

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL UNIVERSITARIO “DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ”
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA



**“Asistencia respiratoria no invasiva versus invasiva en
recién nacidos pretérmino menores de 1500 gramos en
un hospital de tercer nivel”**

POR

Dra. Itzel Herrera López
Tesisista

Como requisito para obtener el grado de
ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGÍA

Diciembre 2025

Tesista:

Dra. Itzel Herrera López

Director de Tesis:

Dra. med. Adriana Nieto Sanjuanero

Profesor Adscrito de la Especialidad en Neonatología

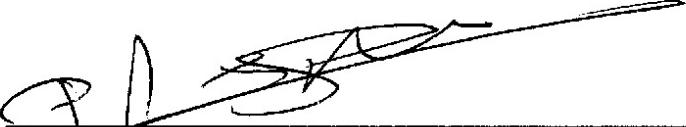
Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”

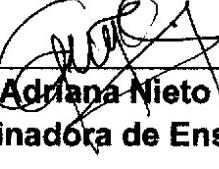
Universidad Autónoma de Nuevo León

**"ASISTENCIA RESPIRATORIA NO INVASIVA VERSUS
INVASIVA EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO MENORES
DE 1500 GRAMOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL"**

APROBACIÓN DE LA TESIS


Dra. med. Adriana Nieto Sanjuanero
Directora de tesis


Dra. med. Bárbara Gabriela Cárdenas del Castillo
Coordinadora de Investigación


Dra. med. Adriana Nieto Sanjuanero
Coordinadora de Enseñanza


Dr. med. Fernando Félix Montes Tapia
Jefe del Departamento de Pediatría


Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Adriana Nieto, directora de esta tesis, por contribuir con sus conocimientos y tiempo dedicado en la elaboración de este proyecto, además de brindarme siempre su confianza y apoyo incondicional. Gracias por trasmítirmel amor y la pasión por esta profesión y a poner siempre primero el bienestar de los recién nacidos. Sin su apoyo, nada de esto sería posible.

A todos mis maestros y personal del servicio, por contribuir con sus enseñanzas en mi formación profesional. Gracias por toda su paciencia, apoyo y motivación para culminar este proyecto.

A mis compañeros residentes, por las horas de reloj compartidas y todos los aprendizajes que me llevo de ellos, en especial a mis compañeros de generación.

A mis pacientes y sus familias, por mostrarme lo que significa la perseverancia y el amor incondicional.

A mi familia, en especial a mis padres y hermana por ser mi soporte incondicional, por no soltarme nunca y ser ese pilar en mi desarrollo profesional, académico y personal.

DEDICATORIAS

A mis padres, a quien les debo todo lo que soy, por su ejemplo de lucha y compromiso que me impulsa a lograr todas mis metas.

A mi hermana Karen, por dejar todo para acompañarme a lograr este sueño, por formar parte fundamental en el desarrollo de este proyecto.

A mis compañeros de residencia y generación, por formar ese bonito equipo, apoyarnos siempre y no dejarnos caer.

A mis amigos y seres queridos que siempre me tienen en sus oraciones y pensamientos, aún en la distancia, siempre los sentí cerca.

A todos los bebés de la UCIN y sus familias, por que no hay ser más fuerte y perseverante que un bebé prematuro, por enseñarme cada día el amor y las ganas de vivir y a valorar los pequeños detalles.

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	9
INTRODUCCIÓN	11
ANTECEDENTES.....	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
JUSTIFICACIÓN.....	20
OBJETIVOS.....	22
MATERIAL Y MÉTODOS	23
RESULTADOS.....	31
DISCUSIÓN	39
CONCLUSIÓN	43
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

RNPT	Recién Nacido Pretérmino
MBPN	Muy bajo peso al nacer
SDR	Síndrome de Dificultad Respiratoria
VMI	Ventilación Mecánica Invasiva
VNI	Ventilación No Invasiva
RN	Recién Nacido
DBP	Displasia Broncopulmonar
HIV	Hemorragia Intraventricular
ECN	Enterocolitis Necrotizante
CPAP	Presión Positiva Continua en la Vía Áerea
IOT	Intubación Orotraqueal
INSURE	Intubación, Surfactante y Extubación
LISA	Administración de Surfactante mínimamente invasivo
NIPPV	Ventilación Nasal Intermitente con Presión Positiva
UCIN	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
SDG	Semanas de Gestación
INper	Instituto Nacional de Perinatología
VNFns	Ventilación Nasofaríngea no sincronizada
LMPV	Leucomalacia Periventricular
ROP	Retinopatía del prematuro
RIQ	Rango Intercuartílico
X ²	Chi cuadrado de Pearson
OR	Odds Ratios

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Tabla 1. Variables de estudio	25
Figura A. Diagrama de población de estudio.....	31
Tabla 2. Características basales de la población de estudio	32
Tabla 3. Comparación de las características basales y de gravedad clínica entre los grupos de VNI y VMI.....	33
Tabla 4. Variables perinatales por modalidad ventilatoria	34
Tabla 5. Desenlaces clínicos por modalidad ventilatoria	35
Tabla 6. Regresión logística binaria ajustada para DBP	37
Tabla 7. Regresión logística binaria ajustada para HIV.....	37
Tabla 8. Regresión logística binaria ajustada para ROP	38

RESUMEN

Introducción: Los recién nacidos pretérmino (RNPT) con peso al nacer < 1500 g presentan una marcada inmadurez pulmonar que los predispone al síndrome de dificultad respiratoria (SDR) y a la necesidad de soporte ventilatorio en las primeras horas de vida. Tradicionalmente, la ventilación mecánica invasiva (VMI) ha sido el estándar terapéutico inicial; sin embargo, su uso se asocia con un mayor riesgo de displasia broncopulmonar (DBP), hemorragia intraventricular (HIV), retinopatía del prematuro (ROP), entre otras. En este contexto, la ventilación no invasiva (VNI) ha surgido como una estrategia orientada a reducir el daño pulmonar y la inestabilidad hemodinámica, con potencial impacto en los desenlaces respiratorios y neurológicos.

Objetivos: Comparar los desenlaces clínicos de la asistencia respiratoria no invasiva frente a la invasiva en recién nacidos pretérmino con peso al nacer < 1500 g atendidos en un hospital de tercer nivel.

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo y analítico realizado mediante revisión de expedientes clínicos de RNPT con peso al nacimiento < 1500 g atendidos en la UCIN del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” entre enero de 2022 y mayo de 2025. La muestra final incluyó 129 pacientes, divididos en dos grupos según la modalidad ventilatoria inicial: VNI (n=55) y VMI (n=74). Se analizaron variables socioeconómicas, perinatales, de asistencia respiratoria y desenlaces clínicos. Se emplearon pruebas no paramétricas para comparaciones bivariadas y modelos de regresión logística binaria para ajustar por factores de confusión.

Consideraciones éticas: El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” (registro PI25-00466) y se condujo conforme a la Declaración de Helsinki y la normativa nacional vigente. Los datos fueron anonimizados y manejados con estricta confidencialidad.

Resultados: La población presentó una mediana de peso al nacer de 1125 g y una edad gestacional de 30 semanas. Los RN del grupo VMI tuvieron menor peso, menor edad gestacional y puntajes de APGAR más bajos, lo que reflejó mayor gravedad clínica inicial. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en la incidencia de DBP ni en la mortalidad ($p= 0.464$, $p=0.205$). La HIV y la ROP fueron más frecuentes en el grupo VMI en el análisis crudo. En los modelos ajustados, la modalidad ventilatoria no se asoció de forma independiente con DBP ni con ROP (ORa 0.507, ORa 0.222). El principal determinante de DBP fue la duración del soporte ventilatorio ($p=0.001$). En contraste, la VNI se asoció con una reducción significativa e independiente del riesgo de HIV (ORa 0.093), incluso tras controlar por edad gestacional, peso al nacer y otras variables perinatales.

Conclusiones: La VNI es una estrategia segura y eficaz en RNPT con peso < 1500 g y se asocia con una reducción significativa del riesgo del HIV. La DBP y la ROP están determinadas principalmente por la inmadurez y la duración del soporte ventilatorio más que por la modalidad respiratoria utilizada. Estos hallazgos apoyan el uso prioritario de la VNI como modalidad inicial y refuerzan la importancia de minimizar la exposición ventilatoria en esta población altamente vulnerable.

INTRODUCCIÓN

El manejo respiratorio de los Recién Nacidos Pretérmino (RNPT) es uno de los grandes retos en la medicina perinatal, sobretodo en aquellos que presentan un peso al nacer menor a 1500 gramos, debido a la gravedad que suelen presentar¹⁻³. Estos neonatos, clasificados como de muy bajo peso al nacer (MBPN), presentan una inmadurez pulmonar significativa que los predispone a desarrollar Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR) así como la necesidad de soporte ventilatorio en las primeras horas de vida, el cual puede ser administrado a través de Ventilación Mecánica Invasiva (VMI) o Ventilación No Invasiva (VNI)^{3,4}.

La inmadurez pulmonar en los RNPT, especialmente en aquellos de MBPN, se caracteriza por una deficiencia estructural y funcional que compromete severamente la capacidad respiratoria^{5,6}. Los pulmones en etapas tempranas del desarrollo presentan un número reducido de sacos alveolares, con paredes engrosadas, una arquitectura alveolar poco definida y una red capilar insuficientemente desarrollada, lo que limita el intercambio gaseoso^{5,7}. La deficiencia de surfactante pulmonar, una sustancia lipoproteica secretada por los neumocitos tipo II, impide la reducción de la tensión superficial alveolar⁸, favoreciendo el colapso pulmonar (atelectasia) y aumentando el esfuerzo respiratorio^{6,9}. Esta situación conduce a disminución de la compliancia pulmonar, incremento de la resistencia de la vía aérea y un patrón respiratorio ineficiente que puede desencadenar hipoxemia, hipercapnia y acidosis respiratoria⁶.

Diversos estudios han documentado el impacto clínico y epidemiológico del SDR y la necesidad de soporte ventilatorio en neonatos de MBPN evidenciando una alta

carga de morbilidad y mortalidad en esta población¹⁰⁻¹³. Se estima que hasta el 80% de los Recién Nacidos (RN) con peso < 1500 g desarrollan SDR, especialmente aquellos con edades < 30 Semanas de Gestación (SDG), debido a la inmadurez estructural y bioquímica del pulmón¹⁰.

La necesidad de VMI se ha asociado con un aumento en la incidencia de Displasia Broncopulmonar (DBP), complicación que afecta entre el 20 y 40% de los RN con MBPN y que condiciona una evolución clínica prolongada, con mayores tasas de hospitalización, dependencia de oxígeno y riesgo de enfermedad pulmonar crónica^{1,13}. Además, el uso prolongado de VMI se relaciona con otras complicaciones relevantes como sepsis neonatal, Hemorragia Intraventricular (HIV), Enterocolitis Necrotizante (ECN), Retinopatía del prematuro (ROP), entre otras alteraciones pulmonares y del desarrollo neurológico^{14,15}.

Por otro lado, la implementación temprana de estrategias de VNI, como el uso de Presión Positiva Continua en la Vía Aérea (CPAP) nasal en sala de parto, ha demostrado disminuir significativamente la necesidad de Intubación Orotraqueal (IOT), la exposición a oxígeno suplementario y la incidencia de DBP, representando un cambio en el manejo del prematuro con SDR⁴.

Históricamente, el enfoque terapéutico inicial consistía en la IOT y VMI; sin embargo, esta estrategia ha demostrado estar asociada a complicaciones como la DBP^{16,17}, barotrauma^{14,15}, volutrauma¹⁵ y una mayor incidencia de infecciones asociadas a los cuidados de la salud^{14,18}. Múltiples estudios han evidenciado que esta intervención inicialmente efectiva, pero agresiva, conlleva un alto riesgo de daño pulmonar

inducido por el ventilador, lo que contribuye al desarrollo de DBP y otras complicaciones sistémicas^{23,24}.

Esta realidad impulsó un cambio hacia enfoques orientados en preservar la integridad pulmonar, reducir la exposición a oxígeno suplementario y presiones elevadas. De esta manera surgieron algunas estrategias como: el uso temprano de CPAP nasal en sala de parto, técnicas menos invasivas para administración de surfactante como INSURE (intubación, surfactante y extubación rápida a CPAP) o el método LISA (administración de surfactante mínimamente invasivo)^{25–27}; además de otras modalidades de VNI como la Ventilación Nasal Intermitente con Presión Positiva (NIPPV)²⁰.

Estos métodos, en conjunto con el uso racional del surfactante exógeno, han demostrado reducir significativamente la necesidad de VMI y sus secuelas¹⁶. En la actualidad, la tendencia en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) se orienta hacia una ventilación personalizada, protectora y escalonada, donde se favorece la VNI como primera línea y se reserva la VMI para casos refractarios o de mayor gravedad clínica^{25,27}.

Aunque al momento no existe un consenso internacional único para determinar el momento exacto de intubación en RNPT, diversos estudios²⁸ y encuestas²⁹ han evidenciado que los criterios clínicos utilizados varían entre las UCIN según la experiencia local, recursos disponibles y guías institucionales. Sin embargo, los umbrales frecuentemente aplicados para indicar el inicio de VMI se alinean con las recomendaciones establecidas por las Guías Europeas de Consenso sobre el manejo del SDR²⁵.

La decisión de iniciar o escalar el soporte ventilatorio depende de múltiples variables neonatales y maternas, entre ellas la edad gestacional, estado clínico al nacer, puntuación de Apgar, exposición prenatal a corticoides, presencia de enfermedades maternas (como preeclampsia o infección), vía de nacimiento, uso de surfactante y número de dosis; los cuales a su vez representan factores que pueden modificar el pronóstico y la evolución respiratoria de estos pacientes^{30,31}. Por ello, es esencial analizar no solo los criterios que conducen a la elección de una u otra modalidad ventilatoria, sino también los desenlaces clínicos asociados a cada estrategia.

ANTECEDENTES

Varios ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos han comparado la VNI temprana contra la VMI en prematuros extremos. Morley et al. en el 2008 condujeron un ensayo clínico aleatorizado multinacional, denominado ensayo COIN, en 610 RN de 25 a 28 SDG para probar si iniciar CPAP nasal en la sala de partos reducía la incidencia de muerte o DBP frente a la intubación y ventilación convencional; encontraron que a las 36 SDG no hubo diferencia significativa en la tasa de muerte o DBP entre el grupo CPAP (33.9%) frente al grupo de intubación (38.9%, OR 0.80, p=0.19). Sin embargo, el uso inicial de CPAP permitió evitar la intubación en el 54% de los casos durante los primeros 5 días, redujo a la mitad la necesidad de surfactante exógeno y disminuyó los días totales de ventilación mecánica¹³.

Estos hallazgos fueron respaldados por el ensayo SUPPORT (Neonatal Research Network NICHD), un amplio ensayo clínico aleatorizado factorial realizado en 2010 con 1,316 RNPT de 24 a 27 SDG que comparó CPAP temprano versus intubación + surfactante al nacer³². Similar al ensayo COIN, no hubo diferencia significativa en la incidencia de muerte o DBP a las 36 SDG (47.8% CPAP vs 51.0% intubación; RR 0.95, IC95% 0.85–1.05). Los RN asignados al grupo CPAP tuvieron menor duración de ventilación mecánica (p=0.03) y mayor proporción de supervivientes sin ventilación al día 7 de vida (55.3% vs 48.8%, p=0.01), no se observaron diferencias en otras morbilidades neonatales (ECN, HIV) entre ambos grupos³².

En América Latina, región con recursos limitados y alta incidencia de SDR, se han realizado estudios con el objetivo de buscar estrategias para evitar la VMI desde el nacimiento. En un ensayo controlado, aleatorizado y multicéntrico realizado por

Rojas et al. en el año 2009 en Colombia, compararon dos abordajes en la primera hora de vida: IOT temprana con surfactante seguida de extubación a CPAP vs CPAP nasal temprano solo (manejo convencional). Se incluyeron 279 RN, de 27 a 31 SDG. Los resultados demostraron un claro beneficio de la intervención; solo 26% de los neonatos del grupo surfactante-CPAP requirieron VMI posterior, comparado con 39% en el grupo CPAP solo (reducción absoluta 13%, p<0.05). Además, la administración profiláctica de surfactante evitó la progresión de la falla respiratoria, reflejándose en menor incidencia de fuga de aire (2 vs 9% en controles) y menor necesidad de dosis de rescate tardías de surfactante (12 vs 26%). Si bien la incidencia de DBP a las 36 SDG fue ligeramente menor en el grupo de intervención (49 vs 59%), esta diferencia no alcanzó significancia estadística con el tamaño muestral disponible. Tampoco hubo diferencias en otros desenlaces mayores como mortalidad neonatal, HIV, entre los grupos³³.

En la misma línea, un ensayo multicéntrico sudamericano de la *Red Neonatal Neocosur* aleatorizó 256 RN de MBPN (800 a 1500 g) en varios países para comparar CPAP + protocolo INSURE selectivo versus manejo convencional con oxígeno suplementario + VMI según requerimientos. Los hallazgos confirmaron que el grupo CPAP/INSURE tuvo una necesidad significativamente menor de VMI (29.8 vs 50.4% en el grupo control; p=0.001) y recibió menos surfactante total (27.5 vs 46.4%; p=0.002). No hubo diferencias en la tasa de muerte, neumotórax, DBP ni otras complicaciones de la prematuridad entre ambos grupos. La conclusión de este estudio latinoamericano fue que iniciar al neonato en CPAP y solo intubar para

administrar surfactante cuando estrictamente es necesario (INSURE temprano) mejora los resultados respiratorios inmediatos sin aumentar la morbilidad³⁴.

En México, la literatura publicada sobre la comparación entre VMI y VNI en prematuros < 1500 g es limitada, reflejando en parte la necesidad de generar datos locales. Un estudio destacado proviene del Instituto Nacional de Perinatología (INPer) en la Ciudad de México; Yllescas-Medrano et al. reportaron una serie de casos de RNPT manejados en una UCIN de tercer nivel del INPer entre 2008 y 2012, comparando dos modalidades de VNI utilizadas tras la extubación o como rescate para evitar intubación: la ventilación nasofaríngea no sincronizada (VNFns) versus CPAP nasal convencional¹².

Se incluyeron pacientes que recibieron alguna de estas estrategias, clasificándolos según su uso como soporte post extubación o como tratamiento de rescate primario en falla respiratoria. El diseño fue observacional retrospectivo, con un total de 1,419 pacientes con VNI analizados (594 VNFns y 503 CPAP, algunos pacientes contribuyendo con múltiples eventos). Encontraron beneficios de la modalidad VNFns sobre CPAP en varios aspectos. Como estrategia de extubación, la VNFns mostró una tasa de éxito significativamente mayor: 83.3% de los eventos con VNFns lograron mantener al bebé extubado por más de 72 horas, comparado con 68.7% con CPAP ($OR=2.26$, $p<0.01$). Los lactantes manejados con VNFns post extubación tuvieron menor duración de hospitalización (promedio 38.6 días vs 65.4 días con CPAP; $p=0.0001$) lo cual sugiere una recuperación más rápida o menos complicaciones. También encontraron una reducción del riesgo de DBP, la incidencia fue menor en el grupo VNFns, con $OR=0.64$, en comparación con CPAP.

Este dato indica un posible beneficio en resultados pulmonares a largo plazo al emplear VNI más agresiva (aunque cabe interpretar con precaución por el diseño no aleatorizado)¹².

Si bien las tendencias globales apoyan crecientemente la VNI, es necesario contar con datos propios de cada región y país. Las diferencias en recursos hospitalarios, protocolos de cuidado perinatal, perfiles epidemiológicos y características de la población (riesgo genético de DBP, tasas de uso de corticoides prenatales, etc.) pueden influir en la efectividad real de una estrategia ventilatoria.

Estudios latinoamericanos y mexicanos, como los antes descritos, ayudan a confirmar que los beneficios de evitar la VMI también se observan en contextos similares al de esta institución^{12,34}. No obstante, en México aún hay escasez de investigaciones publicadas sobre soporte respiratorio óptimo en prematuros extremos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México y otros países de la región existe una carencia de estudios que documenten de forma sistemática y comparativa los desenlaces clínicos de RNPT < 1500 g manejados con VNI frente a VMI.

Esta falta de evidencia local impide validar la aplicabilidad de los protocolos internacionales y limita la capacidad de los equipos clínicos para la toma de decisiones informadas, adaptadas a las particularidades de los recursos y población de esta institución.

En este contexto, es imperativo generar datos propios que permitan evaluar los beneficios y riesgos de cada modalidad ventilatoria, con el fin de optimizar las guías de práctica clínica y protocolos institucionales, así como mejorar los resultados en la población de RN más vulnerable.

JUSTIFICACIÓN

La elevada carga de enfermedad y mortalidad asociada al SDR en RNPT de MBPN junto con el riesgo comprobado de lesiones pulmonares crónicas y complicaciones sistémicas derivadas de la VMI, subraya la urgencia de optimizar las estrategias de soporte respiratorio en esta población tan vulnerable.

Aunque la experiencia internacional ha demostrado que los enfoques no invasivos, como CPAP y NIPPV, pueden disminuir la exposición a la intubación y sus secuelas sin comprometer la supervivencia, la adopción de estas prácticas en este medio se ha visto limitada por la ausencia de datos nacionales sólidos. De ahí que resulte esencial contar con evidencia propia que respalde decisiones clínicas fundamentadas, considerando las particularidades de los recursos, protocolos y perfil epidemiológico institucional.

Este estudio retrospectivo y analítico busca generar, a partir de la práctica real en un centro de tercer nivel, información que compare los resultados de la asistencia respiratoria no invasiva frente a la invasiva en RNPT de MBPN. Al aportar datos locales sobre desenlaces críticos como la incidencia de complicaciones respiratorias y la supervivencia, este proyecto permitirá validar o ajustar las recomendaciones internacionales a la realidad local y contribuirá a establecer patrones de atención más seguros, efectivos y equitativos para los RN más frágiles.

Pregunta de investigación

¿Existen diferencias en los desenlaces entre los recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacimiento (< 1500 g) que recibieron asistencia respiratoria no invasiva y aquellos que fueron manejados con ventilación mecánica invasiva en un hospital de tercer nivel?

Hipótesis

Hipótesis nula (H_0): No existen diferencias en los desenlaces entre los RNPT de MBPN (< 1500 g) que recibieron asistencia respiratoria no invasiva y aquellos que fueron manejados con ventilación mecánica invasiva.

Hipótesis alternativa (H_1): Los RNPT de MBPN (< 1500 g) manejados con asistencia respiratoria no invasiva presentan una menor incidencia de DBP en comparación con los que recibieron ventilación mecánica invasiva, una vez ajustado por factores de confusión maternos y neonatales.

OBJETIVOS

Objetivo general

Comparar los desenlaces clínicos de la asistencia respiratoria no invasiva frente a la invasiva en RNPT con peso al nacer < 1500 g atendidos en un hospital de tercer nivel.

Objetivos específicos

1. Describir las características demográficas y clínicas de la cohorte de RNPT con peso al nacer < 1500 g.
2. Cuantificar la incidencia de VMI y de VNI en el periodo de estudio.
3. Comparar la incidencia de DBP entre los grupos de VNI y VMI.
4. Evaluar la asociación del tipo de soporte respiratorio con los desenlaces clínicos.
5. Identificar factores maternos y neonatales que modifiquen la relación entre modalidad ventilatoria y desenlaces clínicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo y analítico, realizado previa aprobación del Comité de Ética Universitario, basado en la revisión de expedientes clínicos de RNPT con peso al nacer < 1500 g, atendidos durante el periodo enero 2022 a mayo 2025 en la UCIN del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León en la ciudad de Monterrey, Nuevo León, México.

Tamaño de la muestra

Para la comprobación de la hipótesis se empleó la fórmula de tamaño de muestra para comparar dos proporciones independientes. Su expresión general es:

$$n = (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 * (p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)) / (p_1 - p_2)^2$$

Se tomó un nivel de significancia de $\alpha=0.05$ (1.96) y potencia del 80% (0.84). Se asumió $p_1 = 0.21$ (incidencia de DBP³⁵) y $p_2 = 0.38$ (incidencia de DBP o mortalidad en neonatos intubados¹³). Al sustituir estos valores se obtiene un tamaño de muestra de aproximadamente 110 sujetos por grupo ($n= 110$).

Ya que el presente estudio trabajó con todos los expedientes disponibles del periodo enero 2022 a mayo 2025, la técnica de muestreo utilizada fue **no probabilística por conveniencia**, utilizando procedimientos como revisión exhaustiva de expedientes y validación cruzada de datos recolectados para minimizar sesgos de selección.

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Edad gestacional documentada < 37 SDG.
- Peso al nacer < 1500 g.
- Expediente clínico completo que incluya datos de asistencia respiratoria (VMI o VNI) y desenlaces.

Criterios de exclusión:

- Malformaciones congénitas mayores que afecten la función respiratoria (Agenesia diafragmática, hipoplasia pulmonar, Hernia Diafragmática Congénita).

Criterios de eliminación:

- Traslado a otra institución antes de 72 h de vida.
- Expedientes sin datos o incompletos en variables clave (soporte respiratorio, surfactante, desenlaces principales).

Variables de estudio

Las principales variables del estudio son:

Variables sociodemográficas y perinatales: edad gestacional, sexo, peso al nacer, Apgar, uso de corticoides prenatales, vía de nacimiento, enfermedad materna asociada.

Variables de asistencia respiratoria: VNI (CPAP nasal o NIPPV) o VMI (IOT y VMI), uso de surfactante, dosis y número de aplicaciones y duración del apoyo ventilatorio.

Desenlaces clínicos: incidencia de DBP, sepsis neonatal, HIV, LMPV, ECN, hemorragia pulmonar, ROP, días de estancia hospitalaria, mortalidad neonatal.

Variables continuas: edad gestacional, peso al nacer, puntuación APGAR, días de estancia, duración de ventilación.

Variables categóricas: sexo, modalidad ventilatoria, DBP, sepsis, HIV, ECN, LMPV, ROP, mortalidad.

Tabla 1. Variables de estudio

Variable	Tipo	Descripción
Edad gestacional	Cuantitativa continua	Semanas y días de gestación al momento del nacimiento
Sexo	Dicotómica	Masculino / Femenino
Peso al nacer	Cuantitativa continua	Peso en gramos al nacer
Apgar al minuto	Cuantitativa ordinal	Puntuación al minuto 1 (1 a 10)
Apgar a los 5 minutos	Cuantitativa ordinal	Puntuación al minuto 5 (1 a 10)

Uso de corticoides prenatales	Dicotómica	Sí / No
Tipo de enfermedad materna		
(enfermedad hipertensiva, enfermedad autoinmune,		
Enfermedad materna asociada	Nominal	infección de vías urinarias, cervicovaginitis, ruptura prematura de membranas, toxicomanías, sífilis, diabetes, entre otras)
Vía de nacimiento	Dicotómica	Parto vaginal / Cesárea
Modalidad de asistencia respiratoria primaria	Nominal	VNI (CPAP nasal, NIPPV) / VMI
Uso de surfactante	Dicotómica	Sí / No

Número de dosis de surfactante	Cuantitativa discreta	Número de aplicaciones administradas de surfactante exógeno
Duración del apoyo ventilatorio	Cuantitativa discreta	Número de días con asistencia respiratoria
Displasia broncopulmonar	Dicotómica	Sí / No (definida como necesidad de oxígeno a las 36 semanas de vida corregida)
Sepsis neonatal	Dicotómica	Sí / No
Hemorragia intraventricular (Grados I–IV)	Dicotómica	Sí / No
Enterocolitis necrosante (Bell ≥ II A)	Dicotómica	Sí / No

Leucomalacia	Dicotómica	Si / No (reportada en ultrasonido transfontanelar)
Periventricular		

Hemorragia Pulmonar	Dicotómica	Si / No
----------------------------	------------	---------

Retinopatía del Prematuro	Dicotómica	Si / No
--------------------------------------	------------	---------

Días de estancia hospitalaria	Cuantitativa discreta	Total de días de estancia en la UCIN
--	-----------------------	---

Mortalidad neonatal	Dicotómica	Sí / No (Egreso por defunción)
----------------------------	------------	-----------------------------------

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo y comparaciones bivariadas. La información se capturó en una base de datos electrónica.

La normalidad de las variables continuas se evaluó mediante la prueba de Shapiro–Wilk. Ninguna de las variables analizadas mostró distribución normal ($p < 0.05$), por lo que se utilizaron medidas de tendencia central no paramétricas (mediana y Rango

Intercuartílico (RIQ)). Las variables categóricas se presentan como frecuencias absolutas y porcentajes.

Para comparaciones bivariadas se dividió la muestra en dos grupos según modalidad respiratoria inicial (no invasiva versus invasiva). Para variables continuas se utilizó la prueba de U de Mann–Whitney y para variables categóricas la prueba de chi-cuadrado de Pearson (χ^2). Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Se construyeron modelos de regresión logística binaria en los que, para cada desenlace dicotómico (DBP, sepsis neonatal, HIV, LMPV, ECN, hemorragia pulmonar, ROP y mortalidad), se estimaron odds ratios ajustados (OR) con intervalos de confianza al 95% y valores de p , controlando por factores de confusión como edad gestacional, Apgar al minuto y a los 5 minutos, uso de surfactante, administración prenatal de corticoides, vía de nacimiento, sexo y enfermedad materna.

Todos los análisis se realizaron en el software de IBM SPSS statistics v26; los resultados se presentan en tablas apropiadas.

Consideraciones éticas

El estudio se llevó a cabo de conformidad con los principios éticos consignados en la última versión de la Declaración de Helsinki, las Buenas Prácticas Clínicas internacionales y la Ley General de Salud en materia de investigación.

Todos los datos recolectados se manejan con estricta confidencialidad y se protege su identidad mediante su codificación durante la recopilación para su

almacenamiento en la base de datos del estudio, así mismo no se almacena información que permita la identificación de los sujetos de investigación o sus familias; estos datos se resguardan de manera en la que solo los investigadores que forman parte del equipo pueden tener acceso a ellos, de acuerdo con la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Particulares y los lineamientos nacionales aplicables.

El protocolo fue sometido a revisión y aprobación del Comité de Ética e Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, con la clave de registro: **PI25-00466**.

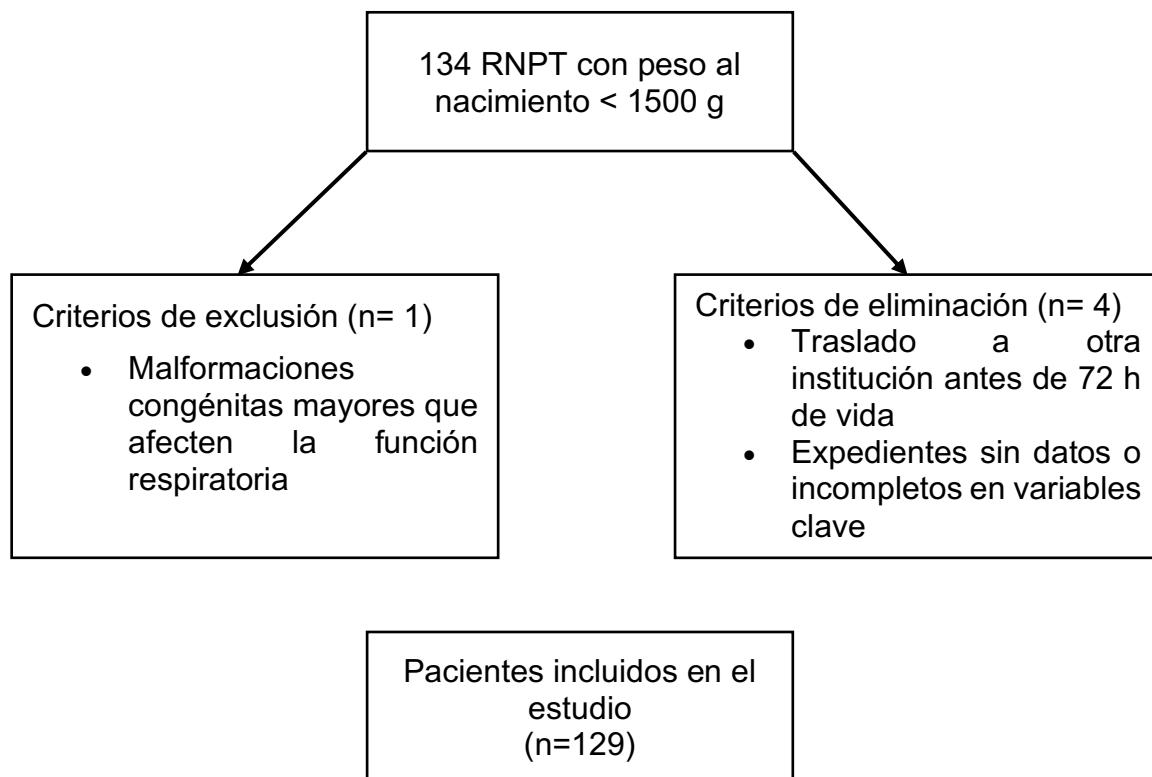
Financiamiento

El financiamiento fue provisto por los recursos propios del departamento de Pediatría del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, utilizados en el análisis estadístico y posterior publicación de los hallazgos.

RESULTADOS

Se identificaron 134 RN prematuros con peso al nacimiento < 1500 g, de los cuales solo 129 cumplieron con criterios de inclusión, por lo que se trabajó con una n=129 (Figura A). La distribución se realizó en dos grupos; el primer grupo conformado por RN que requirieron VNI, en el que se incluyeron 55 (42.6%) pacientes (n=55) y el segundo, que corresponde a los RN que requirieron VMI, incluyendo 74 (57.4%) pacientes (n=74).

Figura A. Diagrama de población de estudio



La población de estudio presentó una mediana de peso al nacer de 1125 g (RIQ 1058 – 1340) y una edad gestacional mediana de 30 SDG (RIQ 28 – 31.5). Los puntajes de APGAR fueron de 7 (RIQ 5 – 8) al minuto de vida y de 8 (RIQ 7 – 8) a

los cinco minutos de vida. La mediana de días de ventilación fue de 15 (RIQ 8 – 30) y la estancia hospitalaria de 42 días (RIQ 25 – 61.5) (Tabla 2).

Tabla 2. Características basales de la población de estudio

Variable	Mediana	Percentiles			n
		25	50	75	
Peso al nacimiento (g)	1225	1057.5	1225	1340	129
Edad Gestacional (SDG)	30	28	30	31.5	129
APGAR al minuto (puntos)	7	5	7	8	129
APGAR a los 5 minutos (puntos)	8	7	8	8	129
Días de ventilación	15	8	15	30	129
Días de estancia hospitalaria	42	25	42	61.5	129

Al comparar las características basales entre los RN manejados con VNI y aquellos que requirieron VMI, se observaron diferencias significativas en los indicadores de prematuridad y gravedad al nacimiento. El grupo VMI presentó un menor peso al nacer en comparación con el grupo VNI (mediana 1135 g vs 1237 g; p = 0.023), así como una menor edad gestacional (29 vs 30.9 SDG; p < 0.001). Asimismo, los puntajes APGAR fueron significativamente inferiores en el grupo VMI tanto al minuto (5.7 vs 7; p < 0.001) como a los cinco minutos (7.6 vs 8.5; p < 0.001), lo que sugiere una peor adaptación neonatal inicial. En cuanto a la evolución respiratoria, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los días de ventilación entre ambos grupos (26.9 días en VMI vs 21.5 días en VNI; p = 0.201), ni en los días de estancia hospitalaria (49.8 vs 42.9 días; p = 0.187). Estos resultados sugieren que los RN que requirieron VMI constituyan un grupo con mayor inmadurez

y gravedad clínica al nacimiento, aunque sin diferencias significativas en la duración global del soporte ventilatorio ni de la hospitalización (Tabla 3).

Tabla 3. Comparación de las características basales y de gravedad clínica entre los grupos de VNI y VMI

	Grupo VNI (n=55)	Grupo VMI (n=74)	U de Mann - Whitney	p
Peso al nacimiento (g)	1237	1135	1558.5	0.023
Edad				
Gestacional (SDG)	30.9	29	1076.5	0.000
APGAR al minuto (puntos)	7	5.7	1034.0	0.000
APGAR a los 5 minutos (puntos)	8.5	7.6	1096.5	0.000
Días de ventilación	21.5	26.9	1766.5	0.201
Días de estancia	42.93	49.8	1758.0	0.187
Hospitalaria				

No se encontraron diferencias estadísticas significativas entre los grupos en cuanto al sexo, vía de nacimiento o uso de corticoides prenatales. La presencia de enfermedad materna fue más frecuente en el grupo VNI (80% vs 70.3%; p = 0.027), siendo la enfermedad hipertensiva la comorbilidad más común. El uso de surfactante fue significativamente mayor en el grupo VMI, en el que el 100% de los

pacientes lo recibió, en comparación con el 81.8% en el grupo VNI ($p = 0.001$), reflejando una mayor gravedad del SDR en este grupo (Tabla 4).

Tabla 4. Variables perinatales por modalidad ventilatoria

	Grupo VNI n=55 (42.6%)	Grupo VMI n=74 (57.4%)	χ^2	p
Sexo				
Femenino	30 (54.5%)	32 (43.2%)	1.615	p=0.204
Masculino	25 (45.5%)	42 (56.8%)		
Vía de Nacimiento				
Parto	14 (25.5%)	16 (21.6%)	0.260	p=0.610
Cesárea	41 (74.5%)	58 (78.4%)		
Inductores				
Completo	17 (30.9%)	16 (21.6%)	1.430	p=0.232
Incompleto	38 (69.1%)	58 (78.4%)		
Enfermedad materna asociada				
Si	44 (80.0%)	52 (70.3%)	18.835	p=0.027
- Enfermedad hipertensiva	22 (40.0%)	12 (16.2%)		
- Enfermedad autoinmune	2 (3.6%)	4 (5.4%)		
- IVU	3 (5.5%)	1 (1.4%)		
- Cervicovaginitis	1 (1.8%)	0 (0.0%)		
- RPM	5 (9.1%)	9 (12.2%)		
- Toxicomanías	2 (3.6%)	1 (1.4%)		
- Sífilis	2 (3.6%)	3 (4.1%)		
- Diabetes	5 (9.1%)	7 (9.5%)		
- Otras	2 (3.6%)	15 (20.3%)		

Ninguna	11 (20.0%)	22 (29.7%)		
Surfactante				
Si	45 (81.8%)	74 (100%)	11.458	p=0.001
No	10 (18.2%)	0 (0.0%)		
Dosis de surfactante				
1	39 (70.9%)	36 (48.6%)		
2	3 (5.5%)	20 (27.0%)	28.412	p= <0.001
3	4 (7.3%)	18 (24.3%)		

La incidencia de DBP no mostró diferencias significativas entre los grupos (38.2% en VNI vs 44.6% en VMI; p = 0.465). Sin embargo, la HIV fue significativamente más frecuente en el grupo VMI (55.4% vs 25.5%; p = 0.037), al igual que la ROP (17.6% vs 5.5%; p = 0.039). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de LMPV, ECN, sepsis neonatal, hemorragia pulmonar ni mortalidad (Tabla 5).

Tabla 5. Desenlaces clínicos por modalidad ventilatoria

Desenlace	Grupo VNI n=55 (42.6%)	Grupo VMI n=74 (57.4%)	χ^2	p
DBP				
Si	21(38.2%)	33 (44.6%)		
No	34 (61.8%)	41 (55.4%)	0.533	p=0.465
HIV				
Si	14 (25.5%)	41 (55.4%)		
No	32 (58.2%)	42 (56.8%)	4.351	p=0.037

LMPV

Si	10 (18.2%)	17 (23.0%)	0.438	p=0.508
No	45 (81.8%)	57 (77.0%)		

ECN

Si	13 (23.6%)	22 (29.7%)	0.593	p=0.441
No	42 (76.4%)	52 (70.3%)		

Sepsis

Si	34 (61.8%)	53 (71.6%)	1.381	p=0.240
No	21(38.2%)	21 (28.4%)		

Hemorragia Pulmonar

Si	5 (9.1%)	9 (12.2%)	0.308	p=0.579
No	50 (90.9%)	65 (87.8%)		

ROP

Si	3 (5.5%)	13 (17.6%)	4.261	p=0.039
No	52 (94.5%)	61 (82.4%)		

Mortalidad

Si	9 (16.4%)	19 (25.7%)	1.610	p=0.205
No	46 (83.6%)	55 (74.3%)		

En el modelo de regresión logística ajustado para DBP, la modalidad ventilatoria no se asoció de manera independiente con este desenlace (ORa 0.51; IC95% 0.05 – 4.98; p = 0.560), sin embargo, la duración del soporte ventilatorio fue el principal determinante de DBP. El único predictor independiente de DBP fue la duración del soporte ventilatorio, observándose una asociación significativa entre el número de

días de ventilación y el riesgo de DBP (ORa 0.83; IC95% 0.74 – 0.92; p = 0.001) (Tabla 6).

Tabla 6. Regresión logística binaria ajustada para DBP

Variable	OR ajustado	IC 95%	p
Modalidad ventilatoria	0.507	0.052 – 4.975	0.560
Edad Gestacional	1.207	0.694 – 2.099	0.505
Surfactante	4.018	0.077 – 210.203	0.491
Inductores	4.026	0.331 – 48.947	0.274
Días de ventilación	0.825	0.737 – 0.924	0.001

En el análisis ajustado para HIV, la VNI se asoció con una reducción significativa del riesgo de HIV en comparación con la VMI (ORa 0.093; IC95% 0.018 – 0.495; p = 0.005), independientemente de la edad gestacional, el peso al nacimiento, el uso de corticoides prenatales y el uso de surfactante (Tabla 7).

Tabla 7. Regresión logística binaria ajustada para HIV

Variable	OR ajustado	IC 95%	p
Modalidad ventilatoria	0.093	0.018 – 0.495	0.005
Edad Gestacional	0.705	0.457 – 1.087	0.113
Peso al nacimiento	1.003	0.999 – 1.007	0.207
Inductores	0.805	0.172 – 3.761	0.783
Surfactante	0.656	0.039 – 11.098	0.770

Por el contrario, en el modelo ajustado para ROP, la modalidad ventilatoria no mostró una asociación independiente significativa (ORa 0.22; IC95% 0.02 – 2.15; p = 0.194), lo que sugiere que la mayor incidencia observada en el análisis crudo se explica por la mayor inmadurez y gravedad clínica del grupo VMI (Tabla 8).

Tabla 8. Regresión logística binaria ajustada para ROP

Variable	OR ajustado	IC 95%	p
Modalidad ventilatoria	0.222	0.023 – 2.150	0.194
Inductores	0.637	0.091 – 4.451	0.649

DISCUSIÓN

El presente estudio analizó los desenlaces clínicos asociados al uso de VNI y VMI en RNPT con peso al nacimiento < 1500 g atendidos en una UCIN de tercer nivel.

Los resultados muestran que, aunque la modalidad ventilatoria no se asoció de forma independiente con la incidencia de DBP ni de ROP, la VNI mostró una reducción significativa e independiente del riesgo de HIV.

La incidencia de DBP observada en esta cohorte (alrededor de 40%) es consistente con lo reportado en la literatura para RN de MBPN. En el metaanálisis de Moreira et al., que incluyó más de 40 estudios contemporáneos, se reportaron tasas globales de DBP cercanas al 30-50% en RN con peso < 1500 g, con una marcada heterogeneidad atribuible a diferencias en la edad gestacional, estrategias ventilatorias y criterios diagnósticos¹⁶. Este contexto confirma que esta población representa una cohorte de alta complejidad respiratoria y riesgo real de enfermedad pulmonar crónica.

Aunque en el análisis crudo la DBP fue ligeramente más frecuente en el grupo sometido a VMI, esta diferencia desapareció tras el ajuste multivariado. En el modelo final, el único factor asociado de manera independiente con DBP fue la duración de la ventilación; lo cual coincide con lo descrito sobre que la DBP es consecuencia de la exposición acumulativa del pulmón inmaduro a presión positiva, volutrauma, barotrauma y oxígeno, más que del método específico de administración del soporte respiratorio³⁹.

La revisión de Shi et al. sobre soporte respiratorio no invasivo en prematuros extremos destaca que la VNI reduce la necesidad de intubación y puede disminuir

la duración de la misma, lo que indirectamente podría reducir el riesgo de DBP; sin embargo, cuando el tiempo de ventilación es prolongado, el daño pulmonar tiende a establecerse independientemente de la modalidad utilizada¹⁹. Los resultados de esta tesis apoyan el que la VNI ejerce su beneficio pulmonar principalmente al evitar o acortar la exposición prolongada a la VMI.

El uso diferencial de surfactante y la mayor frecuencia de múltiples dosis en el grupo VMI refuerzan la interpretación de que estos pacientes presentaban una mayor gravedad inicial del SDR. Ensayos como el de Göpel et al. han demostrado que la administración precoz de surfactante en RN que respiran espontáneamente y son apoyados con CPAP pueden reducir la necesidad de VMI²⁷, proponiendo que estrategias que combinan surfactante con VNI temprana pueden modificar la trayectoria clínica inicial. En la cohorte estudiada en el presente trabajo, el mayor requerimiento de surfactante en el grupo VMI probablemente refleja un SDR más severo, lo que contribuye tanto a la necesidad de intubación como al mayor riesgo posterior de complicaciones.

Un hallazgo particularmente relevante de este estudio es la fuerte asociación independiente entre la VNI y una menor incidencia de HIV. Incluso tras ajustar por EG y peso al nacer, los RN manejados con VNI presentaron una reducción cercana al 90% en el riesgo de HIV. Este resultado coincide con los mecanismos fisiopatológicos descritos en la literatura; la VMI se asocia con fluctuaciones abruptas de la presión intratorácica, alteraciones del retorno venoso y variabilidad en la presión arterial cerebral, lo que predispone a la ruptura de la matriz germinal en el prematuro⁴⁰.

El metaanálisis de Schmölzer et al. demostró que el soporte no invasivo al nacimiento se asocia con menor necesidad de intubación y menor inestabilidad fisiológica, lo que podría explicar un efecto neuroprotector directo³⁷. Los hallazgos clínicos aquí descritos refuerzan esta hipótesis al demostrar que, aún controlando por los principales determinantes de inmadurez, la modalidad ventilatoria sigue siendo un predictor independiente de HIV.

Respecto a la ROP, aunque el análisis crudo mostró una mayor incidencia en el grupo VMI, esta asociación no persistió en el modelo ajustado. Esto concuerda con la evidencia actual que indica que la ROP depende principalmente de la edad gestacional, la exposición acumulada de oxígeno y la duración del soporte respiratorio³⁰. Estudios recientes sobre ROP, enfatizan que la inestabilidad respiratoria y la hipoxia-hiperoxia intermitente son los principales impulsores de la enfermedad, más que la vía específica de ventilación⁴¹. En este contexto, la VMI parece actuar como un marcador de mayor gravedad más que como un factor causal independiente de daño retiniano.

La heterogeneidad en los criterios de intubación también deben considerarse al interpretar estos resultados. Feng et al. demostraron que existe una considerable variabilidad entre centros y clínicos respecto a cuándo intubar a un prematuro con dificultad respiratoria²⁹. Esta variabilidad introduce un sesgo por indicación en estudios observacionales como este, ya que los pacientes más graves tienden a ser intubados precozmente. No obstante, el hecho de que el efecto protector de la VNI sobre la HIV persista tras el ajuste, recomienda que este hallazgo no se explica únicamente por diferencias basales de gravedad.

Estos resultados tiene implicaciones clínicas importantes, ya que refuerza la recomendación de utilizar la VNI como modalidad inicial siempre que sea posible en RNPT con MBPN, no solo para disminuir la necesidad de intubación, sino también para proteger el cerebro en una etapa crítica del desarrollo.

CONCLUSIÓN

Los hallazgos de este estudio sostienen que la VNI es una estrategia viable y potencialmente beneficiosa en RNPT < 1500 g, con tendencias hacia la disminución de complicaciones neurológicas y oftalmológicas sin impacto negativo claro sobre la mortalidad.

La VNI se asocia de manera independiente con una reducción significativa del riesgo de HIV, mientras que la DBP y la ROP están determinadas principalmente por la duración del soporte respiratorio y la gravedad de la prematuridad. Estos resultados apoyan un enfoque de manejo respiratorio en el que se priorice la estabilidad hemodinámica cerebral así como minimizar la exposición ventilatoria en esta población, como medidas centrales para la prevención de estas complicaciones.

Lo reportado en este estudio es consistente con ensayos clínicos internacionales y estudios latinoamericanos, reforzando la validez de las estrategias de VNI en contextos de recursos limitados y aportando evidencia local relevante para la práctica clínica en nuestro medio que pueda servir como base para el diseño de estudios prospectivos y estrategias clínicas orientadas a optimizar los desenlaces en esta población altamente vulnerable.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dini G, Ceccarelli S, Celi F. Strategies for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Front Pediatr.* 2024;12. doi:10.3389/fped.2024.1439265
2. Rickart AJ, Dassios T, Greenough A. Optimal respiratory support for extremely low birth weight infants – do we have the answers? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2024;29(6). doi:10.1016/j.siny.2024.101563
3. Tana M, Tirone C, Aurilia C, et al. Respiratory Management of the Preterm Infant: Supporting Evidence-Based Practice at the Bedside. *Child Basel Switz.* 2023;10(3):535. doi:10.3390/children10030535
4. Roehr CC, Farley HJ, Mahmoud RA, Ojha S. Non-Invasive Ventilatory Support in Preterm Neonates in the Delivery Room and the Neonatal Intensive Care Unit: A Short Narrative Review of What We Know in 2024. *Neonatology.* 2024;121(5):576-583. doi:10.1159/000540601
5. Jobe AH, Ikegami M. Lung Development and Function in Preterm Infants in the Surfactant Treatment Era. *Annu Rev Physiol.* 2000;62(Volume 62, 2000):825-846. doi:10.1146/annurev.physiol.62.1.825
6. Hillman NH, Kallapur SG, Jobe AH. Physiology of transition from intrauterine to extrauterine life. *Clin Perinatol.* 2012;39(4):769-783. doi:10.1016/j.clp.2012.09.009
7. Hallman M, Glumoff V, Rämet M. Surfactant in respiratory distress syndrome and lung injury. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2001;129(1):287-294. doi:10.1016/S1095-6433(01)00324-5

8. Jobe AH, Ikegami M. Surfactant metabolism. *Clin Perinatol*. 1993;20(4):683-696.
9. Hentschel R, Bohlin K, van Kaam A, Fuchs H, Danhaive O. Surfactant replacement therapy: from biological basis to current clinical practice. *Pediatr Res*. 2020;88(2):176-183. doi:10.1038/s41390-020-0750-8
10. Respiratory Distress Syndrome: Background, Etiology, Epidemiology. Published online October 29, 2024. Accessed June 23, 2025. <https://emedicine.medscape.com/article/976034-overview>
11. Prevalence and Missed Cases of Respiratory Distress Syndrome Disease Amongst Neonatal Deaths Enrolled in the Kenya Child Health and Mortality Prevention Surveillance Network (CHAMPS) Program Between 2017 and 2021 - Harun O. Owuor, Victor Akelo, Florence Murila, Dickens Onyango, Magdalene Kuria, Emily Rogena, Gunturu Revathi, Paul Mitei, Solomon Sava, Joyce Were, Aggrey Igunza, Sammy Khagayi, Emily Zielinski-Gutierrez, Sarah Hawi, Dickson Gethi, Jennifer R. Verani, Clayton Onyango, Dianna M. Blau, Beth A. Tippett Barr, 2023. Accessed June 23, 2025. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2333794X231212819>
12. Yllescas-Medrano E, Fernández-Carrocera LA, Bautista-Victoria MG, et al. VNFns vs. CPAPn como métodos de extubación y rescate en recién nacidos con dificultad respiratoria. *Perinatol Reprod Humana*. 2021;35(2):57-64. doi:10.24875/per.19000046
13. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, et al. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med*. 2008;358(7):700-708. doi:10.1056/NEJMoa072788

14. Carvalho CG, Silveira RC, Procianoy RS. Ventilator-induced lung injury in preterm infants. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013;25(4):319-326. doi:10.5935/0103-507X.20130054
15. Kalikkot Thekkeveedu R, El-Saie A, Prakash V, Katakam L, Shivanna B. Ventilation-Induced Lung Injury (VILI) in Neonates: Evidence-Based Concepts and Lung-Protective Strategies. *J Clin Med*. 2022;11(3):557. doi:10.3390/jcm11030557
16. Moreira A, Noronha M, Joy J, et al. Rates of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight neonates: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2024;25(1):219. doi:10.1186/s12931-024-02850-x
17. Schmidt AR, Ramamoorthy C. Bronchopulmonary dysplasia. *Paediatr Anaesth*. 2022;32(2):174-180. doi:10.1111/pan.14365
18. Karlowicz MG, Buescher ES. Nosocomial Infections in the Neonate. *Princ Pract Pediatr Infect Dis*. Published online 2008:543-550. doi:10.1016/B978-0-7020-3468-8.50102-4
19. Shi Y, Muniraman H, Biniwale M, Ramanathan R. A Review on Non-invasive Respiratory Support for Management of Respiratory Distress in Extremely Preterm Infants. *Front Pediatr*. 2020;8:270. doi:10.3389/fped.2020.00270
20. Maram S, Murki S, Nayyar S, et al. RAM cannula with Cannulaide versus Hudson prongs for delivery of nasal continuous positive airway pressure in preterm infants: an RCT. *Sci Rep*. 2021;11:23527. doi:10.1038/s41598-021-02988-4
21. Sammour I, Karnati S. Non-invasive Respiratory Support of the Premature Neonate: From Physics to Bench to Practice. *Front Pediatr*. 2020;8:214. doi:10.3389/fped.2020.00214

22. Ramaswamy VV, Devi R, Kumar G. Non-invasive ventilation in neonates: a review of current literature. *Front Pediatr.* 2023;11. doi:10.3389/fped.2023.1248836
23. Keszler M. State of the art in conventional mechanical ventilation. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2009;29(4):262-275. doi:10.1038/jp.2009.11
24. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 1967;276(7):357-368. doi:10.1056/NEJM196702162760701
25. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. *Neonatology.* 2023;120(1):3-23. doi:10.1159/000528914
26. Verder H, Robertson B, Greisen G, et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. Danish-Swedish Multicenter Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331(16):1051-1055. doi:10.1056/NEJM199410203311603
27. Göpel W, Kribs A, Ziegler A, et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2011;378(9803):1627-1634. doi:10.1016/S0140-6736(11)60986-0
28. Boix H, Fernández C, Serrano Martín M del M, et al. Failure of early non-invasive ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome in current care practice in Spanish level-III neonatal intensive care units – a prospective observational study. *Front Pediatr.* 2023;11. doi:10.3389/fped.2023.1098971

29. Feng SYS, Rao S, Patole S. A survey on criteria for intubation in moderate to late preterm infants with respiratory distress. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(11):2970-2982. doi:10.1002/ppul.25054
30. Hartnett ME, Penn JS. Mechanism and Management of Retinopathy of Prematurity. *N Engl J Med*. 2012.
31. Iqbal Q, Younus MM, Ahmed A, et al. Neonatal mechanical ventilation: Indications and outcome. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med*. 2015;19(9):523-527. doi:10.4103/0972-5229.164800
32. Early CPAP versus Surfactant in Extremely Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2010;362(21):1970-1979. doi:10.1056/NEJMoa0911783
33. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, et al. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2009;123(1):137-142. doi:10.1542/peds.2007-3501
34. Tapia JL, Urzua S, Bancalari A, et al. Randomized trial of early bubble continuous positive airway pressure for very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2012;161(1):75-80.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2011.12.054
35. Moreira A, Noronha M, Joy J, et al. Rates of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight neonates: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2024;25(1):219. doi:10.1186/s12931-024-02850-x
36. Brooks S. Comparing Two Proportions - Sample Size. Select Statistical Consultants. Accessed June 23, 2025. <https://select-statistics.co.uk/calculators/sample-size-calculator-two-proportions/>

37. Schmölzer GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung P-Y. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013; 347(oct17 3):f58980.
38. Boel L, Hixson T, Brown L, Sage J, Kotecha S, Chakraborty M. Non-invasive respiratory support in preterm infants. *Paediatr Respir Rev*. 2022;43:53-9.
39. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1723-1729.
40. Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage in the premature infant – current concepts. Part I. Pathogenesis. *Ann Neurol*. 1989;25(1):3-11.
41. Yuan M, Altarmirano F, Hu D, Hoyek S, Chaaya C, Abidi M, et al. Timing of retinopathy of prematurity diagnosis and treatment in micro-premature and nano-premature infants during inpatient screening. *Ophthalmol Retina*. 2025;9(12):1219-24.