



SURFACTANTE INTRAAMNIÓTICO EN MUJERES EN RIESGO DE PARTO PREMATURO PARA LA PREVENCIÓN DE LA DIFICULTAD RESPIRATORIA EN RECIÉN NACIDOS

Mohamed E Abdel-Latif, David A Osborn, Daniel Challis

Esta revisión debería citarse como: Mohamed E Abdel-Latif, David A Osborn, Daniel Challis. Surfactante intraamniótico en mujeres en riesgo de parto prematuro para la prevención de la dificultad respiratoria en recién nacidos (Revisión Cochrane traducida). En: *Biblioteca Cochrane Plus* 2010 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2010 Issue 1 Art no. CD007916. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

RESUMEN

Antecedentes

El surfactante administrado precozmente reduce la mortalidad y las complicaciones pulmonares de los recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria. Sin embargo, las estrategias actuales de administración del surfactante requieren intubación endotraqueal con o sin ventilación mecánica continua. La displasia broncopulmonar y la enfermedad pulmonar crónica (EPC) se asocian con la ventilación mecánica, y potencialmente con efectos durante toda la vida. Los métodos no invasivos de administración del surfactante, incluida la vía intraamniótica, pueden evitar la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica, y potencialmente previenen el desarrollo de la EPC.

Objetivos

Determinar si la instilación intraamniótica del surfactante en las mujeres en riesgo de parto prematuro, comparado con placebo o con ningún tratamiento o la instilación traqueal de surfactante después del parto, reduce la morbilidad o la mortalidad, o ambos, en los recién nacidos prematuros. Si la instilación intraamniótica es efectiva, en el análisis de subgrupos determinar el efecto de 1) la edad gestacional; 2) el tipo de surfactante; 3) dosis; 4) el momento de administración; 5) la indicación; y 6) el embarazo múltiple.

Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas en el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Embarazo y Parto (Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register) (agosto de 2009), en MEDLINE (1950 a agosto de 2009), búsquedas manuales en las Proceedings of Pediatric Academic Societies (American Pediatric Society, Society for Pediatric Research y European Society for Pediatric Research) de 1990 a 2009 en la Pediatric Research Journal and Abstracts online y en los Proceedings of Perinatal Society de Australia y Nueva Zelanda (PSANZ) (1996 a 2009). También se buscó en el Science Citation Index (Web of Science) (agosto de 2009) y se comprobaron las listas de referencias de los estudios identificados. Se estableció contacto con Abbott Laboratories, Inc para estudios no publicados.

Criterios de selección

Ensayos controlados aleatorios, con asignación al azar de grupos o cuasialeatorios, publicados, no publicados y en curso, de la instilación intraamniótica de surfactante en mujeres en riesgo de parto prematuro, comparado con placebo o con ningún tratamiento o la instilación traqueal de surfactante después del parto.

Obtención y análisis de los datos

Tres autores de la revisión evaluaron de forma independiente la elegibilidad y la calidad de los estudios.

Resultados principales

No se encontraron ensayos que cumplieran con los criterios de inclusión de esta revisión.

Conclusiones de los autores

No se identificaron ensayos aleatorios que evaluaran el efecto de la instilación intraamniótica de surfactante en las mujeres en riesgo de parto prematuro. Las pruebas provenientes de los estudios en animales y de los estudios observacionales en seres humanos sugieren que la administración de surfactante intraamniótico es potencialmente segura, factible y efectiva. Se necesitan ensayos bien diseñados de la instilación intraamniótica del surfactante en las mujeres en riesgo de parto prematuro.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Surfactante intraamniótico en mujeres en riesgo de parto prematuro para la prevención de la dificultad respiratoria en recién nacidos

Actualmente no existen pruebas provenientes de ensayos controlados aleatorios para guiar el uso de la instilación intraamniótica de surfactante en las mujeres en riesgo de parto prematuro.

El síndrome de dificultad respiratoria causado por una deficiencia del detergente pulmonar natural (surfactante) ocurre principalmente en neonatos nacidos antes de término (gestación de 37 semanas). El tratamiento habitual incluye la instilación de surfactante artificial directamente en la vía respiratoria del neonato seguida de ventilación mecánica. Sin embargo, este proceso puede causar lesión de los pulmones, que puede afectar, a largo plazo, la salud del recién nacido. Una estrategia alternativa potencial es inyectar el surfactante en el líquido amniótico en el entorno del feto, cerca de la boca y de los orificios nasales, antes del nacimiento. Estudios preliminares en animales y humanos indican que el surfactante ingresa a los pulmones del feto debido a los esfuerzos respiratorios fetales. Esta estrategia tiene la posibilidad de reducir la necesidad de asistencia respiratoria del lactante después del nacimiento, así como el daño pulmonar causado por la ventilación mecánica. Esta revisión no encontró ensayos controlados aleatorios de instilación intraamniótica de surfactante en mujeres en riesgo de parto prematuro. En vista de los resultados alentadores de los estudios en animales y en estudios preliminares en humanos, es necesario realizar estudios de alta calidad de la instilación intraamniótica del surfactante en mujeres en riesgo de parto prematuro.

ANTECEDENTES

Descripción de la condición

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) se produce por una deficiencia del surfactante pulmonar, es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en los recién nacidos muy prematuros. Las estrategias para prevenir y tratar el SDR pueden incluir la administración de uno o varios ciclos de corticosteroides antes del parto (Crowther 2007; Roberts 2006); la profilaxis o reemplazo selectivo del surfactante a través de un tubo endotraqueal (Soll 2001; Soll 2002; Soll 2009; Stevens 2007); la ventilación mecánica oscilatoria o convencional (Bhuta 1998; Greenough 2002; McCallion 2005) y la presión de apertura continua (PAC) (Ho 2002; Morley 2008). Sin embargo, a pesar de los beneficios de estas estrategias, muchos neonatos progresan hacia el desarrollo de displasia broncopulmonar (DBP), que resulta en enfermedad pulmonar crónica (EPC).

La lesión de los pulmones mediada por la ventilación tiene una función central en la patogenia de la EPC (Jobe 2001). Se ha mostrado que la intubación endotraqueal y la ventilación con presión positiva (VPP) del pulmón inmaduro, deficiente en surfactante, es dañina y puede exacerbar el desarrollo de la DBP (Björklund 1997; Jobe 2000; Van Marter 2000). Tan poco como seis respiraciones pueden lesionar el pulmón y neutralizar el efecto del reemplazo de surfactante en el cordero inmaduro (Björklund 1997; Grossmann 1986) y la ventilación durante seis horas es suficiente para causar lesión epitelial de las vías respiratorias marcada en las ovejas muy prematuras y cerca del término (Fleckonoe 2008).

Descripción de la intervención

La estrategia principal usada para evitar la intubación endotraqueal y la VPP en los recién nacidos prematuros, y por lo tanto reducir potencialmente la EPC, es la aplicación de la PAC inmediatamente después del nacimiento (Ho 2002; Morley 2008). Estudios recientes indican que la PAC puede reducir la EPC comparada con la intubación electiva, el surfactante y la VPP (Aly 2001; Deklerk 2001). De igual manera, las revisiones de los ensayos de la ventilación con presión positiva intermitente nasal (VPPIN) encontraron ensayos que informaron una disminución de la tasa de fracaso de la extubación (Davis 2001) y de la frecuencia de apnea (Lemyre 2002), con algunas pruebas de que la VPPIN puede dar lugar a una reducción de la EPC comparado con la ventilación convencional en curso (Bhandari 2007; Davis 2009). Aunque las estrategias con PAC y VPPIN evitan la intubación endotraqueal y la VPP, excluyen la administración de surfactante, que es un tratamiento estándar comprobado del SDR (Gortner 1998; Seger 2009; Soll 1998a; Soll 1998b; Soll 1999; Soll 2001a; Soll 2001b; Soll 2002; Soll 2009; Stevens 2007). Además, la PAC y la VPPIN administradas precozmente pueden fracasar en un 25% a un 50% de los recién nacidos prematuros (Kugelman 2007; Morley 2008; Reininger 2005).

Los métodos no invasivos de administración de surfactante tienen la posibilidad de reducir la necesidad de intubación y de la administración de surfactante endotraqueal. Las estrategias potenciales incluyen:

1. instilación intraamniótica (Cosmi 1996a; Cosmi 1996b; Cosmi 1996c; Cosmi 1997; Lisawa 2003; Petrikovsky 1995; Zhang 2002);
2. instilación faríngea (Kattwinkel 2004);
3.)surfactante en la vía respiratoria a través de máscara laríngea (Trevisanuto 2005);
4. administración vía un catéter endotraqueal delgado sin VPPIN (Kribs 2007);
5. administración nebulizada de surfactante en los recién nacidos que respiran espontáneamente (Jorch 1997).

Esta revisión se centrará en la instilación intraamniótica del surfactante. El surfactante se instila por vía intraamniótica en las mujeres embarazadas en riesgo de parto prematuro. Habitualmente, este procedimiento incluye la instilación del surfactante a través de una aguja de amniocentesis percutánea orientada con ultrasonido (Cosmi 1996a; Cosmi 1996b; Cosmi 1996c; Cosmi 1997; Zhang 2002) o por vía vaginal a través de un fibroscopio bajo control visual endoscópico (Petrikovsky 1995). La instilación se dirige generalmente hacia la boca y los orificios nasales del feto, para que se distribuya uniformemente dentro del compartimiento líquido pulmonar fetal. Puede administrarse aminofilina a la madre antes de la instilación de surfactante para estimular los movimientos respiratorios fetales (Cosmi 1996a).

En las series descritas por Petrikovsky el procedimiento duró de 11 a 16 minutos, y los neonatos nacieron por vía vaginal o por cesárea después de 12 a 180 minutos (Petrikovsky 1995). En las series descritas por Cosmi, la mayoría de las mujeres dieron a luz por cesárea 60 a 150 minutos después de la administración del surfactante (Cosmi 1996a; Cosmi 1996b; Cosmi 1996c; Cosmi 1997).

De qué manera podría funcionar la intervención

Se espera que con la instilación del surfactante por inyección directa en el líquido amniótico cerca de la boca y los orificios nasales del feto la respiración fetal lo distribuya uniformemente en el compartimiento pulmonar fetal. El objetivo es lograr concentraciones suficientes de surfactante para prevenir el SDR y evitar la intubación endotraqueal. Esta estrategia de administración del surfactante, conjuntamente con la administración de esteroides prenatales y la PAC, puede ofrecer una sinergia potencial para tratar el SDR y evitar la intubación endotraqueal y la VPP, y reducir la lesión pulmonar que puede causar la EPC.

Estudios en animales indican que la instilación intraamniótica del surfactante puede ser tan efectiva en la prevención del SDR como la administración intratraqueal después del parto (Galan 1992; Galan 1993). La base fisiológica de este método se ha demostrado en estudios del movimiento respiratorio fetal en animales y en humanos (Duenhoelter 1974; Kalache 1997; Pollack 2003). Se ha informado un flujo tidal de 1,3 a 5 ml de líquido intratraqueal durante cada ciclo respiratorio en fetos humanos de 28 a 38 semanas de gestación (Kalache 1997). Se ha mostrado la captación de surfactante intraamniótico marcado con un trazador radioactivo por los pulmones de cobayos y conejos (7%) (Galan 1992; Hallman 1997; Illia 2004). La estimulación de la respiración fetal aumenta la captura por los pulmones (Illia 2004). Los informes preliminares han demostrado que la instilación intraamniótica del surfactante es segura, posible y potencialmente efectiva (Cosmi 1996a; Cosmi 1996b; Cosmi 1996c; Cosmi 1997; Lisawa 2003; Petrikovsky 1995; Zhang 2002). Los riesgos potenciales de la intervención incluyen complicaciones traumáticas para el feto y la madre; desprendimiento prematuro de la placenta; nacimiento de mortinatos; hemorragia antes del parto y corioamnionitis.

Por qué es importante realizar esta revisión

A pesar de los adelantos significativos en los cuidados intensivos neonatales, la EPC neonatal todavía ocurre en un 40% de neonatos nacidos a las 24 semanas de gestación y en 5% de los nacidos a las 31 semanas (Bolisetty 2006). La EPC se asocia con dificultades

respiratorias crónicas (Doyle 2006; Kilbride 2003); hospitalización prolongada y recurrente (Chye 1995; Furman 1996); aumento de la incidencia de discapacidad del desarrollo neurológico; parálisis cerebral (Hughes 1999; Majnemer 2000; Singer 1997; Skidmore 1990) y resultados cognitivos deficientes (Hughes 1999; O'Shea 1996; Singer 1997). La EPC tiene una repercusión importante sobre la vida cotidiana de las familias, que persiste más allá del período neonatal (Korhonen 1999).

Se necesitan estudios para evaluar la efectividad de las estrategias alternativas para prevenir la EPC, incluida la instilación de surfactante intraamniótico en las mujeres en riesgo de parto prematuro, para reducir la morbilidad y la mortalidad de los recién nacidos prematuros en riesgo de SDR.

OBJETIVOS

Determinar si la instilación intraamniótica de surfactante en las mujeres en riesgo de parto prematuro, comparado con placebo o ningún tratamiento o la instilación de surfactante intratraqueal después del parto, reduce la morbilidad o la mortalidad, o ambos, en los recién nacidos prematuros. Si la instilación intraamniótica es efectiva, determinar si los siguientes factores afectan la eficacia:

1. la edad gestacional en el momento de la administración de surfactante intraamniótico;
2. el tipo de surfactante instilado;
3. la dosis del surfactante administrado intraamniótico;
4. el momento de la administración del surfactante intraamniótico con respecto al parto;
5. la indicación para la administración de surfactante intraamniótico (la razón por la que se consideró a la mujer en riesgo de parto prematuro a la entrada al ensayo);
6. el embarazo múltiple.

MÉTODOS

Criterios para la valoración de los estudios para esta revisión

Tipos de estudios

Se consideraron elegibles para esta revisión todos los ensayos controlados aleatorios, con asignación de grupos o cuasialeatorios, publicados, no publicados y en curso.

Tipos de participantes

Las mujeres en riesgo de parto prematuro (p.ej. debido a la ruptura de membranas, hemorragia antes del parto, trabajo de parto prematuro, insuficiencia cervical, preeclampsia, restricción del crecimiento o como lo definieron los autores) antes de las 37 semanas de gestación cuando no se ha confirmado la madurez pulmonar fetal.

Tipos de intervenciones

La instilación intraamniótica de cualquier tipo de surfactante antes del parto a cualquier dosis, comparada con placebo o con ningún tratamiento o instilación del surfactante en la traquea después del parto.

Tipos de medida de resultado

Resultados primarios

Se eligieron los resultados primarios más representativos de las medidas clínicamente importantes de efectividad y seguridad, inclusive los resultados graves, para las mujeres y sus neonatos. Estas medidas de resultado incluyen cualquiera de las siguientes:

1. la enfermedad pulmonar crónica (EPC) a las 36 semanas de edad gestacional (EG), definida como la necesidad de asistencia respiratoria u oxígeno a la EG de 36 semanas;
2. la discapacidad del desarrollo nervioso a los 18 meses o más de edad posnatal, definida como anomalía neurológica, que incluye: parálisis cerebral en el examen clínico; retraso del desarrollo más de dos desviaciones estándar por debajo de la media de la población en cualquier prueba estándar del desarrollo; ceguera (agudeza visual menor de 6/60); o sordera (cualquier deficiencia de la capacidad auditiva que requiere amplificación) en cualquier momento después de la edad corregida a término.

Resultados secundarios

Las medidas de resultado secundarias incluyen otras medidas de efectividad, las complicaciones, la satisfacción con la atención y el uso de los servicios de salud por la mujer y sus recién nacidos. Incluyen cualquiera de las siguientes:

A. Recién nacidos

1. la mortalidad antes del alta hospitalaria (mortinatos, muertes neonatales y muertes antes del alta hospitalaria);
2. la necesidad de reanimación neonatal (bolsa y máscara, ventilación con presión positiva, reanimación cardiopulmonar, adrenalina);
3. el síndrome de dificultad respiratoria (SDR) (como lo definieron los autores);
4. necesidad de asistencia respiratoria;
5. el número de recién nacidos que recibieron surfactante después del parto;
6. las dosis de surfactante por recién nacido después del parto;

7. los días con cualquier asistencia respiratoria (ventilación mecánica, presión positiva continua de las vías respiratorias [PPCVR], oxígeno de flujo alto o aire, cánula nasal);
8. días de tratamiento con suplementos de oxígeno;
9. pérdida de aire (enfisema pulmonar intersticial, neumotórax);
10. EPC definida como la necesidad de oxígeno a los 28 días de nacido;
11. necesidad de tratamiento de rescate para la dificultad respiratoria (p.ej. ventilación oscilatoria de alta frecuencia, ventilación de chorro, oxigenación con membranas extracorpóreas, corticosteroides posnatales);
12. necesidad de profilaxis o tratamiento de rescate para la EPC, incluido el uso de diuréticos y corticosteroides después del nacimiento;
13. el peso al nacer y si el recién nacido era pequeño para la edad gestacional (peso al nacer menor del percentil 10), si el parto fue retardado en un brazo del ensayo;
14. Puntuación de Apgar menor a siete a los cinco minutos;
15. acidemia metabólica (pH menor de 7,05 o déficit de base mayor de 12 mmol/l) en la sangre de la arteria del cordón;
16. mortalidad neonatal (menor de 28 días de nacido);
17. hemorragia intraventricular (cualquiera y grave, grado Papile mayor o igual a 3);
18. conducto arterioso permeable sintomático o tratado con inhibidores de la ciclooxigenasa o ligadura quirúrgica;
19. enterocolitis necrosante comprobada (estadio de Bell mayor o igual a 2);
20. retinopatía del prematuro (cualquiera y grave, estadio mayor o igual a 3);
21. infección sistémica, temprana (en las primeras 48 horas de vida) y tardía;
22. apnea tratada con metilxantinas o PPCVR;
23. falta de crecimiento posnatal (p.ej. el peso al alta menor de percentil 10^o);
24. días de hospitalización;
25. los efectos secundarios de la intervención o la analgesia materna administrada para la intervención (p.ej. traumatismo fetal, bradicardia);
26. la interrupción de la intervención debido a los efectos secundarios fetales (p.ej. bradicardia).

B. Mujeres

1. Muerte materna;
2. complicaciones maternas relacionadas con el procedimiento de administración del surfactante o el placebo (como desprendimiento prematuro de la placenta, hemorragia antes del parto, corioamnionitis y sepsis puerperal, como la definieron los autores);
3. el intervalo entre la administración de surfactante intraamniótico y el parto;
4. admisión a la unidad de cuidados intensivos;
5. duración de la hospitalización de la madre;
6. los efectos secundarios de la intervención o de la analgesia materna administrada para la intervención (como náuseas, vómitos, hipertensión, dolor en el sitio de la inyección, magulladura en el sitio de inyección, hematoma en el sitio de la inyección);
7. interrupción de la intervención debido a efectos secundarios maternos;
8. la satisfacción materna o el estrés medidos con una escala validada.

Métodos de búsqueda para la identificación de los estudios

Búsquedas electrónicas

Se contactó con el Coordinador de Búsqueda de Ensayos para búsquedas en el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Embarazo y Parto (Cochrane Pregnancy and Childbirth Group) (agosto 2009).

El Coordinador de Búsqueda de Ensayos (Trials Search Co-ordinator) mantiene el Registro Especializado de Ensayos Controlados del Grupo Cochrane de Embarazo y Parto (Cochrane Pregnancy and Childbirth Group) que contiene ensayos identificados de:

1. búsquedas trimestrales en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL);

2. búsquedas semanales en MEDLINE;
3. búsquedas manuales en 30 revistas y en los resúmenes de los principales congresos;
4. alertas semanales de actualización permanente en otras 44 revistas más alertas mensuales por correo electrónico en BioMed Central.

Los detalles sobre las estrategias de búsqueda en CENTRAL y MEDLINE, la lista de revistas consultadas manualmente y las actas de congresos, así como la lista de revistas revisadas por medio del servicio de información actualizada se pueden encontrar en la sección "Registro Especializado" dentro de la información editorial sobre el [Grupo Cochrane de Embarazo y Parto \(Cochrane Pregnancy and Childbirth Group\)](#).

A los ensayos identificados a través de las actividades de búsqueda descritas anteriormente se les asigna un tema (o temas) de revisión. El Coordinador de Búsqueda de Ensayos (Trials Search Co-ordinator) busca el registro para cada revisión mediante la lista de temas en lugar de usar palabras clave.

Además, se hicieron búsquedas en MEDLINE mediante la estrategia de búsqueda descrita en [Apéndice 1](#).

Búsqueda de otros recursos

Se hicieron búsquedas en las siguientes fuentes:

1. [ClinicalTrials.gov](#) y [Current Controlled Trials](#) para encontrar ensayos en curso;
2. los Proceedings of Pediatric Academic Societies (American Pediatric Society, Society for Pediatric Research y European Society for Pediatric Research) de 1990 a 2009 in Pediatric Research Journal y Abstracts online y los Proceedings of Perinatal Society of Australia and New Zealand (PSANZ) de 1996 a 2009;
3. las listas de referencias de los estudios identificados que examinaron el efecto de la instilación de surfactante intraamniótico; y
4. el Science Citation Index (Web of Science) de citas de autores de referencias fundamentales de estudios observacionales.

Se planeó establecer contacto con el investigador correspondiente para solicitar información sobre cualquier ensayo no publicado identificado. Los estudios no publicados se consideraron elegibles para la revisión si el autor podía confirmar los métodos y los datos. También se planificó establecer contacto con los autores correspondientes de los ECA identificados para solicitar información adicional acerca de sus estudios si tenían los datos adicionales requeridos. Se estableció contacto con las empresas (Abbott Laboratories, Inc) que desarrollaron diferentes tipos de surfactante para conocer posibles estudios con su producto no publicados.

Obtención y análisis de los datos

Se utilizaron los métodos para una revisión sistemática estándar de la Colaboración Cochrane (Cochrane Collaboration), como se describen en el *Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions)* (Higgins 2008).

Selección de los estudios

Dos autores de la revisión (MEA y DO) evaluaron de forma independiente para la inclusión todos los estudios potenciales, identificados como resultado de la estrategia de búsqueda. Cualquier desacuerdo se resolvió mediante discusión.

Extracción y manejo de los datos

Se intentó utilizar los métodos descritos en el protocolo para los ensayos incluidos. Se diseñó un formulario para extraer los datos. sin embargo, no había estudios elegibles. Los métodos a usarse en las actualizaciones posteriores de esta revisión, cuando haya datos, se esbozan en el [Apéndice 2](#).

RESULTADOS

Descripción de los estudios

Ver: [Características de los estudios excluidos](#).

Resultados de la búsqueda

La búsqueda del Registro del Grupo de Embarazo y Parto (Pregnancy and Childbirth Group's Register) encontró el informe de un ensayo para la consideración ([Zhang 2004](#)). La búsqueda adicional no encontró otros ensayos.

Estudios incluidos

No se incluyó ningún estudio.

Estudios excluidos

Se excluyó un estudio de la revisión, porque era un estudio de casos y controles pareado ([Zhang 2004](#)). La asignación al grupo no fue al azar. Se basó en la asequibilidad económica del costo del surfactante intraamniótico.

Riesgo de sesgo en los estudios incluidos

No hay ensayos que cumplan los criterios de inclusión para esta revisión.

Efectos de las intervenciones

No hay ensayos que cumplan los criterios de inclusión para esta revisión.

DISCUSIÓN

Estudios en animales indican que la instilación intraamniótica del surfactante puede ser tan efectiva como la administración intratraqueal después del parto para prevenir el síndrome de dificultad respiratoria (Galan 1992; Galan 1993). La base fisiológica de estos resultados se ha discutido previamente en la sección [Antecedentes](#).

Todos los estudios realizados en humanos identificados (Cosmi 1996a; Cosmi 1996b; Cosmi 1996c; Cosmi 1997; Lisawa 2003; Petrikovsky 1995; Zhang 2002) eran estudios observacionales (casos y controles, informes de casos o series de casos). El estudio más amplio, un estudio de casos y controles pareado de Zhang 2004, incluyó 15 mujeres en riesgo (un embarazo gemelo) que se trataron con Exosurf o Curosurf intraamniótico. En este estudio, el surfactante intraamniótico se asoció con una frecuencia menor de síndrome de dificultad respiratoria, de asistencia respiratoria y de la duración de la hospitalización y no se asoció con complicaciones importantes maternas o neonatales. Las otras series de casos y de informes de casos mostraron resultados similares. Sin embargo, no hay ensayos aleatorios para probar este resultado de una manera concluyente o para refutarlo.

Estos estudios observacionales muestran que la instilación intraamniótica del surfactante en las mujeres en riesgo de parto prematuro es potencialmente segura, factible y efectiva. Se necesitan ensayos controlados aleatorios bien diseñados para evaluar el efecto del surfactante intraamniótico.

Resumen de los resultados principales

No hay ensayos que cumplan los criterios de inclusión para esta revisión.

Compleción y aplicabilidad general de las pruebas

No hay ensayos que cumplan los criterios de inclusión para esta revisión.

Calidad de las pruebas

No hay ensayos que cumplan los criterios de inclusión para esta revisión.

Sesgos potenciales en el proceso de revisión

No hay ensayos que cumplan los criterios de inclusión para esta revisión.

Acuerdos y desacuerdos con otros estudios o revisiones

No se han identificado ensayos en otras revisiones.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Implicaciones para la práctica

No se encontraron ensayos aleatorios que evaluaran el efecto de la instilación intraamniótica del surfactante en las mujeres en riesgo de parto prematuro. El uso del surfactante intraamniótico debe estar limitado a los ensayos controlados aleatorios.

Implicaciones para la investigación

Las pruebas obtenidas en estudios en animales y en estudios observacionales realizados en humanos sugieren que la administración de surfactante intraamniótico es potencialmente segura, factible y efectiva. Se necesitan ensayos bien diseñados de la instilación intraamniótica de surfactante en las mujeres en riesgo de parto prematuro.

AGRADECIMIENTOS

Se dan las gracias a Lynn Hampson, Coordinador de Búsqueda de Ensayos del Grupo Cochrane de Embarazo y Parto (Cochrane Pregnancy and Childbirth Group), por las búsquedas en el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Embarazo y Parto (Cochrane Pregnancy and Childbirth Group). Bolan Song, RN, por traducir Zhang 2002. Sra. Yvonne Paul, bibliotecaria, por su ayuda con el desarrollo de la estrategia de búsqueda adicional para esta revisión (ver [Apéndice 1](#)). Australian Cochrane Neonatal Support Group, University of Sydney, Australia por su tutela y educación.

Como parte del proceso previo a la publicación, esta revisión ha sido comentada por tres pares (un editor y dos evaluadores externos que no forman parte del equipo editorial) y el asesor estadístico del Grupo.

DATOS Y ANÁLISIS

Esta revisión no presenta ningún análisis.

APÉNDICES

Appendix 1. MEDLINE search strategy

MEDLINE (1950 to August 2009) - search carried out by authors:

#1 exp pregnancy
#2 exp infant newborn
#3 exp obstetric labor, premature
#4 exp premature birth
#5 pregnan*.mp OR prematu*.mp OR preterm.mp OR neonat*.mp OR infant*.mp OR newborn.mp
#6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
#7 intraamniotic.mp
#8 intra-amniotic.mp
#9 intrapartum.mp OR antenatal.mp OR prenatal.mp OR ante-natal.mp OR pre-natal.mp

#10 intra-partum.mp
#11 #7 OR #8 OR #9 OR #10
#12 exp pulmonary surfactants
#13 surfactant*.mp OR Beractant.mp OR Poractant.mp OR Curosurf.mp OR Survanta.mp OR Exosurf.mp OR Lucinactant.mp
#14 #12 or #13
#15 #6 AND #11 AND #14

Appendix 2. Methods to be used in subsequent updates of this review

Data extraction and management

We will design a form to extract data. For eligible studies, review authors will extract the data using the agreed form. We will resolve discrepancies through discussion or, if required, we will consult a review arbiter. We will enter data into Review Manager software (RevMan 2008) and check them for accuracy.

When information regarding any of the above is unclear, we will attempt to contact authors of the original reports to provide further details.

Assessment of risk of bias in included studies

All three review authors will independently assess risk of bias for each study using the criteria outlined in the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Higgins 2008). We will resolve any disagreement by discussion or by involving a review arbiter. We plan to assess the following.

(1) Sequence generation (checking for possible selection bias)

We will describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups.

We will assess the methods as:

- adequate (any truly random process, e.g. random number table; computer random number generator);
- inadequate (any non random process, e.g. odd or even date of birth; hospital or clinic record number); or
- unclear.

(2) Allocation concealment (checking for possible selection bias)

We will describe for each included study the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail and determine whether intervention allocation could have been foreseen in advance of, or during recruitment, or changed after assignment.

We will assess the methods as:

- adequate (e.g. telephone or central randomisation; consecutively numbered sealed opaque envelopes);
- inadequate (open random allocation; unsealed or non-opaque envelopes, alternation; date of birth); or
- unclear.

(3) Blinding (checking for possible performance bias)

We will describe for each included study the methods used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. We planned to judge studies to be at low risk of bias if they were blinded, or if we judge that the lack of blinding could not have affected the results. We planned to assess blinding separately for different outcomes or classes of outcomes.

We will assess the methods as:

- adequate, inadequate or unclear for participants;
- adequate, inadequate or unclear for personnel;
- adequate, inadequate or unclear for outcome assessors.

(4) Incomplete outcome data (checking for possible attrition bias through withdrawals, dropouts, protocol deviations)

We will describe for each included study, and for each outcome or class of outcomes, the completeness of data including attrition and exclusions from the analysis. We will state whether attrition and exclusions were reported, the numbers included in the analysis at each stage (compared with the total randomised participants), reasons for attrition or exclusion where reported, and whether missing data were balanced across groups or were related to outcomes. Where sufficient information is reported, or can be supplied by the trial authors, we plan to re-include missing data in the analyses which we undertake. We will assess methods as:

- adequate (less than 20% missing data);
- inadequate;
- unclear.

(5) Selective reporting bias

We will describe for each included study how we investigated the possibility of selective outcome reporting bias and what we found.

We will assess the methods as:

- adequate (where it is clear that all of the study's pre-specified outcomes and all expected outcomes of interest to the review have been reported);
- inadequate (where not all the study's pre-specified outcomes have been reported; one or more reported primary outcomes were not pre-specified; outcomes of interest are reported incompletely and so cannot be used; study fails to include results of a key outcome that would have been expected to have been reported);
- unclear.

(6) Other sources of bias

We will describe for each included study any important concerns we have about other possible sources of bias (e.g. early termination of trial due to data-dependant process, extreme baseline imbalance, etc). We will assess whether each study was free of other problems that could put it at risk of bias. We will assess other sources of bias as:

- yes;
- no;
- unclear.

(7) Overall risk of bias

We will make explicit judgements about whether studies are at high risk of bias, according to the criteria given in the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Higgins 2008). With reference to (1) to (6) above, we will assess the likely magnitude and direction of the bias and whether we consider it is likely to impact on the findings. We will explore the impact of the level of bias through undertaking sensitivity analyses - see Sensitivity analysis.

Measures of treatment effect

We will analyze treatment effects in the individual trials using Review Manager software (RevMan 2008).

Dichotomous data

For dichotomous data, we will present results as risk ratios and risk differences (RD) with 95% confidence intervals (CI). If there is a statistically significant reduction in RD then we will calculate the number needed to treat and associated 95% CI.

Continuous data

For continuous data, we will use the mean difference if outcomes were measured in the same way between trials. We will use the standardised mean difference to combine trials that measure the same outcome, but use different methods.

Unit of analysis issues

The unit of analysis will preferably be the unit of randomization. However, we will report outcomes in multiple pregnancies according to treatment. That is, for monoamniotic multiples we will report the individual outcomes independently. Where diamniotic twins are randomized separately, we will analyze each multiple as randomized and treated. In a diamniotic pregnancy where both sacs are randomized together to the same treatment, we will still use the infant as the unit of analysis. Some studies may have multiple treatment groups; in this case, we will use the relevant data separately in each comparison (intra-amniotic surfactant versus placebo, intra-amniotic surfactant versus no treatment, intra-amniotic surfactant versus post-delivery tracheal surfactant). Where more than one active treatment group is eligible for inclusion in a comparison, we will collapse the groups into a single arm for comparison against the control group.

Cluster-randomised trials

We will include cluster-randomised trials in the analyses along with individually randomised trials. We will analyse them using the methods described in the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Higgins 2008) using an estimate of the intra-cluster correlation co-efficient (ICC) derived from the trial (if possible), or from another source. If ICCs from other sources were used, we will report this and conduct sensitivity analyses to investigate the effect of variation in the ICC. If we identify both cluster-randomised trials and individually-randomised trials, we will synthesise the relevant information. We will consider it reasonable to combine the results from both if there is little heterogeneity between the study designs and the interaction between the effect of intervention and the choice of randomisation unit is considered to be unlikely.

We will also acknowledge heterogeneity in the randomisation unit and perform a separate meta-analysis.

Dealing with missing data

The primary analysis will be an intention to treat analysis reporting only available data (excluding cases where data is missing). For included studies, we will note levels of attrition. We will obtain missing data from the authors when possible. Where data remains missing, we will conduct sensitivity analysis to determine if results are sensitive to assumptions regarding losses, using imputation (both best and worst scenarios) method and last observation carried forward to the final assessment (LOCF) for dichotomous and continuous outcome data respectively.

Assessment of heterogeneity

We planned, had there been trials identified for inclusion, to use the I^2 statistic to measure heterogeneity among the trials in each analysis. Had we identified substantial heterogeneity, we planned to explore it by pre-specified subgroup analysis. We planned to grade the degree of heterogeneity as 0% to 30% (might not be important); 31% to 50% (moderate heterogeneity); 51% to 75% (substantial heterogeneity); 76% to 100% (considerable heterogeneity).

Assessment of reporting biases

We will investigate reporting and publication bias by examining the degree of asymmetry of a funnel plot. Where we suspect reporting bias (see 'Selective reporting bias' above), we will attempt to contact study authors asking them to provide missing outcome data. Where this is not possible, and the missing data are thought to introduce serious bias, we will explore the impact of including such studies in the overall assessment of results by a Sensitivity analysis.

Data synthesis

We will carry out statistical analysis using the Review Manager software (RevMan 2008). We will use fixed-effect inverse variance meta-analysis for combining data where trials examine the same intervention, and the trials population and methods are judged similar. Where we suspect clinical or methodological heterogeneity between studies sufficient to suggest that treatment effects may differ between trials, we will use random-effects meta-analysis. If we identify substantial heterogeneity in a fixed-effect meta-analysis, we will note this and repeat the analysis using a random-effects method. We will assess the possible source(s) of heterogeneity using subgroup and sensitivity analysis.

Subgroup analysis and investigation of heterogeneity

If sufficient data are available, we will explore potential sources of clinical heterogeneity through the following a priori subgroup analyses:

1. gestational age at time of intra-amniotic surfactant administration (less than 28, 28 to 31, 32 to 34 and greater than or equal to 35 completed weeks' gestation);
2. antenatal steroid use (none, less than 24 hours, within last seven days, greater than seven days, multiple courses);
3. type of surfactant instilled (synthetic, natural, recombinant);
4. dose of intra-amniotic surfactant administered;
5. indication for intra-amniotic surfactant administration - reason woman was considered to be at risk for preterm birth at trial entry (e.g. presence or absence of ruptured membranes, antepartum haemorrhage, preterm labour, cervical incompetence, pre-eclampsia, growth restriction);
6. multiple pregnancy (singleton, twin or higher order multiple pregnancy).

For fixed-effect meta-analyses we will conduct planned subgroup analyses classifying whole trials by interaction tests as described by Deeks 2001. For random-effects meta-analyses we will assess differences between subgroups by inspection of the subgroups' confidence intervals; non-overlapping confidence intervals indicate a statistically significant difference in treatment effect between the subgroups.

Sensitivity analysis

We will explore methodological heterogeneity through the use of sensitivity analysis. We will assess studies at low risk of bias as those with adequate sequence generation, allocation concealment, and less than 10% losses with intention-to-treat analysis.

ANTECEDENTES

Primera publicación del protocolo: Número 3, 2009
Primera publicación de la revisión: Número 1, 2010

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Mohamed E Abdel-Latif redactó el primer borrador de la revisión y revisó los borradores posteriores; evaluó la elegibilidad de los estudios, realizó la extracción de datos e introdujo los datos.

David A Osborn evaluó la elegibilidad de los estudios, introdujo los datos, realizó la extracción de los datos, los comprobó, formuló observaciones sobre los borradores de la revisión y supervisó el proyecto completo.

Daniel Challis evaluó la elegibilidad de los estudios y comentó sobre los borradores de la revisión.

DECLARACIONES DE INTERÉS

Ninguna conocida.

DIFERENCIAS ENTRE EL PROTOCOLO Y LA REVISIÓN

None.

INFORMACIÓN DE CONTACTO

Authors: Mohamed E Abdel-Latif², David A Osborn³, Daniel Challis⁴

¹Royal Prince Alfred Hospital, Royal Prince Alfred Newborn Care, Missenden Road, Camperdown, Australia

²The Canberra Hospital, Department of Neonatology, Building 11, Level 3, Yamba Drive, Garran, Australia

³University of Sydney, Discipline Obstetrics, Gynaecology and Neonatology, Central Clinical School, , Sydney, Australia

⁴Royal Hospital for Women, Department of Maternal-Fetal Medicine, Barker Street, Randwick, Australia

REFERENCIAS

(* indica la publicación principal del estudio)

REFERENCIAS DE LOS ESTUDIOS EXCLUIDOS DE ESTA REVISIÓN

Zhang 2004 {published data only}

Zhang JP, Wang YL, Wang YH, Zhang R, Chen H, Su HB. Prophylaxis of neonatal respiratory distress syndrome by intra-amniotic administration of pulmonary surfactant. *Chinese Medical Journal* 2004; **117**(1): 120-4.

REFERENCIAS ADICIONALES

Aly 2001

Aly HZ. Nasal prongs continuous positive airway pressure: a simple yet powerful tool. *Pediatrics* 2001; **108**: 759-61.

Bhandari 2007

Bhandari V, Gavino RG, Nedrelow JH, Pallela P, Salvador A, Ehrenkranz RA, et al. A randomized controlled trial of synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation in RDS. *Journal of Perinatology* 2007; **27**: 697-703.

Bhuta 1998

Bhuta T, Henderson-Smart DJ. Rescue high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 2. [DOI: [10.1002/14651858.CD000438](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000438)]

Björklund 1997

Björklund LJ, Ingimarsson J, Curstedt T, John J, Robertson B, Werner O, et al. Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. *Pediatric Research* 1997; **42**(3): 348-55.

Bolisetty 2006

Bolisetty S, Bajuk B, Abdel-Latif ME, Vincent T, Sutton L, Lui K, et al. Preterm outcome table (POT): a simple tool to aid counseling parents of very preterm infants. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2006; **46**(3): 189-92.

Chye 1995

Chye JK, Gray PH. Rehospitalization and growth of infants with bronchopulmonary dysplasia: a matched control study. *Journal of Paediatrics and Child Health* 1995; **31**: 105-11.

Cosmi 1996a

Cosmi EV, La Torre R, Di Iorio R, Anceschi MM. A novel treatment of fetal lung immaturity [abstract]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1996; **174**(1 Pt 2): 487.

Cosmi 1996b

Cosmi EV, La Torre R, Di Iorio R, Anceschi MM. Surfactant administration to the human fetus in utero: a new approach to prevention of neonatal respiratory distress syndrome (IRDS). *Journal of Perinatal Medicine* 1996; **24**: 191-3.

Cosmi 1996c

Cosmi EV, La Torre R, Di Iorio R. Intraamniotic instillation of surfactant for prevention of neonatal respiratory distress syndrome (IRDS): a preliminary report. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology* 1996; **6**: 3-5.

Cosmi 1997

Cosmi EV, La Torre R, Piazze JJ, Maranghi GL, Lerro N, Bianco D, et al. Intraamniotic surfactant for prevention of neonatal respiratory distress syndrome (IRDS): rationale and personal experience. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1997; **71**: 135-9.

Crowther 2007

Crowther CA, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. [DOI: [10.1002/14651858.CD003935.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003935.pub2)]

Davis 2001

Davis PG, Lemyre B, De Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 3. [DOI: [10.1002/14651858.CD003212](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003212)]

Davis 2009

Davis PG, Morley CJ, Owen LS. 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.

Deeks 2001

Deeks JJ, Altman DG, Bradburn MJ. Statistical methods for examining heterogeneity and combining results from several studies in meta-analysis. In: Egger M, Davey Smith G, Altman DG editor(s). *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context*. London: BMJ Books, 2001.

Deklerk 2001

Deklerk AM, Deklerk RK. Use of continuous positive airway pressure in preterm infants: comments and experience from New Zealand. *Pediatrics* 2001; **108**(3): 761-3.

Doyle 2006

Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Study Group. Respiratory function at age 8-9 years in extremely low birthweight/very preterm children born in Victoria in 1991-1992. *Pediatric Pulmonology* 2006; **41**(6): 570-6.

Duenhoelter 1974

Duenhoelter JH, Pritchard JA. Human fetal respiration. II. Fate of intra-amniotic hyaline and ⁵¹Cr-labeled red cells. *Obstetrics & Gynecology* 1974; **43**(6): 878-83.

Fleckonoe 2008

Fleckonoe SJ, Crossley KJ, Lane MA, Allison BJ, Morley CJ, Hooper SB. The effects of mechanical ventilation on airway epithelium in near term and very preterm sheep. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2008; **44**(1): A42.

Furman 1996

Furman L, Baley J, Borowski-Clark E, Aucott S, Hack M. Hospitalization as a measure of morbidity among very low birth weight infants with chronic lung disease. *Journal of Pediatrics* 1996; **128**(4): 447-52.

Galan 1992

Galan HL, Kuehl TJ. Effect of intra-amniotic administration of Exosurf in preterm rabbit fetuses. *Obstetrics & Gynecology* 1992; **80**: 640-8.

Galan 1993

Galan HL, Cipriani C, Coalson JJ, Bean JD, Collier G, Kuehl TJ. Surfactant replacement therapy in utero for prevention of hyaline membrane disease in the preterm baboon. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993; **169**(4): 817-24.

Gortner 1998

Gortner L, Wauer RR, Hammer H, Stock GJ, Heitmann F, Reiter HL, et al. Early versus late surfactant treatment in preterm infants of 27 to 32 weeks gestational age: a multicenter controlled clinical trial. *Pediatrics* 1998; **102**: 1153-60.

Greenough 2002

Greenough A, Milner AD, Dimitriou G. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1. [DOI: [10.1002/14651858.CD000456.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000456.pub3)]

Grossmann 1986

Grossmann G, Nilsson R, Robertson B. Scanning electron microscopy of epithelial lesions induced by artificial ventilation of the immature neonatal lung: the prophylactic effect of surfactant replacement. *European Journal of Pediatrics* 1986; **145**(5): 361-7.

Hallman 1997

Hallman M, Lappalainen U, Bry K. Clearance of intra-amniotic lung surfactant: uptake and utilization by the fetal rabbit lung. *American Journal of Physiology* 1997; **273**(1 Pt 1): L55-L63.

Higgins 2008

Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.1 [updated September 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008. Available from www.cochrane-handbook.org.

Ho 2002

Ho JJ, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Early versus delayed initiation of continuous distending pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. [DOI: [10.1002/14651858.CD002975](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002975)]

Hughes 1999

Hughes CA, O'Gorman LA, Shyr Y, Schork MA, Bozynski ME, McCormick MC. Cognitive performance at school age of very low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics* 1999; **20**(1): 1-8.

Illia 2004

Illia R, Solana C, Oliveri P, Toblli J, Imaz MU, Häbich D. Evidence of fetal pulmonary aspiration of intra-amniotic administered surfactant in animal experiment. *Journal of Perinatal Medicine* 2004; **32**(4): 354-8.

Jobe 2000

Jobe A, Ikegami M. Lung development and function in preterm infants in the surfactant treatment era. *Annual Review of Physiology* 2000; **62**: 825-46.

Jobe 2001

Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001; **163**: 1723-9.

Jorch 1997

Jorch G, Hartl H, Roth B, Kribs A, Gortner L, Schaible T, et al. Surfactant aerosol treatment of respiratory distress syndrome in spontaneously breathing premature infants. *Pediatric Pulmonology* 1997; **24**(3): 222-4.

Kalache 1997

Kalache KD, Chaoui R, Bollmann R. Doppler assessment of tracheal and nasal fluid flow during fetal breathing movements: preliminary observations. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 1997; **9**(4): 257-61.

Kattwinkel 2004

Kattwinkel J, Robinson M, Bloom B, Delmore P, Ferguson JE. Technique for intrapartum administration of surfactant without requirement for an endotracheal tube. *Journal of Perinatology* 2004; **24**: 360-5.

Kilbride 2003

Kilbride HW, Gelatt MC, Sabath RJ. Pulmonary function and exercise capacity for ELBW survivors in preadolescence: effect of neonatal chronic lung disease. *Journal of Pediatrics* 2003; **143**: 488-93.

Korhonen 1999

Korhonen P, Koivisto AM, Ikonen S, Laippala P, Tammela O. Very low birthweight, bronchopulmonary dysplasia and health in early childhood. *Acta Paediatrica* 1999; **88**: 1385-91.

Kribs 2007

Kribs A, Pillekamp F, Hüsneler C, Vierzig A, Roth B. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age <27 weeks). *Paediatric Anaesthesia* 2007; **17**: 364-9.

Kugelman 2007

Kugelman A, Feferkorn I, Riskin A, Chistyakov I, Kaufman B, Bader D. Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome: a randomized, controlled, prospective study. *Journal of Pediatrics* 2007; **150** (5): 521-6.

Lemyre 2002

Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for apnea of prematurity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1. [DOI: [10.1002/14651858.CD002272](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002272)]

Lisawa 2003

Lisawa J, Pietrasik D, Zwoliński J, Gierowska-Bogusz B, Lewandowski L, Chazan B. Doowodniowe podanie surfaktantu jako profilaktyka zespołu zaburzeń oddychania--doniesienie wstępne [Intramniotic surfactant supply as RDS prevention]. *Medycyna Wieku Rozwojowego* 2003; **7**(3 Suppl 1): 255-60.

Majnemer 2000

Majnemer A, Riley P, Shevell M, Birnbaum R, Greenstone H, Coates AL. Severe bronchopulmonary dysplasia increases risk for later neurological and motor sequelae in preterm survivors. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2000; **42**: 53-60.

McCallion 2005

McCallion N, Davis PG, Morley CJ. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. [DOI: [10.1002/14651858.CD003666.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003666.pub2)]

Morley 2008

Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB, et al. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *New England Journal of Medicine* 2008; **358**: 700-8.

O'Shea 1996

O'Shea TM, Goldstein DJ, deRegnier RA, Sheaffer CI, Roberts DD, Dillard RG. Outcome at 4 to 5 years of age in children recovered from neonatal chronic lung disease. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1996; **38**: 830-9.

Petrikovsky 1995

Petrikovsky BM, Lysikiewicz A, Markin LB, Slomko Z. In utero surfactant administration to preterm human fetuses using endoscopy. *Fetal Diagnosis and Therapy* 1995; **10**: 127-30.

Pollack 2003

Pollack JA, Moise KJ, Tyson WR, Galan HL. The role of fetal breathing motions compared with gasping motions in pulmonary airway uptake of intra-amniotic iron dextran. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003; **189**(4): 958-62.

Reininger 2005

Reininger A, Khalak R, Kendig JW, Ryan RM, Stevens TP, Reubens L, et al. Surfactant administration by transient intubation in infants 29 to 35 weeks' gestation with respiratory distress syndrome decreases the likelihood of later mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *Journal of Perinatology* 2005; **25**(11): 703-8.

RevMan 2008

The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan). 5.0. Copenhagen, The Nordic Cochrane Centre: The Cochrane Collaboration, 2008.

Roberts 2006

Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. [DOI: [10.1002/14651858.CD004454.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub2)]

Seger 2009

Seger N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. [DOI: [10.1002/14651858.CD007836](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007836)]

Singer 1997

Singer L, Yamashita T, Lilien L, Collin M, Baley J. A longitudinal study of developmental outcome of infants with bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight. *Pediatrics* 1997; **100**: 987-93.

Skidmore 1990

Skidmore MD, Rivers A, Hack M. Increased risk of cerebral palsy among very low-birthweight infants with chronic lung disease. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1990; **32**: 325-32.

Soll 1998a

Soll R. Prophylactic synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 2. [DOI: [10.1002/14651858.CD001079](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001079)]

Soll 1998b

Soll RF. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 3. [DOI: [10.1002/14651858.CD001149](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001149)]

Soll 1999

Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 4. [DOI: [10.1002/14651858.CD001456](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001456)]

Soll 2001

Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 2. [DOI: [10.1002/14651858.CD000510](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000510)]

Soll 2001a

Soll R, Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 2. [DOI: [10.1002/14651858.CD000144](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000144)]

Soll 2001b

Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 2. [DOI: [10.1002/14651858.CD000510](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000510)]

Soll 2002

Soll RF. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1. [DOI: [10.1002/14651858.CD000511](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000511)]

Soll 2009

Soll R, Özek E. Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. [DOI: [10.1002/14651858.CD000141.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000141.pub2)]

Stevens 2007

Stevens TP, Blennow M, Myers EW, Soll R. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. [DOI: [10.1002/14651858.CD003063.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003063.pub3)]

Trevisanuto 2005

Trevisanuto D, Grazzina N, Ferrarese P, Micaglio M, Verghese C, Zanardo V. Laryngeal mask airway used as a delivery conduit for the administration of surfactant to preterm infants with respiratory distress syndrome. *Biology of the Neonate* 2005; **87**: 217–20.

Van Marter 2000

Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, Sanocka U, Parad R, Moore M, et al. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain inter-hospital variation in rates of chronic lung disease? The Neonatology Committee for the Developmental Network. *Pediatrics* 2000; **105**: 1194-201.

Zhang 2002

Zhang JP, Wang YL, Liu YL, Mei S. Prevention of neonatal respiratory distress syndrome by intra-amniotic administration of pulmonary surfactant: a case report. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology* 2002; **37**(4): 256.

TABLAS**CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS****Características de los estudios excluidos [ordenados por ID del estudio]**

Study	Reason for exclusion
Zhang 2004	Matched-case control study. Group allocation was not random. Women assigned to groups based on whether they could afford the cost of intra-amniotic surfactant (cases) or not (control). Surfactant administered intra-amniotically through amniocentesis needle under ultrasound guidance in the proximity of fetal nostrils and mouth in 15 pregnant women (16 infants) at mean (SD) gestation of 28.4 (3.4) weeks, with immature amniotic fluid indices of fetal lung maturity, and whose delivery was imminent. Intravenous aminophylline was administered to some mothers after administration of surfactant.

SD: standard deviation