Rango de saturación preductal del recién nacido

OBJETIVOS DE SATURACIÓN PREDUCTAL DEL RECIÉN NACIDO	
1 minuto	**60 – 65 %**
2 minutos	**65 - 70 %**
3 minutos	**70 - 75 %**
4 minutos	**75 – 80 %**
5 minutos	**80 – 85 %**
10 minutos	**85 – 95 %**

Manual de Reanimación Cardiopulmonar Neonatal. 3rd ed. Argentina 2022. Área de Trabajo de Reanimación Neonatal – Comité de Estudios Fetoneonatales (CEFEN).

Referencias

1. Bell EF, Hintz SR, Hansen NI, Bann CM, Wyckoff MH, Demauro SB, et al. Mortality, In-Hospital Morbidity, Care Practices, and 2-Year Outcomes for Extremely Preterm Infants in the US, 2013-2018. *Jama.* 2022;327(3):248–63.
2. Toso A, Ferreira CV, Herrera T, Villarroel L, Brusadin M, Masoli D, et al. Mortalidad en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en la Red Neonatal NEOCOSUR: causalidad y temporalidad. *Arch Argent Pediatr.* 2022;120(5):296–303.
3. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Natalidad y mortalidad infantil 2019. Minist Salud. 2021;6:1-20.
4. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, Hallman M, Klebermass-Schrehof K, Ozek E, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. *Neonatology*. 2023;120(1):3-23.
5. Raimondi F, Migliaro F, Corsini I, Meneghin F, Dolce P, Pierri L, et al. Lung ultrasound score progress in neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 2021;147(4).
6. Raimondi F, Migliaro F, Corsini I, Meneghin F, Pierri L, Salomè S, et al. Neonatal Lung Ultrasound and Surfactant Administration: A Pragmatic, Multicenter Study. *Chest.* 2021;160(6):2178–86.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Chinese J Evidence-Based Med*. 2009;9(1):8–11.
8. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: Clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cir Esp.* 2014;92(2):82–8.

9. Di Marco I, Asprea I, et al. Recomendaciones para la prevención, diagnóstico y tratamiento de amenaza de parto pretérmino, atención del parto pretérmino espontáneo y rotura prematura de membranas. Dirección de Maternidad e Infancia. Ministerio de Salud de la Nación. 2015.
10. Consenso Prevención Parto Prematuro. SOGIBA 2018: Dr Leonardo Mezzabotta EXPERTOS: Dres Juan Pablo Comas, César Meller, Paula Micone, Sandra Susacasa y Roberto Votta.
11. EPPPIC Group. Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomized controlled trials. *Lancet.* 2021;397(10280):1183-94.
12. Norman JE. Progesterone and preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;150(1):24-30.
13. Alda E, Apás Perez de Nucci A, Corimayo L, Mariani G, Otaño L, Sebastiani M. Recomendaciones para el manejo del embarazo y el recién nacido en los límites de la viabilidad. Edición 2014. Dirección Nacional de Maternidad e Infancia, Ministerio de Salud de la Nación.
14. American College of Obstetricians and Gynecologists. Use of Antenatal Corticosteroids at 22 Weeks of Gestation. 2021. Disponible en: https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2021/09/use-of-antenatal-corticosteroids-at-22-weeks-of-gestation.
15. Susacasa S. (coord), Betular A, Meller C, Messina A, Zlatskes, R. Consenso SOGIBA 2017: Rotura prematura de Membranas en el embarazo de pretérmino (RPMp). Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires.
16. Vento M, Cheung PY, Aguar M. The First Golden Minutes of the Extremely-Low-Gestational-Age Neonate: A Gentle Approach. *Neonatology.* 2009;95:286-98.

17. Escrig-Fernández R, Zeballos-Sarrato G, Gormaz-Moreno M, Avila-Alvarez A, Toledo-Parreño JD, Vento M. The Respiratory Management of the Extreme Preterm in the Delivery Room. *Children*. 2023;10:35.

18. Fogarty M, Osborn DA, Askie L, Seidler AL, Hunter K, Lui K, et al. Delayed Versus Early Umbilical Cord Clamping for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Obstetr Gynecol*. 2017. doi: 10.1016/j.ajog.2017.10.231.

19. Robledo KP, Tarnow-Mordi WO, Rieger I, Suresh P, Martin A, Yeung C, et al. Effects of delayed versus immediate umbilical cord clamping in reducing death or major disability at 2 years corrected age among very preterm infants (APTS): a multicentre, randomized clinical trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(3):150–7.

20. Rabe H, Gyte GML, Diaz-Rosello JL, Duley L. Effect of timing of umbilical cord clamping and other other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;9:CD003248.

21. Lara-Cantón I, Solaz A, Parra-Llorca A, García-Robles A, Millán I, Torres-Cuevas I, et al. Oxygen Supplementation During Preterm Stabilization and the Relevance of the First 5 min After Birth. *Front Pediatr*. 2020;8-12.

22. Sotiropoulos JX, Vento M, Saugstad OD, Oei JL. The quest for optimum oxygenation during newborn delivery room resuscitation: Is it the baby or is it us? *Semin Perinatol*. 2022;46:151622.

23. Saugstad OD, Kapadia V, Oei JL. Oxygen in the First Minutes of Life in Very Preterm Infants. *Neonatology.* 2021;118(2):218-24.

24. Área de Trabajo de Reanimación Neonatal – Comité de Estudios Fetoneonatales (CEFEN). Manual de Reanimación Cardiopulmonar Neonatal. 3ra ed. Argentina: Arch Argent Pediatr; 2022

25. Dawson JA, Kamlin CO, Vento M, Wong C, Cole TJ, Donath SM, et al. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics.* 2010;125(125):e1340–7.

26. Dekker J, Hooper SB, Martherus T, Cramer SJE, van Geloven N, Arjan B. Repetitive versus standard tactile stimulation of preterm infants at birth – A randomized controlled trial. *Resuscitation.* 2018;127:37–43.

27. Wyckoff MH, Wyllie J, Aziz K, de Almeida MF, Fabres J, Fawke J, et al. Neonatal Life Support: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Circulation*. 2020;142:S185–221.

28. Kirpalani H, Ratcliffe SJ, Keszler M, Davis PG, Foglia EE, Te Pas A, et al. Effect of sustained inflations vs intermittent positive pressure ventilation on bronchopulmonary dysplasia or death among extremely preterm infants: the SAIL randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321(12):1165–75

29. Tribolet S, Hennuy N, Rigo V. Ventilation devices for neonatal resuscitation at birth: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation.* 2023;183:109681.

30. Abiramalatha T, Ramaswamy V, Thanigainathan S, Bandyopadhyay T, Roehr CC, Pullattayil AK. Delivery room interventions to reduce hypothermia soon after birth in preterm and low birth weight infants: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2021;175(9):e210775.

31. McCall EM, Alderdice F, Halliday HL, Vohra S, Johnston L. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2(2):CD004210.

32. Davis P, Henderson-Smart D. Nasal continuous positive airway pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2:CD000143.

33. Davis P, Morley C, Owen L. Non-invasive respiratory support of preterm neonates with respiratory distress: Continuous positive airway pressure and nasal intermittent positive pressure ventilation. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2009;14:14–20.

34. Soll RF. Prophylactic synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; 2:CD001079.

35. 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.

36. Morley C, Davis P, Doyle L, Brion L, Hascoet J, Carlin J. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med*. 2008; 358:700-8.

37. Finer N, Carlo W, Walsh M, Rich W, Gantz M, Laptook A, et al. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2010;362:1970-9.

38. 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.

39. Schmölzer GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung PY. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5980.

40. Fischer H, Bührer C. Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2013;132(5):e1351.

41. Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;6:CD001243.

42. Zubizarreta J, Lorch S, Marshall G, D´Apremont I, et al. Effect of prophylactic CPAP in very low birth weight infants in South America. *Journal of Perinatology*. 2016;1-6.

43. De Paoli AG, Davis PG, Faber B, Morley CJ. Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;3:CD002977.

44. McCarthy LK, Twomey AR, Molloy EJ, Murphy JF, O'Donnell CP. A randomized trial of nasal prong or face mask for respiratory support for preterm newborns. *Pediatrics.* 2013;132:e389–95.

45. Kieran EA, Twomey AR, Molloy EJ, Murphy JF, O'Donnell CP. Randomized trial of prongs or mask for nasal continuous positive airway pressure in preterm infants. *Pediatrics.* 2012;130:e1170–6.

46. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:CD003212.

47. Kirpalani H, Millar D, Lemyre B, Yoder BA, Chiu A, Roberts RS. A trial comparing noninvasive ventilation strategies in preterm infants. NIPPV Study Group. *N Engl J Med*. 2013;369(7):611-20.

48. Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CPF, De Paoli AG, Manley BJ. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2: CD006405.

49. Solana C. Surfactante: a veinticinco años de su implementación. Programa de Actualización en Neonatología (PRONEO). 2016; Ciclo XVI (4):36-61.

50. Ng EH, Shah V. Guidelines for surfactant replacement therapy in neonates. *Paediatr Child Health*. 2021;26(1):35-49.

51. Banerjee S, Fernández R, Fox GF, et al. Surfactant replacement therapy for respiratory distress syndrome in preterm infants: United Kingdom national consensus. *Pediatr Res*. 2019;86:12–4.

52. Donn S, Sinha S. Manual de asistencia respiratoria en Neonatología. 4ta ed. Ed. Journal. 2019. pág. 446.

53. Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación, Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Cuidados respiratorios 1a ed. Ministerio de Salud de la Nación 2019; 60-62.

54. Lavizzari A, Veneroni C. Biochemical and Lung Function Test Accuracy for Predicting the Need for Surfactant Therapy in Preterm Infants: A Systematic Review. *Neonatology.* 2023; 120:275–286.

55. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102(1): F17-F23.

56. Abdel-Latif ME, Davis PG, Wheeler KI, De Paoli 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.

57. Ingratta B, Espelt MI. Actualización en administración de surfactante mínimamente invasiva y no invasiva: “nuevos horizontes”. Programa de Actualización en Neonatología (PRONEO) 2023; Ciclo XXIII (2): p33-64.

58. Dargaville PA. Newer strategies for surfactant delivery. En Polin RA, Bancalari E, editors. The newborn lung. Neonatology Questions and Controversies. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier; 2019:221-38.

59. Meritano J, Espelt I, Nieto R, Gómez Bouza G, Vahinger M, Pérez G, et al. Consenso para el manejo inicial del SDR en Recién Nacidos de Muy Bajo Peso 2020. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá*. 2020;3(5): 258-76.

60. Al Harthy T, Miller MR, DaSilva O, Bhattacharya S. Purpose Built Catheters for Minimally Invasive Surfactant Therapy: Experience from a Canadian Tertiary Level Neonatal Intensive Care Unit. Canadian. *J Respir Ther.* 2023; 59:137-144.
61. Vento M, Bohlin J, Herting E, Christoph Roehr CC, Dargaville PA. Surfactant Administration via Thin Catheter: A Practical Guide. *Neonatology*. 2019;116(3):211-26.
62. Tribolet S, Hennuy N, Snyers D, Lefèbvre C, Rigo V. A Systematic Review of analgosedation before LISA. *Neonatology.* 2022;119:137–150.
63. Wright CJ, Glaser K, Speer C, Hartel C, Roehr C. Noninvasive Ventilation and Exogenous Surfactant in Times of Ever Decreasing Gestational Age: How Do We Make the Most of These Tools?. *J Pediatr*. 2022;247: 39-146.
64. Fehlmanna E, Tapia J, Bancalari A, Ceriani Cernadas J. y Grupo Colaborativo Neocosur. Impacto del síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento: estudio multicéntrico sudamericano. *Arch Argent Pediatr.* 2010; 108 (5): 393-400.
65. Brener Dik P, Niño Gualdron Y, Cribioli C, Mariani G. Displasia broncopulmonar: incidencia y factores de riesgo. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(5):476-482.
66. Specialist neonatal respiratory care for babies born preterm NICE guideline Published: April 2019 Disponible en: https:// www.nice.org.uk/guidance/NG124
67. Keszler M. Volume-targeted ventilation. *Early Hum Dev*. 2006;82(12):811-8.
68. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137:1159–1164.
69. Clark RH, Slutsky AS, Gertsmann DR. Lung protective strategies of ventilation in the neonate: what are they? *Pediatrics*. 2000;105:112–4.

70. Peng WS, Zhu HW, Shi H, et al. Volume-targeted ventilation is more suitable than pressure-limited ventilation for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99: F158–65.

71. Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10:CD003666.

72. Lan WC, Bhutani V. Core concepts: neonatal tidal volume: physiologic, techno-logic, and clinical considerations. *NeoReviews.* 2011;12 (11): e652–60.

73. Keszler M. Clinical guidelines for the use of volume guarantee: practice guidelines for the bedside*. Clin Perinatol*. 2007;34(1):116e1–4.

74. Razak A. Guaranteeing the Volume Guarantee Ventilation. *Indian Pediatr.* 2015;52(5):444.

75. Keszler M, Abubakar K. Volume guarantee: stability of tidal volume and incidence of hypocarbia. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38(3):240-5.

76. Keszler M, Nassabeh-Montazami S, Abubakar K. Evolution of tidal volume requirement during the first 3 weeks of life in infants <800 g ventilated with Volume Guarantee. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009 ;94(4):F279-82.

77. Martinón-Torres F, Ibarra de la Rosa I, Fernández Sanmartín M, García Menor E, Marinón Sánchez JM; Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos. Ventilación mecánica en pediatría (III). Retirada de la ventilación, complicaciones y otros tipos de ventilación. Ventilación de alta frecuencia. *An Pediatr (Barc).* 2003;59(2):172-80.

78. Castillo Salinas F, et al. Recomendaciones para la asistencia respiratoria en el recién nacido (IV). Ventilación de alta frecuencia, ex-utero intrapartum treatment (EXIT), oxigenador de membrana extracorpórea. (ECMO). *An Pediatr (Barc).* 2017.

79. Cools F, Oringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;3: CD000104.

80. Hibberd J, Leontini J, Scott T, Pillow JJ, Miedema M, Rimensberger PC, Tingay DG. Neonatal high-frequency oscillatory ventilation: where are we now? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2024;109(5):467-474.

81. Danan C, Durrmeyer X, Brochard L, Decobert F, Benani M, Dassieu G. A randomized trial of delayed extubation for the reduction of reintubation in extremely preterm infants. *Pediatr Pulmonol.* 2008 Feb;43(2):117-24.

82. Buzzella B, Claure N, D'Ugard C, Bancalari E. A randomized controlled trial of two nasal continuous positive airway pressure levels after extubation in preterm infants. *J Pediatr*. 2014;164(1):46-51.

83. Henderson-Smart DJ. The effect of gestational age on the incidence and duration of recurrent apnoea in newborn babies. *Aust Paediatr J.* 1981;17(4):273–6.

84. Pillekamp F, Hermann C, Keller T, von Gontard A, Kribs A, Roth B. Factors influencing apnea and bradycardia of prematurity - implications for neurodevelopment. *Neonatology*. 2007;91(3):155–61.

85. Janvier A, Khairy M, Kokkotis A, Cormier C, Messmer D, Barrington KJ. Apnea is associated with neurodevelopmental impairment in very low birth weight infants. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2004;24(12):763–8.

86. Eichenwald EC, NEWBORN CONFAND, Watterberg KL, Aucott S, Benitz WE, Cummings JJ, et al. Apnea of Prematurity. *Pediatrics.* 2016;137(1):e20153757.

87. Aranda J V, Turmen T, Davis J, Trippenbach T, Grondin D, Zinman R, et al. Effect of caffeine on control of breathing in infantile apnea. *J Pediatr.* 1983;103(6):975–8.

88. Kraaijenga J V, Hutten GJ, de Jongh FH, van Kaam AH. The Effect of Caffeine on Diaphragmatic Activity and Tidal Volume in Preterm Infants. *J Pediatr.* 2015;167(1):70–5.

89. Aranda J V, Beharry KD. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and metabolism of caffeine in newborns. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020;25(6):101183.

90. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. *N Engl J Med.* 2006;354(20):2112–21.

91. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med.* 2007;357(19):1893–902.

92. Vesoulis ZA, McPherson C, Neil JJ, Mathur AM, Inder TE. Early High-Dose Caffeine Increases Seizure Burden in Extremely Preterm Neonates: A Preliminary Study. *J Caffeine Res.* 2016;6(3):101–7.

93. McPherson C, Neil JJ, Tjoeng TH, Pineda R, Inder TE. A pilot randomized trial of high-dose caffeine therapy in preterm infants. *Pediatr Res.* 2015;78(2):198–204.

94. Jobe AH. Caffeine: A lung drug for all very low birth weight preterm infants? *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(10):1241–3.

95. Schmidt B. Caffeine for Apnea of Prematurity: Too Much or Too Little of a Good Thing. *J Pediatr*. 2023;259:113488.

96. Chavez L, Bancalari E. Caffeine: Some of the Evidence behind Its Use and Abuse in the Preterm Infant. *Neonatology.* 2022;119(4):428–32.

97. Gentle SJ, Travers CP, Carlo WA. Caffeine controversies. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30(2):177–81.

98. Lemyre B, Dunn M, Thebaud B. Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Paediatr Child Health.* 2020;25(5):322–6.

99. Htun ZT, Schulz E V, Desai RK, Marasch JL, McPherson CC, Mastrandrea LD, et al. Postnatal steroid management in preterm infants with evolving bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* 2021;41(8):1783–96.

100. Filippone M, Nardo D, Bonadies L, Salvadori S, Baraldi E. Update on Postnatal Corticosteroids to Prevent or Treat Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Perinatol.* 2019;36(212): S58–62.

101. Watterberg KL, Papile LA, Adamkin DH, Baley JE, Bhutani VK, Carlo WA, et al. Policy statement - Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2010;126(4):800–8.

102. Shaffer ML, Baud O, Lacaze-Masmonteil T, Peltoniemi OM, Bonsante F, Watterberg KL. Effect of Prophylaxis for Early Adrenal Insufficiency Using Low-Dose Hydrocortisone in Very Preterm Infants: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Pediatr.* 2019; 207:136-142.e5.

103. Renolleau C, Toumazi A, Bourmaud A, Benoist JF, Chevenne D, Mohamed D, et al. Association between Baseline Cortisol Serum Concentrations and the Effect of Prophylactic Hydrocortisone in Extremely Preterm Infants. *J Pediatr.* 2021;234:65-70.e3.

104. Doyle LW, Davis PG, Morley CJ, McPhee A, Carlin JB, Kaimakamis M, et al. Low-dose dexamethasone facilitates extubation among chronically ventilator-dependent infants: A multicenter, international, randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2006;117(1):75–83.

105. Doyle LW, Cheong JL, Hay S, Manley BJ, Halliday HL. Late (≥ 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;11:CD001145.

106. Shah SS, Ohlsson A, Halliday HL, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of bronchopulmonary dysplasia in ventilated very low birth weight preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(10).

107. Bassler D, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau P-H, Plavka R, Carnielli V, et al. Long-Term Effects of Inhaled Budesonide for Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med.* 2018;378(2):148–57.

108. Fernández Jonusas S, Cribioli C, De Gregorio A, et al. Principios básicos de ecografía pulmonar en neonatología. *Arch Argent Pediatr*. 2022;120(6):e246-54.

109. Via G, Storti E, Gulati G, et al. Lung ultrasound in the ICU: from diagnostic instrument to respiratory monitoring tool. *Minerva Anestesiol.* 2012;78(11):1282-96

110. Copetti R, Cattarossi L. The “double lung point”: an ultrasound sign diagnostic of transient tachypnea of the newborn. *Neonatology.* 2007;91(3):203-209.

111. Copetti R, Cattarossi L, Macagno F, et al. Lung ultrasound in respiratory distress syndrome: a useful tool for early diagnosis. *Neonatology.* 2008;94(1):52-59.

112. Raimondi F, Yousef N, Migliaro F, et al. Point-of-care lung ultrasound in neonatology: classification into descriptive and functional applications. *Pediatr Res*. 2018:1–8.

113. Brat R, Yousef N, Klifa R, Reynaud S, Shankar Aguilera S, De Luca D. Lung Ultrasonography Score to Evaluate Oxygenation and Surfactant Need in Neonates Treated with Continuous Positive Airway Pressure. *JAMA Pediatr*. 2015;169(8): e151797.

114. Raschetti R, Yousef N, Vigo G, et al. Echography-Guided Surfactant Therapy to Improve Timeliness of Surfactant Replacement: A Quality Improvement Project. *J Pediatr.* 2019;212:137-43.

115. De Martino L, Yousef N, Ben-Ammar R, et al. Lung ultrasound score predicts surfactant need in extremely preterm neonates*. Pediatrics.* 2018: e20180463.

116. Gonca G, Nilgun K, Guner K, The Role of Lung Ultrasound as an Early Diagnostic Tool for Need of Surfactant Therapy in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome. *Am J Perinatol.* 2021;38:1547–1556.

117. Razak A, Faden M. Neonatal lung ultrasonography to evaluate need for surfactant or mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;105: F164–F171.
118. Rodríguez-Fanjul J, Jordan I, Balaguer M, et al. Early surfactant replacement guided by lung ultrasound in preterm newborns with RDS: the ULTRASURF randomized controlled trial. *Eur J Pediatr.* 2020;179:1913–20.
119. Cattarossi L, et al. Surfactant administration for neonatal respiratory distress does not improve lung interstitial fluid clearance: echographic and experimental evidence. *J Perinat Med.* 2010;38:557–63.
120. Dawes GN. Gee "Respiratory therapists in the NICU". *Respir Ther*. 1980;10(2):38-40.
121. Maziero Barbosa V. "Teamwork in the Neonatal Intensive Care Unit". *Phys Occup Ther Pediatr*. 2013;33(1):5-26.
122. Johnston, CI Brazilian guidelines for respiratory physiotherapy in pediatric and neonatal intensive care units. *Rev Bras TerIntensiva.* 2012; 24(2):119-129
123. Landry J. "What is a Respiratory Therapist?. "(2024) Updated: Dec 8, 2023 Respiratory therapy zone-e
124. Position Statement Respiratory Care Scope of Practice. American Association for Respiratory Care (www.AARC.org)
125. Kacmarek R. "Mechanical Ventilation Competencies of the Respiratory Therapist in 2015 and Beyond" *Respir Care*. 2013;58(6):1087-96.