

# Dificultad respiratoria en el recién nacido

ETIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO *pág. 57*

LOURDES ROMÁN  
Y ADOLF VALLS

Unidad Neonatal. Departamento de Pediatría. Universidad del País Vasco/E.H.U. Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia. España.

## Complicaciones y tratamiento

### Puntos clave

La base actual del tratamiento del SDR en recién nacidos pretérmino es la administración de surfactante exógeno. Otros procedimientos, como las diferentes técnicas de soporte ventilatorio, son de vital importancia para disminuir las complicaciones a largo plazo.

En el momento actual, los surfactantes de origen natural son más eficaces que los sintéticos, aunque el desarrollo de éstos evitaría los posibles problemas inmunológicos e infecciosos debidos a las proteínas heterólogas.

La CPAP, aplicada tempranamente, puede disminuir la necesidad de ventilación mecánica en niños con SDR moderado.

Las nuevas estrategias de ventilación mecánica, como los diferentes módulos de sincronización, son fundamentales en el tratamiento posterior de los casos que siguen requiriendo soporte ventilatorio prolongado.

El tratamiento del síndrome de distrés respiratorio (SDR) está encaminado fundamentalmente a asegurar una buena función pulmonar, de manera que el intercambio gaseoso sea el adecuado, evitando complicaciones como el enfisema intersticial (EI), el neumotórax (NTX) y la enfermedad pulmonar crónica (EPC) o displasia broncopulmonar.

Desde que en la década de los ochenta se empezó a emplear el surfactante exógeno como base principal del tratamiento del SDR, la morbilidad de estos niños pretérmino ha disminuido de forma considerable. El resto del esquema terapéutico debe ir encaminado a aplicar las diferentes técnicas de soporte ventilatorio y a asegurar la homeostasis del medio interno, sin olvidar que el tratamiento de estos niños debe empezar antes del nacimiento. Así, un buen control del embarazo, la utilización de frenadores del parto prematuro, la corticoterapia prenatal como inductora de la madurez fetal y una adecuada asistencia neonatal inmediata aseguran una mejor evolución y respuesta a los tratamientos posteriores.

En este artículo nos vamos a ocupar del tratamiento del SDR, refiriéndonos únicamente al manejo estricto de la insuficiencia respiratoria.

## Administración de surfactante exógeno

El tratamiento con surfactante pulmonar en el pretérmino con SDR es una práctica habitual en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Su utilización en este campo ha sido probablemente el tratamiento más estudiado. Numerosos estudios controlados y aleatorizados han probado su eficacia<sup>1-3</sup>.

La administración intratraqueal de surfactante produce una mejoría de la función pulmonar, aumentando la capacidad residual funcional

(CRF) y la distensibilidad pulmonar. Esto supone una disminución significativa de las necesidades de oxígeno ( $O_2$ ) y de otros parámetros de ventilación mecánica. A estas ventajas se añade la menor incidencia de fuga aérea, EPC y una menor tasa de mortalidad global, sin que se objetive un aumento de secuelas neurológicas a largo plazo.

Se han utilizado diversos tipos de surfactante, de origen natural o sintético. Sin embargo, se han preferido los naturales, ya que tienen un efecto más potente e inmediato que evita una exposición a concentraciones de  $O_2$  y a presiones ventilatorias elevadas<sup>4,5</sup>. Estos hechos se explican por la distinta composición de estos preparados. Los surfactantes de origen animal contienen proteínas asociadas al surfactante que favorecen su expansión y adsorción en la superficie alveolar, lo que les confiere mayor rapidez de acción, a diferencia de los de origen sintético, que carecen de ellas. Sin embargo, se siguen investigando nuevos productos sintéticos, de manera que si a estos preparados se les añadieran polipéptidos de síntesis que emularan la actividad de las proteínas asociadas al surfactante, su efectividad podría mejorar, evitando por otra parte las posibles consecuencias inmunológicas o riesgos infecciosos inherentes a los productos de origen animal.

Para la administración de surfactante se han evaluado dos estrategias<sup>6</sup>. Una consiste en administrar el surfactante al recién nacido de alto riesgo para el SDR inmediatamente después del nacimiento (tratamiento profiláctico). La otra difiere el inicio del tratamiento hasta que el diagnóstico de SDR ha sido establecido (tratamiento de rescate). Si bien hay numerosos estudios que han demostrado mejor efectividad de la estrategia profiláctica<sup>7</sup>, ello supone algunos inconvenientes. El más evidente es que un cierto número de niños nunca desarrollarían SDR y, por lo tanto, son

## Lectura rápida



### Administración de surfactante exógeno

La administración de surfactante produce un aumento de la capacidad residual funcional y de la distensibilidad pulmonar, lo que se traduce en una disminución de la necesidad de ventilación mecánica y en una mayor supervivencia.

El beneficio de la administración de surfactante se acompaña, en general, de pocas complicaciones. Sólo en menos del 3% de los casos se produce una hemorragia pulmonar. Otras alteraciones, como hipotensión, bradicardia e hipoxia, pueden reducirse con técnicas simplificadas de administración (tubo endotraqueal de doble luz).

La administración profiláctica de surfactante en recién nacidos de extremado bajo peso reduce la incidencia de neumotórax y enfisema intersticial, en comparación con el tratamiento de rescate. Asimismo, la aplicación del surfactante en una estrategia de rescate ha mostrado ser más efectiva.



tratados innecesariamente. Una estrategia razonable sería tratar de manera temprana a la mayoría de los casos tan pronto como los signos clínicos de SDR apareciesen, reservando el tratamiento profiláctico para los recién nacidos más inmaduros, que son precisamente en los que se ha mostrado que la estrategia profiláctica es más eficaz<sup>8</sup>. En estos niños de tan alto riesgo para SDR, la administración profiláctica de surfactante disminuye las tasas de NTX, enfermedad intersticial pulmonar (EIT) y mortalidad. Sin embargo, sigue siendo controvertido qué criterios deberían aceptarse como de “alto riesgo” para recibir tratamiento profiláctico con surfactante.

Las técnicas para la administración de surfactante han sido estandarizadas en varios ensayos, de manera que en la actualidad el proceder es diferente según el tipo de surfactante utilizado<sup>9</sup>. La esencia del tratamiento consiste en la instilación intratraqueal con una posición adecuada de la cabeza y el tórax. Sin embargo, un estudio prospectivo mostró que un procedimiento simplificado era también efectivo<sup>9</sup>.

El número de dosis también ha sido ampliamente discutido<sup>10</sup>. En la actualidad se acepta como tratamiento completo la administración de una dosis de surfactante, seguida de un máximo de otras dos adicionales, entre las 6 y 24 h desde la instalación de la primera, si ello fuera necesario.

Aunque la mayoría de los niños responden favorablemente al tratamiento, un 20% continúa con patología respiratoria o no responde en absoluto. Estos pacientes pueden presentar otras alteraciones, como neumonía, hipoplasia pulmonar o cardiopatía, ya que la alteración estructural pulmonar o la asfixia en el momento del nacimiento, con alteración de la función cardíaca, pueden bloquear la respuesta al surfactante.

La única complicación grave del tratamiento con surfactante es la aparición ocasional (< 3%) de hemorragia pulmonar<sup>11</sup>. Esta alteración es más frecuente en los recién nacidos de menor peso y edad gestacional. El riesgo disminuye si se ha administrado corticoterapia prenatal y si se realiza tratamiento precoz con inhibidores de las prostaglandinas, ya que la hemorragia pulmonar no es más que un grado máximo de edema pulmonar que se asocia a la presencia de un ductus arterioso sintomático con cortocircuito izquierda-derecha, con el consiguiente aumento de la presión vascular pulmonar. Esta complicación no siempre ocurre en el momento de la administración del surfactante y puede acontecer horas más tarde, empeorando significativamente la función pulmonar. Por otra parte, la mejoría respiratoria al administrar surfactante en casos de hemorragia pulmonar

apoya la teoría de que ésta inactiva el surfactante<sup>12</sup>. Otras complicaciones que pueden aparecer durante la administración de surfactante, como hipoxia, bradicardia e hipotensión, pueden minimizarse con la administración más lenta y sin retirar la ventilación mecánica, hecho posible gracias a los tubos endotraqueales de doble luz<sup>9</sup>.

En resumen, el tratamiento sustitutorio con surfactante exógeno mejora la función pulmonar del recién nacido con SDR y disminuye la incidencia de complicaciones a corto y a largo plazo, mejorando la supervivencia y la calidad de vida.

## Tratamiento de soporte ventilatorio

Este tratamiento se soporta en las siguientes pautas terapéuticas:

### Oxigenoterapia

El mantenimiento de una oxigenación arterial adecuada es una de las principales metas en el tratamiento del neonato con insuficiencia respiratoria. La administración de O<sub>2</sub> debe ser suficiente para mantener la PaO<sub>2</sub> entre 50 y 60 mmHg. Es preciso evitar cifras más elevadas, para disminuir el riesgo de lesión pulmonar y retinopatía de la prematuridad<sup>13,14</sup>.

El O<sub>2</sub> debe prescribirse según la concentración que queramos administrar a la vía aérea (FiO<sub>2</sub>) y no por la cantidad de flujo. En las fases agudas es necesaria la monitorización de los gases sanguíneos. Hoy en día, gracias a las técnicas no invasivas de medición de PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> y saturación de O<sub>2</sub> transcutáneas, la obtención cruenta de las muestras está prácticamente desechada, lo que ha disminuido el riesgo que supone la manipulación frecuente de estos niños.

### Presión positiva continua de la vía aérea (CPAP)

Desde su introducción por Gregory en el año 1971<sup>15</sup>, el uso de la CPAP ha constituido una parte habitual del tratamiento del SDR, ya sea utilizada de manera temprana antes del inicio de la ventilación mecánica y administración de surfactante, o bien después de la extubación.

La CPAP produce un progresivo “reclutamiento” alveolar al aumentar la CRF, lo que mejora la oxigenación<sup>16</sup>. Además, se cree que puede favorecer la síntesis de surfactante y que, aplicada de forma temprana, puede modificar el curso de la enfermedad, disminuyendo la necesidad y la agresividad de la ventilación mecánica<sup>17</sup>. Sin embargo, los resultados obtenidos hasta ahora con respecto a la administración profiláctica de CPAP para prevenir la morbi-

mortalidad en recién nacidos pretérmino no apoyan la recomendación de aplicarla de modo habitual, y para aclarar su efectividad se precisan más estudios<sup>18</sup>.

Habitualmente, la CPAP se aplica por medio de dispositivos nasales, nasofaríngeos o mascarillas faciales de flujo continuo, u otros más sencillos basados en el sistema Venturi. En los últimos años han proliferado otros sistemas de baja resistencia que han resultado eficaces, pero sin suponer grandes ventajas con respecto a los anteriores, y de coste más elevado<sup>19</sup>.

Para que la CPAP sea eficaz debe producir un "reclutamiento" óptimo, es decir, conseguir la mayor expansión pulmonar sin alterar el retorno venoso, sin riesgo de fuga aérea y evitando otras complicaciones como la obstrucción de las piezas nasales, la distensión gástrica y la lesión de la mucosa nasal. Cuando el recién nacido mejora, se procede a disminuir progresivamente la  $\text{FiO}_2$  y la presión, hasta retirarla completamente. Si el tratamiento con CPAP no mejora suficientemente la oxigenación o, estando con ella, se cumplen los criterios para la administración de surfactante ( $\text{FiO}_2 \geq 0,3$  y clínica compatible con SDR), se procederá a la intubación endotraqueal y, si fuera necesario, al inicio de la ventilación mecánica. Además, la administración de surfactante en niños con SDR que requieran CPAP puede disminuir la necesidad de ventilación mecánica de un 85 a un 43%<sup>20</sup>.

### Ventilación mecánica en el SDR

Para ventilar a recién nacidos pretérmino con SDR se emplean respiradores de flujo continuo, con límite de presión y ciclados por el tiempo. Actualmente, casi todos los respiradores neonatales tienen un dispositivo específico que permite sincronizar adecuadamente las respiraciones del niño con los parámetros ventilatorios, dando lugar a diferentes opciones de ventilación, como sincronizada y asistida-controlada. Aunque el beneficio de estas opciones no puede atribuirse exclusivamente a la sincronización de la ventilación, se ha demostrado una disminución importante del esfuerzo respiratorio, de la agitación, de las fugas aéreas, de complicaciones graves como la hemorragia intraventricular y, por lo tanto, reducción en el tiempo de soporte ventilatorio<sup>21-23</sup>. Otras técnicas de ventilación mecánica convencional, como la garantía de volumen o la ventilación con presión de soporte, deben considerarse en fase de estudio, sin que se hayan establecido aún las ventajas y los riesgos de estas modalidades.

Al iniciar la ventilación mecánica evitaremos situaciones que favorezcan el barotrauma. Así, utilizaremos presiones inspiratorias (PPI) de 15-22  $\text{cmH}_2\text{O}$ , presión espiratoria final posi-

va (PEEP) entre 4-6  $\text{cmH}_2\text{O}$ , frecuencias respiratorias moderadamente elevadas y tiempos inspiratorios de 0,3 s, para conseguir volúmenes minuto correctos sin provocar PEEP inadvertida. Además, se mantendrá un control estricto de la  $\text{FiO}_2$  administrada.

Si el recién nacido prematuro con SDR en ventilación mecánica, requiere  $\text{FiO}_2 > 0,3$  y se han descartado otras complicaciones como el enfisema intersticial, el neumotórax, la persistencia del ductus arterioso y las alteraciones hemodinámicas, se procederá a la administración intratraqueal de surfactante como ha quedado expuesto anteriormente. Después de la instilación de surfactante, la PPI previa se aumenta un 10% durante 5 min. Posteriormente, se evalúa la respuesta al tratamiento y, si la mejoría es evidente, disminuirémos progresivamente la PPI, la  $\text{FiO}_2$  y, por último, la frecuencia respiratoria.

Procuraremos la retirada precoz de la ventilación mecánica instaurando CPAP nasal, nunca con el tubo endotraqueal, para favorecer el mantenimiento de la CRF<sup>24</sup>. Durante el tiempo que dure la ventilación mecánica se realizarán controles radiológicos para asegurar la posición correcta del tubo endotraqueal, evaluar los cambios en el parénquima pulmonar y estimar la vascularización pulmonar, de manera que podamos ajustar los parámetros ventilatorios más adecuados a cada situación. Los respiradores que están capacitados para integrar la señal de flujo permiten monitorizar de forma constante la función pulmonar, tanto de forma numérica como visualizando las curvas de presión-volumen, lo que facilita cualquier cambio en el patrón respiratorio.

Cuando a pesar del tratamiento habitual los resultados no son satisfactorios, o el riesgo de fuga aérea complica la evolución, otras técnicas como la ventilación de alta frecuencia, pueden ser efectivas<sup>25-27</sup>. Esta técnica consiste en la administración de volúmenes corrientes muy pequeños, próximos al espacio muerto, a frecuencias respiratorias suprafisiológicas. La clave para la efectividad de este tratamiento radica en conseguir una presión media de la vía aérea óptima y constante para que el pequeño volumen administrado llegue a la vía aérea distal, sin incrementar las resistencias pulmonares o disminuir el gasto cardíaco. Esto parece disminuir la agresión al pulmón, al evitar las altas presiones de ventilación mecánica convencional que en ocasiones requieren estos niños. Sin embargo, su utilización profiláctica debe ser evaluada minuciosamente, ya que en la actualidad no hay evidencia de la disminución de la mortalidad y, aunque sí parece disminuir las tasas de enfermedad pulmonar crónica, aún se necesitan más estudios para establecer su uso sistemático<sup>28</sup>.

## Lectura rápida



### CPAP

La CPAP produce un progresivo aumento del "reclutamiento" pulmonar. Puede favorecer la síntesis de surfactante y mejorar significativamente la función pulmonar. Sin embargo, no existe evidencia suficiente para recomendar su aplicación sistemática.

La CPAP "óptima" es fundamental para mejorar la función pulmonar sin provocar alteraciones hemodinámicas ni complicaciones graves, como enfisema intersticial o neumotórax.

### Ventilación mecánica

La utilización de la ventilación mecánica debe supeditarse a evitar el volutrauma, utilizando inicialmente parámetros ventilatorios poco agresivos y administrando surfactante precozmente. Debe plantearse la retirada temprana del soporte ventilatorio.

Nuevas estrategias ventilatorias, como la ventilación de alta frecuencia, pueden resultar eficaces para disminuir las complicaciones graves, o cuando la ventilación mecánica convencional no resulta eficaz. Sin embargo, su utilización profiláctica no ha sido probada.

### Tratamiento farmacológico

Otros tratamientos, como la analgesia, la sedación y medidas ambientales, pueden coadyuvar al tratamiento convencional de esta grave enfermedad.





## Bibliografía recomendada

**Soll RF, Blanco F.** Natural surfactant extract vs. synthetic surfactant in the treatment of established respiratory distress syndrome. Systematic Review. Cochrane Neonatal Group, Issue 1, 2003.

*Revisión sistemática de ensayos clínicos que comparan el efecto de los surfactantes naturales y sintéticos en recién nacidos pretérmino con síndrome de distrés respiratorio. El metaanálisis concluye que la utilización de surfactantes naturales disminuye el riesgo de complicaciones y mortalidad.*

**Soll RF, Morley CJ.** Prophylactic vs. selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. Systematic Review. Cochrane Neonatal Group, Issue 1, 20.

*Revisión de ensayos aleatorizados sobre la administración profiláctica o de rescate de surfactante exógeno en el síndrome de distrés respiratorio. Concluye que el uso profiláctico de surfactante exógeno en recién nacidos muy inmaduros disminuye la incidencia de enfisema intersticial, neumotórax y mortalidad.*

**Valls i Soler A, Fernández-Ruanova B, López-Heredia J, Román- Etzebarria L, Rodríguez-Soriano J, Carretero V, et al.** A randomized comparison of surfactant dosing via a dual-lumen endotracheal tube in respiratory distress syndrome. The Spanish Surfactant Collaborative Group. Pediatrics 1998;101:E4. [www.pediatrics.org/cgi/content/full/101/4/e](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/101/4/e)

*Estudio aleatorizado en recién nacidos con síndrome de distrés respiratorio comparando la administración clásica de surfactante en forma de bolo, con la instilación a través de un tubo endotraqueal de doble luz. Concluye que con este último método se reducen los episodios de hipoxia y bradicardia.*

**Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, Greisen G, Robertson B, Bertelsen A, et al.** Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. N Engl J Med 1994;331:1051-55. [www.pediatrics.org/cgi/content/full/103/2/e](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/103/2/e)

*Este trabajo concluye que la CPAP nasal y la administración temprana de surfactante exógeno mejora la oxigenación y reduce la necesidad de ventilación mecánica en recién nacidos <30 semanas de gestación con síndrome de distrés respiratorio.*

**Sinha SK, Donn SM.** Advances in neonatal conventional ventilation. Arch Dis Child 1996;75:135.

*Revisión general de la ventilación mecánica convencional en el período neonatal que incluye modalidades técnicas, ventajas y limitaciones así como perspectivas futuras.*

## Tratamiento farmacológico

Hay que tener en cuenta que el recién nacido con SDR puede presentar hipertensión pulmonar. En algunos de ellos la administración de tratamientos que disminuyan las resistencias pulmonares (relajación muscular, sedación y administración de óxido nítrico inhalado) puede mejorar el cuadro de insuficiencia respiratoria<sup>29-31</sup>. Sin embargo, la eficacia del óxido nítrico no ha sido probada en prematuros, por lo que su utilización debe reservarse para casos de extrema gravedad, sin respuesta a tratamientos convencionales en el contexto de estudios prospectivos. Otros métodos no farmacológicos, como la sedación y los límites de la intensidad de luz y ruido ambientales, pueden disminuir la agitación y la hipoxemia, favoreciendo el confort de estos niños críticamente enfermos.

## Bibliografía



● Importante    ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

- Martín RJ. Neonatal surfactant therapy. Where do we go? J Pediatr 1991;118:555.
- Halliday HL. Surfactant replacement. En: Klaus MH, Fanaroff AA, editors. Year Book of Neonatal Medicine 1991. St Louis, EEUU: Mosby Year Book, 1991; p. XIV-XXI.
- Soll RF. Natural surfactant extract treatment of RDS. En: Sinclair JL, et al, editors. Neonatal Module of the Cochrane Database of Systematic Reviews. The Cochrane Collaboration. Issue 1. Oxford: Update Software, 1997.
- Soll RF, Blanco F. Natural surfactant extract vs. synthetic surfactant in the treatment of established respiratory distress syndrome. Systematic Review. Cochrane Neonatal Group, Issue 1, 2003.
- Halliday HL. Overview of clinical trials, comparing natural and synthetic surfactants. Biol Neonate 1995;67(Suppl 1):32. ECC
- Soll RF, Morley CJ. Prophylactic vs. selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. Systematic Review. Cochrane Neonatal Group, Issue 1, 2003.
- Egberts J, Brand R, Walti H, Bevilacqua G, Breart G, Gardini F. Mortality, severe respiratory distress syndrome and chronic lung disease of newborn are reduced more after prophylactic than after therapeutic administration of surfactant curosurf. Pediatrics 1997;100:E4.
- Soll RF. Surfactant treatment of the very preterm infant. Biol Neonate 1998;74(Suppl 1):35-42.
- Valls i Soler A, Fernández-Ruanova B, López-Heredia J, Román- Etzebarria L, Rodríguez-Soriano J, Carretero V. A randomized comparison of surfactant dosing via a dual-lumen endotracheal tube in respiratory distress syndrome. The Spanish Surfactant Collaborative Group. Pediatrics 1998; 101:E4.
- Disponible en <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/101/4/e.ECC>
- Zola EM, Gunkel JH, Chan RK, Lim MO, Knox I, Feldman BH, et al. Comparison of three dosing procedures for administration of bovine surfactant to neonates with respiratory distress syndrome. J Pediatr 1993;122:453-9.
- Raju TN, Langenberg P. Pulmonary hemorrhage and exogenous surfactant therapy: a metaanalysis. J Pediatr 1993;123:603-10. MET
- Pandit PB, Dunn MS, Colucci EA. Surfactant therapy in neonates with respiratory deterioration due to pulmonary haemorrhage. Pediatrics 1995;95:32-6.
- Walsh WF, Hazinski TA. Bronchopulmonary dysplasia. En: Spitzer A, editor. Intensive Care of the Fetus and Neonate. St. Louis: Mosby, Year Book, 1996; p. 642.
- McPherson AR. Retinopathy of Prematurity. Toronto: BC Decker, 1986.
- Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Halmilton WK. Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure. N Engl J Med 1971;284:1333-40.
- Saunders RA, Milner AD, Hopkin IE. The effect of CPAP on lung mechanics and lung volumes in the neonate. Biol Neonate 1976;29:178-86.
- Gittermann MK, Fusch C, Gittermann AR, Regazzoni BM, Moessinger AC. Early nasal continuous positive airway pressure treatment reduces the need for intubation in very low birth weight infant. Eur J Pediatr 1997;156:384-8.
- Subramanian P, Henderson-Smart DJ, David PG. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. Systematic Review. Cochrane Neonatal Group, Issue 1, 2003.
- Kavvadia V, Greenough A, Dimitriou G. Effect on lung function of continuous positive airway pressure administered either by infant flow driver or a single nasal prong. Eur J Pediatr 2000;159:289-92.
- Verder H, Robertson B, Greisen G, Ebbesen F, Albertsen P, Lundstrom K, et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1994;331:1051-55.
- Perlman JM. Intraventricular hemorrhage. Pediatrics 1989;84:913-5.
- Amitay M, Etches PC, Finer NN, Maidens JM. Synchronous mechanical ventilation of the neonate with respiratory disease. Crit Care Med 1993; 21:118-24.
- Greenough A, Milner AD, Dimitrou G. Synchronized mechanical for respiratory support in newborn infants. Systematic Review. Cochrane Neonatal Group. Issue 1, 2003.
- Davis P, Jankov R, Doyle L, Henschke PH. Randomised, controlled trial of nasal continuous positive airway pressure in the extubation of infants weighing 600-1200 gr. Arch Dis Child Fetal Neonatal 1998; 79:F58.
- The HIFO Study Group. Randomised study of high frequency oscillatory ventilation in infants with severe respiratory distress syndrome. J Pediatr 1993;122: 609.
- Morcillo F, Gutiérrez A, Izquierdo I, Pérez J, Quero J, Elorza MD, et al. Ventilación de alta frecuencia como estrategia de rescate en el recién nacido. Estudio multicéntrico español. I. An Esp Pediatr 1999;50: 269.
- Truog WE. High-frequency ventilation vs. conventional ventilation. No winner but no loser. J Pediatr 1999;135:9-11.
- Henderson-Smart DJ, Bhuta T, Cools F, Offringa M. Effective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute dysfunction pulmonary in preterm infants. Systematic Review. Cochrane Neonatal Group. Issue 1, 2003.
- Cools F, Offringa M. Neuromuscular paralysis for newborn infants receiving mechanical ventilation. Systematic Review. Cochrane Neonatal Group. Issue 1, 2003.
- Kinsella JP, Neish SR, Shaffer E, Abman SH. Low-dose inhalation nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Lancet 1992;340:819-20.
- Kinsella JP, Abman SH. Clinical approach to inhaled nitric oxide therapy in newborn with hypoxemia. J Pediatr 2000;136:717-26.