

Original

Afectación pulmonar en recién nacidos prematuros: asistencia respiratoria, características perinatales y comorbilidad

V. FERNÁNDEZ IGLESIA¹, D. MATA ZUBILLAGA², I. LEDESMA BENÍTEZ³, E. GARRIDO GARCÍA¹

¹Servicio de Pediatría; ²Unidad de Neonatología, Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial Universitario de León. León.

³Centro de Salud Benavente Norte. Benavente, Zamora.

RESUMEN

Introducción. La patología respiratoria es muy importante en los recién nacidos prematuros, viéndose en ocasiones agravada por la asistencia respiratoria empleada. La morbilidad respiratoria continúa en estos niños durante la edad escolar, e incluso en la edad adulta. El objetivo de nuestro estudio fue estudiar la patología pulmonar en los recién nacidos prematuros de edad gestacional inferior o igual a 32 semanas y la asistencia respiratoria proporcionada.

Material y métodos. Estudio descriptivo y retrospectivo de los neonatos prematuros (≤ 32 semanas), ingresados en el Complejo Asistencial Universitario de León entre 2005 y 2010. Se recogieron datos acerca de la patología y asistencia respiratoria, morbilidad asociada y otros tratamientos.

Resultados. Se incluyeron 64 neonatos, 25 varones y 39 mujeres, con un peso medio al nacer de 1.240 gramos (rango 578-2.660 gramos) y una edad gestacional media de 29,11 semanas (rango 23-32 semanas). Se realizó maduración pulmonar prenatal con corticoides en 44. Fueron tratados con surfactante 33. Precisaron oxigenoterapia 56, ventilación no invasiva (cPAP) 18 y ventilación mecánica convencional 34, siendo su uso y duración mayor en el grupo de prematuros menores de 30 semanas de edad gestacional. Fueron diagnosticados de displasia broncopulmonar 15 pacientes. Presentaron sepsis durante su ingreso 34 y persistencia del ductus arterioso 12. El tiempo medio de hospitalización fue de 50,07 días y al alta precisaron oxígeno-

terapia domiciliaria 8 pacientes. Dos neonatos fallecieron durante su ingreso.

Conclusiones. Los prematuros de menor edad gestacional presentaron mayor morbilidad y precisaron mayor asistencia y terapéutica respiratoria, a pesar de que dicha asistencia se realizó siempre de manera que se minimizara la posible iatrogenia.

Palabras clave: Displasia broncopulmonar; Prematuridad; Morbilidad respiratoria; Ventilación mecánica; Neonatal; Maduración pulmonar.

ABSTRACT

Introduction. Respiratory diseases are important in preterm infants, being sometimes aggravated by mechanical ventilation. Respiratory morbidity persists at school age, and even in adulthood. The aim of our study was to study the lung pathology in newborn infants of gestational age less than or equal to 32 weeks and provided ventilation.

Methods. Retrospective descriptive study of preterm infants (≤ 32 weeks) admitted to Complejo Asistencial Universitario de León between 2005 and 2010. We collected data on the pathology and respiratory care, morbidity and other treatments.

Results: We included 64 neonates, 25 males and 39 females with a mean birth weight of 1,240 grams (range 578-2,660 grams) and a mean gestational age of 29.11 weeks (range 23-32 weeks). Prenatal lung maturation was per-

Correspondencia: Dra. Vanessa Fernández Iglesia. Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial Universitario de León.

C/Alto de Nava s/n, 24071 León.

Correo electrónico: vanefernandez2006@hotmail.com

© 2012 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

formed in 44. 33 were treated with surfactant. 56 needed oxygen, 18 non invasive ventilation (CPAP) and 34 conventional mechanical ventilation, which was longer and greater in the group of infants with gestational age less than 30 weeks. Bronchopulmonary dysplasia was diagnosed in 15 patients. Sepsis during admission was diagnosed in 34 and patent ductus arteriosus in 12. The average time of hospitalization was 50.07 days and at discharge 8 patients needed oxygen at home. Two infants died during their admission.

Conclusions. The lower gestational age infants had a higher morbidity and required more respiratory assistance and therapy, although such assistance was always performed so as to minimize the possible iatrogenic.

Key words: Bronchopulmonary dysplasia; Prematurity; Respiratory morbidity; Mechanical ventilation; Neonatal; Lung maturation.

INTRODUCCIÓN

El aumento de la supervivencia de los recién nacidos pretérminos de menos de 32 semanas de edad gestacional junto con el uso de ciertas terapéuticas, a pesar de su enfoque poco agresivo, ha provocado el aumento en la morbilidad de dichos niños, ocupando un puesto fundamental la patología respiratoria y dentro de ella, la displasia broncopulmonar (DBP)^(1,2).

La asistencia respiratoria constituye una de las bases de la terapia neonatal ya que la inmadurez del recién nacido prematuro se manifiesta frecuentemente como incapacidad para mantener una respiración eficaz⁽³⁾.

Los grandes prematuros, con muy bajo peso al nacer, suelen tener mayor morbilidad respiratoria a lo largo de su vida, sobre todo durante los primeros años. Tienen un riesgo aumentado de padecer sibilancias recurrentes e infecciones respiratorias de vías bajas, siendo la hospitalización repetida por esta causa un hecho común, sobre todo en los dos primeros años⁽⁴⁾. La mejoría de la afectación respiratoria parece ser evidente a partir de los 2 años, si bien pueden persistir alteraciones en la función pulmonar, con o sin sintomatología clínica asociada, en la infancia y adolescencia, según demuestran la mayoría de los estudios llevados a cabo⁽⁵⁻⁷⁾. Sin embargo, se conoce poco sobre el desarrollo de la función pulmonar en los primeros años de vida de estos pacientes ya que los estudios son escasos. Recientemente se ha descrito que los pacientes que sobreviven a una displasia broncopulmonar podrían tener un deterioro progresivo de la función pulmonar con el paso del tiempo^(8,9). Otra de

las alteraciones funcionales claramente relacionada con un parto pretérmino es la hiperreactividad bronquial, la cual ocurre en un 50-60% de los adolescentes con displasia broncopulmonar, si bien su etiología es incierta^(10,11).

Por tanto, la repercusión en la vida futura del paciente hace imprescindible conocer la afectación pulmonar y la asistencia que les ofrecemos durante los primeros momentos de su vida, para así poder optimizar nuestras acciones.

Con nuestro estudio, pretendemos analizar la frecuencia y tipo de afectación pulmonar de los recién nacidos prematuros de menos de 32 semanas de edad gestacional así como describir la asistencia respiratoria que requieren, en cuanto a necesidades de oxigenoterapia, ventilación mecánica y empleo de fármacos. También registrar la necesidad de empleo de fármacos y monitorización tras el alta de la unidad de Neonatología.

Asimismo se relacionará dicha información con sus antecedentes perinatales y diversos eventos ocurridos durante su ingreso.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo.

Se incluyeron en el estudio los neonatos de edad gestacional menor o igual a 32 semanas nacidos en el Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE) entre el 1 de Enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2009. Se excluyeron aquellos recién nacidos fallecidos en las primeras 24 horas de vida.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos según su edad gestacional. El primer grupo incluyó a aquellos prematuros con una edad gestacional menor de 30 semanas y el segundo a aquellos con una edad gestacional comprendida entre 30 y 32 semanas.

Los datos de filiación recogidos fueron: edad materna, maduración pulmonar con corticoides maternos, fecha de nacimiento, edad gestacional, tiempo de amniorraxis, tipo de parto, necesidad y tipo de reanimación al nacer, somatometría neonatal y puntuación en el test de Apgar. Los datos relativos a la asistencia respiratoria: fármacos, oxigenoterapia y necesidad de ventilación mecánica y su duración. Se estudiaron las características clínicas en cuanto a datos nutricionales, somatometría, procesos infecciosos intercurrentes y otras enfermedades asociadas (pulmonares, cardíacas...). Al alta se registró la necesidad de oxigenoterapia y monitorización domiciliaria, los fármacos indicados y otras comorbilidades (problemas digestivos, neurológicos...).

Se realizó análisis descriptivo con cálculo de las frecuencia absoluta y relativa en las variables cualitativas y media con su desviación estándar en las variables cuantitativas. Para el estudio analítico se utilizó el test de la *t* de Student para las variables cuantitativas y el test de chi cuadrado para las variables cualitativas, usando la corrección de Yates cuando alguna celda tenía un valor inferior a 5. Se consideró un intervalo de confianza para la odds ratio del 95% considerándose significativo si $p < 0,05$.

El manejo y análisis estadístico de los datos se llevó a cabo con el programa Microsoft Excel incluido en el paquete informático Microsoft Office 2007 y el SPSS (Statistical Package for the Social Sciences).

RESULTADOS

Se incluyeron 64 neonatos prematuros de menos de 32 semanas de edad gestacional, de los que 25 fueron varones y 39 mujeres. Dos de estos pacientes fallecieron durante su ingreso. El número de nacimientos por año presentó variaciones, oscilando entre 9 en el año 2009 y 15 en el año 2008.

En relación a los grupos por edad gestacional, se incluyeron 34 neonatos en el grupo de prematuros con edad gestacional menor de 30 semanas y 30 en el grupo con edad gestacional entre 30 y 32 semanas.

Antecedentes perinatales

La edad materna media fue de 30,9 años (IC 95%: 29,15-32,65). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a la edad materna al comparar ambos grupos (31,23 años *vs* 30,55 años, $p = 0,900$).

En 44 casos se realizó maduración pulmonar con corticoides prenatales. De ellas 11 recibieron una dosis, 21 recibieron 2 dosis, 7 recibieron 3 dosis y 5 gestantes 4 dosis. Fue más frecuente en el grupo de menos de 30 semanas de gestación (26/34 *vs* 18/29).

La edad gestacional media fue 29,1 semanas (IC 95%: 28,6-29,57).

Los pacientes nacieron mediante parto eutócico en 19 ocasiones mientras que requirieron cesárea 42 neonatos. Se contabilizaron 7 gestaciones gemelares, de los que 6 precisaron cesárea. El resultado en el test de Apgar de estos pacientes presentó una mediana de 7 puntos (rango 1-9 puntos) en el primer minuto y de 9 puntos (rango 3-10 puntos) a los 5 minutos. El peso medio al nacimiento fue de 1240 g (IC 95%: 1108-1371) en el grupo de menos de 30 semanas; 1454 g (IC 95%: 1304-1604) en el grupo de 30 a 32 semanas de gestación).

Administración de fármacos

Fueron tratados 33 niños con surfactante exógeno. Se administró una dosis en 26 casos, 2 dosis en 6 y 3 dosis en 1 paciente. En el grupo de edad gestacional menor de 30 semanas se administró surfactante en más ocasiones (21/34 *vs* 12/30, $p < 0,001$, OR=2,29, IC-95%: 1,28 - 3,30). No se encontraron diferencias en la administración de surfactante en aquellos neonatos tratados prenatalmente con corticoterapia materna respecto a los que no la recibieron (10/17 *vs* 22/44).

Se utilizó tratamiento diurético en 8 pacientes.

La corticoterapia con dexametasona se empleó en 9 pacientes.

Se administró en 4 pacientes tratamiento con salbutamol y budesonida inhalada, siendo todos ellos pacientes del grupo de menores de 30 semanas de edad gestacional. La edad de inicio de empleo de salbutamol osciló entre 13 y 27 días de vida postnatal y la edad de retirada del mismo osciló entre 34 y 40 días de vida postnatal. El uso de corticoterapia inhalada se inició entre los 13 y los 85 días de vida y se retiró entre 20 y los 90 días.

Para tratar el síndrome apnéico se empleó teofilina en 46 ocasiones y cafeína en 42 (ambos fármacos en 37 pacientes).

Oxigenoterapia y ventilación mecánica

El empleo de oxigenoterapia y ventilación mecánica se ve reflejado en la Tabla I. Los neonatos del primer grupo requirieron con mayor frecuencia el empleo de ventilación mecánica de manera significativa (24/34 *vs* 10/29, $p = 0,042$, OR=4,56, IC-95% 3,5-5,62), siendo además la duración media mayor (9,41 \pm 15,45 días *vs* 2,14 \pm 4,93 días, $p = 0,537$). La ventilación mecánica con la modalidad de alta frecuencia oscilatoria se usó en sólo 5 pacientes, todos ellos con una edad gestacional inferior a 30 semanas.

Fueron diagnosticados de displasia broncopulmonar 15 pacientes (12/34 *vs* 3/30).

Incidencias durante el ingreso

Sólo 20 pacientes recibieron lactancia materna, siendo más frecuente su empleo en el grupo de menores de 30 semanas de edad gestacional (14/34 *vs* 6/29).

Se administró nutrición parenteral en 51 casos, con una duración media de 18,22 días (IC 95%: 14,48-21,96), siendo utilizada con mayor frecuencia en los neonatos menores de 30 semanas de gestación (33/34 *vs* 18/29, $p < 0,001$, OR=20,17, IC-95%: 18,04-22,3), y con mayor duración media (20,67 \pm 14,40 días *vs* 13,72 \pm 11,11 días, $p = 0,221$).

Presentaron sepsis durante su ingreso 34 neonatos, constatándose una etiología bacteriana en 30 y fúngica en 4 casos.

TABLA I. OXIGENOTERAPIA Y VENTILACIÓN MECÁNICA.

	Tratados	Duración (días) Media (IC 95%)	Rango (días)	En grupo <30 sem. de gestación Días (IC 95%)	En grupo 30-32 sem. de gestación Días (IC 95%)	
Oxigenoterapia						
Oxígeno	56/64	16,77 (11,2-22,34)	1-77	24,55 (16,34-32,76)	8,41 (2,24-14,58)	P=0,229
FiO ₂ >0,5	52/64	5,25 (0,7-9,8)	1-77	8,97 (1,02-16,92)	0,57 (0,000-1,15)	P=0,284
Ventilación mecánica						
CPAP	18/64	10,05 (2,51-17,59)	0-18	12/34 pacientes	6/29 pacientes	P=0,201
VMC	34/64	11,24 (5,88-16,62)	0-106	9,41 (4,22-14,6)	2,14 (0,35-3,93)	P=0,537
VAFO	5/64	2,4 (0,59-4,21)		5/34 pacientes	0/29 pacientes	P=0,031
Fármacos						
Óxido nítrico	3/64	6,66 (1,96-11,36)		2/34 pacientes	1/29 pacientes	P=0,651

La incidencia de sepsis fue superior en el grupo de menores de 30 semanas (25/34 vs 7/29, p<0,001, OR 8,73, IC-95% 7,59-9,87).

La morbilidad asociada se describe en la tabla II.

Características y tratamiento al alta

Tras el alta 8 pacientes precisaron oxigenoterapia domiciliar, de los cuales 2 requirieron monitorización continua con pulsioximetría. Sólo en 3 casos se utilizó medicación inhalada (salbutamol en 1 caso y budesonida en dos). En otros 2 pacientes fue necesario utilizar diuréticos por vía oral. No fue preciso el empleo de ventilación no invasiva.

El peso medio alcanzado en el momento del alta fue 2.573 g (IC 95%: 2.482-2.663).

La alimentación mediante sonda nasogástrica fue necesaria en un caso.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio hemos observado que la mayor afectación pulmonar tiene lugar en aquellos prematuros de menos de 30 semanas de edad gestacional, que a su vez requieren en mayor número el uso de ventilación mecánica siendo su duración mayor. Además la incidencia de DBP es superior en este grupo de niños, coincidente con los estudios publicados hasta el momento^(12,13).

La inmadurez de órganos y sistemas que presenta un neonato de escasa edad gestacional disminuye su capacidad de responder a unas demandas que no existen en el ambiente intrauterino, tales como el control de una adecuada temperatura corporal, la función digestiva o el mantenimiento de un adecuado metabolismo y de una correc-

TABLA II. PATOLOGÍA ASOCIADA DURANTE EL INGRESO.

Patología pulmonar	
Hipertensión pulmonar	2
Atelectasia	2
Neumotórax	1
Hemorragia pulmonar	1
Neumonía	1
Patología cardíaca	
Persistencia del ductus arterioso	12
– Tratamiento con ibuprofeno	6
– Tratamiento con indometacina	3
– Tratamiento quirúrgico	0
Comunicación interauricular	7
Tratamiento con inotrópicos	5
Otros	
Síndrome apneico de la prematuridad	14
Enterocolitis necrotizante	1
Osteopenia	0
Anemia multifactorial	39
– Tratamiento con concentrado de hematíes	30

ta función respiratoria. El pulmón del recién nacido prematuro posee un gran potencial de crecimiento y desarrollo durante los primeros años de vida, capaz de compensar las agresiones acontecidas en los primeros días o semanas tras el nacimiento. De ahí la importancia de una actitud terapéutica en estos momentos que, si bien eficaz, trate de minimizar la iatrogenia sobre el aparato respiratorio neonatal.

La afectación pulmonar es frecuente en el neonato prematuro, siendo la enfermedad de membrana hialina, debi-

da al déficit de surfactante pulmonar, la patología respiratoria más común. Los primeros casos tratados exitosamente mediante la aplicación de surfactante exógeno se publicaron en 1980. En nuestro estudio más de la mitad de los pacientes lo recibieron, siendo más frecuente esta necesidad a menor edad gestacional. Lo más común fue el empleo de una dosis, seguido en frecuencia del uso de 2 dosis, lo cual está en línea con otros estudios realizados hasta la fecha⁽¹⁴⁾. También la maduración pulmonar del feto mediante administración de corticoides maternos prenatalmente es una estrategia eficaz que mejora la supervivencia y morbilidad de los prematuros a corto y largo plazo⁽¹⁵⁾. Entre las gestantes incluidas en el presente estudio se realizó en torno a dos tercios de los casos.

Dada la frecuente e importante morbilidad respiratoria, el uso de una terapéutica respiratoria adecuada resulta esencial en estos pacientes. Así, la oxigenoterapia, definida como el aporte artificial de oxígeno en el aire inspirado, es una herramienta fundamental. Su principal objetivo es la oxigenación tisular, que se consigue cuando la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial supera los 60 mmHg⁽¹⁶⁾. En el presente estudio, algo más de las tres cuartas partes de los pacientes precisaron oxígeno suplementario, de los cuales la gran mayoría precisó altos requerimientos (fracción inspiratoria de oxígeno mayor de 0,5) en algún momento. Esta terapéutica se utilizó con mayor frecuencia en los neonatos menores de 30 semanas de gestación, siendo también mayor su tiempo de aplicación.

La ventilación mediante presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) es un sistema no invasivo que ha disminuido la morbilidad respiratoria y la necesidad de empleo de una terapéutica ventilatoria más agresiva^(17,18). Sin embargo, a pesar de los esfuerzos actuales por el empleo de una terapéutica ventilatoria poco agresiva, el uso de ventilación mecánica invasiva se hace necesario en muchos pacientes. En este trabajo hemos encontrado que algo más de la mitad de los pacientes la requirieron, siendo más frecuente en los neonatos más inmaduros. En ciertas situaciones de insuficiencia respiratoria con escasa respuesta al tratamiento convencional el empleo de óxido nítrico puede mejorar la oxigenación y disminuir la necesidad de ventilación mecánica agresiva⁽¹⁹⁾.

En lo referido a morbilidad respiratoria a largo plazo, la DBP, también conocida como enfermedad pulmonar crónica del prematuro, constituye hoy en día el principal problema de los niños prematuros. A pesar de los avances en la prevención y tratamiento de la misma, se ha observado un incremento de la incidencia global de DBP, debido al aumento en la supervivencia de los grandes prematuros que

son aquellos con mayor riesgo de desarrollar este tipo de afectación respiratoria⁽⁴⁾. Diversos factores prenatales y postnatales tales como el peso al nacer, el grado de membrana hialina y la administración de corticoides prenatales juegan un papel esencial^(8,20).

El diagnóstico de DBP identifica aquellos pacientes con mayor riesgo de secuelas respiratorias. Aunque en principio parece que una mayor o más prolongada dependencia del oxígeno condicionaría más secuelas respiratorias no siempre es así⁽⁸⁾. Y en realidad no existe ningún claro marcador de daño pulmonar crónico. De hecho hay pacientes con DBP que con el paso de los años se van recuperando clínica y funcionalmente, y otros pacientes que sin haber presentado apenas patología respiratoria neonatal tienen afectación respiratoria en los siguientes años⁽⁴⁾.

En cuanto al tratamiento en el momento del alta, menos de la décima parte de nuestros niños precisó oxígeno suplementario o monitorización de la saturación de oxígeno. La necesidad de broncodilatadores o corticoides inhalados también fue escasa. Sin embargo, datos al respecto en la literatura afirman que los niños prematuros con displasia broncopulmonar hacen uso de estos fármacos con mayor frecuencia que el resto de prematuros o niños nacidos a término⁽⁷⁾.

Hoy en día la prematuridad es uno de los principales problemas a los que se enfrenta la atención perinatal, y la prevención de un parto prematuro y sus secuelas uno de sus principales retos. La afectación respiratoria de estos pacientes, en la que intervienen tanto factores intrínsecos como extrínsecos al paciente, entre ellos la potencial iatrogenia en el manejo de dicha afectación respiratoria, no se limita al período neonatal, y puede prolongarse durante los primeros años de vida o incluso hasta la edad adulta. De ahí el esfuerzo terapéutico actual por el empleo de una asistencia eficaz que resulte menos agresiva para el paciente en un intento de minimizar los posibles efectos secundarios de una asistencia ventilatoria invasiva y prolongada.

BIBLIOGRAFÍA

1. García Arias MB, Zuluaga Arias P, Arrabál Terán MC, Arizcun Pineda J. Factores de riesgo en la mortalidad de los recién nacidos de muy bajo peso con membrana hialina. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 63: 109-15.
2. Sánchez-Torres AM, García-Alix A, Cabañas F, Elorza MD, Madero R, Pérez J, Quero J. Impacto de la reanimación cardiopulmonar avanzada en recién nacidos pretérmino de extremado bajo peso. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66: 38-44.

3. Sánchez Luna M. Asistencia respiratoria neonatal, tendencia actual. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 70: 107-10.
4. Perez Pérez G, Navarro Merino M. Displasia broncopulmonar y prematuridad. Evolución respiratoria a corto y a largo plazo. *An Pediatr (Barc)*. 2010; 72: 79.e1-16.
5. Furman L, Baley J, Borawski-Clark E, Aucott S, Hack M. Hospitalization as a measure of morbidity among very low birth weight infants with chronic lung disease. *J Pediatr*. 1996; 128: 447-52.
6. Gross SJ, Ianuzzi DM, Kveselis DA, Anbar RD. Effect of preterm birth on pulmonary function at school age: a prospective controlled study. *J Pediatr*. 1998; 133: 188-92.
7. Pérez Pérez G, Navarro Merino M, Romero Pérez MM, Sáenz Reguera C, Pons Tubío A, Polo Padillo J. Morbilidad respiratoria tras el alta hospitalaria en prematuros (<32 semanas) con displasia broncopulmonar. *An Pediatr (Barc)*. 2004; 60: 117-24.
8. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Eng J Med*. 2007; 357: 1946-55.
9. Doyle LW, Faber B, Callanan C, Freezer N, Ford GW, Davis NM. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics*. 2006; 118: 108-13.
10. Narang I, Baraldi E, Silverman M, Bush A. Airway function measurements and the long-term follow-up of survivors of preterm birth with and without chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2006; 41: 497-508.
11. Eber E, Zach MS. Long term sequelae of bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy). *Thorax*. 2001; 56: 317-23.
12. Lemon JA, Bauer CR, Oh W, Coronas SB, Papile L-A, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics*. 2001; 107; e1.
13. García Arias MB, Zuluaga Arias P, Arrabal Terán MC, Arizcun Pineda J. Factores en la morbilidad respiratoria de los recién nacidos de muy bajo peso con membrana hialina. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66(4): 375-81.
14. Bancalari E, Claure N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol*. 2003; 8: 63-71.
15. González Armengol C, Omaña Alonso MF. Síndrome de distrés respiratorio neonatal o enfermedad de membrana hialina. *Bol Pediatr*. 2006; 46: 160-165.
16. Luna Paredes MC, Asensio de la Cruz O, Cortell Aznar I, Martínez Carrasco MC, Barrio Gómez de Agüero MI, Pérez Ruiz E, Pérez Frías J, Grupo de Técnicas de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Fundamentos de la oxigenoterapia en situaciones agudas y crónicas: indicaciones, métodos, controles y seguimiento. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 71: 161-74.
17. Gutiérrez Laso A, Sáenz González P, Izquierdo Macián I, Fernández Gilino C, Gimeno Navarro A, Gormaz Moreno M, et al. Presión positiva continua en la vía aérea por vía nasal en el recién nacido prematuro: estudio comparativo de dos modelos de baja resistencia. *An Pediatr*. 2003; 58: 350-6.
18. AARC clinical practice Guideline. Application of continuous positive airway pressure to neonates via nasal prongs or nasopharyngeal tube. *Respir Care*. 1994; 39: 817-23.
19. Maderuelo Rodríguez E, Sanz López E, Franco Fernández ML, Bernardo Atienza B, Sánchez Luna M. Óxido nítrico inhalado como rescate en insuficiencia respiratoria del recién nacido inmaduro. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 62: 68-71.
20. Magny JF, Rigourd V, Kieffer F, Voyer M. Perinatal corticosteroid therapy: modalities, efficacy, consequences. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2001; 30: 36-46.