

Opciones terapéuticas actuales para la apnea de la prematuridad

E. Torres Martínez, A. Gutiérrez Laso

Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Hospital Infantil «La Fe». Valencia

Resumen

La apnea de la prematuridad es una patología característica de recién nacidos prematuros, que refleja la inmadurez de los mecanismos de control de la respiración. El aumento de la incidencia y la supervivencia de los niños prematuros conlleva que la apnea de la prematuridad sea una patología altamente prevalente en las unidades de cuidados intensivos neonatales. El manejo de esta patología consiste, por una parte, en optimizar las medidas de cuidado del prematuro y, por otra parte, en la identificación y el tratamiento de las causas subyacentes que puedan empeorar la clínica, como infecciones, anemia, hipoglucemia, ductus arterioso persistente, etc. La estimulación física (kinesioterapia) se emplea frecuentemente, y reduce la apnea de forma significativa. El tratamiento específico incluye el uso de fármacos, como las metilxantinas, y de soporte ventilatorio: presión positiva continua en la vía respiratoria (CPAP), ventilación nasal con presión positiva intermitente (VNPPI) y ventilación mecánica convencional (VMC). La instauración del tratamiento es escalonada, lo mismo que su retirada ante la mejoría clínica, en sentido inverso a su instauración.

Palabras clave

Apnea, prematuridad, cafeína, CPAP, VNPPI, VMC

Abstract

Title: Current therapeutic options for the apnea of prematurity

Apnea of prematurity is a characteristic pathology in premature newborns, reflex of respiratory system immaturity. The increase of the incidence and survival of premature newborns makes this pathology highly prevalent in the neonatal intensive care units. On one hand, the management of this pathology consists of optimizing the care measures of the premature baby. On the other hand, the identification and treatment of underlying causes that might be worsening the clinic such as infections, anaemia, hypoglycaemia, and persistent arterial ductus, etc. The physical stimulation (kinesiotherapy) is frequently used and reduces the apnea significantly. The specific treatment includes the use of drugs such as methylxanthine, and ventilatory support: CPAP, nasal noninvasive ventilation n-INV and CMV. The implementation of the treatment must be spaced out as well as its withdrawal before the clinical improvement, inversely as regards to its implementation.

Keywords

Apnea, prematurity, caffeine, CPAP, n-INV, CMV

Introducción

La apnea de la prematuridad es una patología típica de recién nacidos prematuros (RNP), condicionada por las características de inmadurez de los mecanismos de control de la respiración. En los últimos 20 años se ha producido un avance muy importante en el manejo de estos recién nacidos, sobre todo en las medidas de soporte ventilatorio, lo que ha permitido un aumento de la supervivencia de RNP. Esto, junto con otros factores que favorecen la prematuridad, como los avances en técnicas de fertilización, el estrés laboral de la mujer, etc., ha condicionado un aumento significativo de la incidencia de RNP y, por tanto, de las patologías propias de éstos, entre ellas el síndrome apneico.

Se considera apnea patológica todo episodio de ausencia de flujo respiratorio de duración superior a 20 segundos, y los de duración inferior que se acompañan de repercusión hemo-

dinámica (bradicardia y/o hipoxemia)¹. Por tanto, deben diferenciarse de la respiración periódica, un patrón normal de respiración en los RNP, que consiste en pausas de respiración irregulares de corta duración, sin repercusión hemodinámica y que se recuperan espontáneamente.

Etiológicamente se distinguen dos tipos de apnea patológica:

- Apnea primaria, idiopática o de la prematuridad, debida a la inmadurez de los mecanismos de regulación de la respiración.
- Apnea secundaria o sintomática, en la que se identifica una causa responsable. Las más frecuentes son las siguientes: sepsis, infección viral respiratoria, alteraciones metabólicas (glucosa, calcio, sodio, etc.), depresión farmacológica, fatiga muscular, obstrucción de la vía respiratoria, reflujo gastroesofágico (RGE), anemia, ductus arterioso persistente (DAP) y alteraciones del sistema nervioso central (SNC).

Según el mecanismo de producción, las apneas se clasifican en los siguientes tipos²:

- Central: se acompaña de ausencia de movimientos respiratorios, secundarios a falta de estímulo nervioso.
- Obstructiva: si hay movimientos respiratorios.
- Mixta: cuando se identifica una fase central y otra obstructiva.

Epidemiología

La presencia de episodios recurrentes de apnea en los recién nacidos es muy frecuente. Aparece en el 50% de los recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP) (<1.500 g), y es inversamente proporcional a la edad gestacional de éstos, en un 84% de los menores de 34 semanas de edad gestacional y hasta en un 95-100% de los prematuros de menos de 28 semanas¹. La persistencia de apneas también se relaciona de manera inversa a la madurez del recién nacido en el momento del parto; generalmente se resuelve a las 34 semanas de edad posconcepcional en los mayores de 28 semanas, pero puede persistir más allá de las 40 semanas en los prematuros extremos (<28 semanas).

Fisiopatología

Se ha escrito mucho acerca de las bases fisiopatológicas que intentan explicar la apnea en los prematuros. En la actualidad se tiende a pensar que la división entre central y obstructiva se debe más a los déficit en los sistemas de monitorización de estos niños que a las diferencias reales en cuanto al mecanismo de producción³. Las características de la vía respiratoria superior, la inmadurez del SNC o la influencia del reflejo de Hering-Breuer son algunos de los factores que explican la apnea de la prematuridad^{2,4}.

Hasta en un 80% de las apneas se ha descrito un componente obstructivo, y algunos estudios recientes atribuyen a este hecho un origen central, por pérdida de tono muscular³.

Anatómicamente, la laringe y la faringe del RNP tienen una serie de características que las hace especialmente vulnerables a cerrarse. La laringe en estos recién nacidos es estrecha en todos sus diámetros, particularmente respecto a la tráquea. Con frecuencia, en el momento de la intubación de un neonato con apnea, la glotis se encuentra cerrada, a diferencia de lo que cabría esperar en un paciente hipotónico por la hipoxia. También se han descrito episodios de esfuerzo respiratorio contra una glotis cerrada. Todo esto hace pensar que el origen de la apnea sea el cierre de la vía respiratoria superior en esta localización. En las laringoscopias de niños con apnea es habitual el hallazgo de un engrosamiento en la zona de los aritenoides.

El reflejo laríngeo está bien documentado en niños pretérmino. En respuesta a la llegada del bolo deglutido se produce el cierre de la glotis y, si se prolonga, aparece la apnea. Se ha sugerido que la apnea del prematuro es una exageración de este reflejo protector de la vía respiratoria. Esto explicaría la relación de pausas de apnea con episodios de RGE. Aunque sí se asocia una mayor incidencia de apneas tras las tomas y se ha observado la presencia de regurgitaciones en prematuros con clínica, el tratamiento del

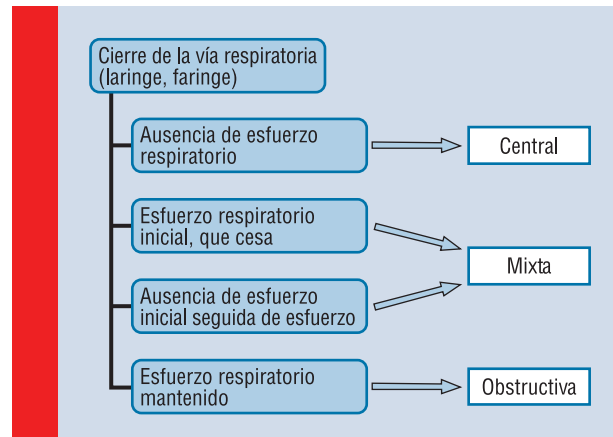


Figura 1. Clasificación de las apneas según la respuesta del RNP al cierre de la vía respiratoria superior

reflujo no ha podido demostrar de modo concluyente una disminución significativa de las apneas. Más que una relación causal entre el RGE y la apnea, parece haber una relación de coexistencia por compartir ambos efectos la misma causa⁵.

En niños con malformaciones del SNC e hidrocefalia, se produce una parálisis del abductor de las cuerdas vocales por el aumento de la presión intracraneal, que puede dar lugar a una apnea secundaria a la obstrucción de la vía respiratoria superior. En estudios realizados en animales, al estimular el nervio laríngeo se provoca un cierre de la glotis seguido de apnea. Esta reacción es reflejo de la prematuridad, y aparecen apneas más prolongadas cuanto más inmaduro es el animal³.

La faringe es otro de los puntos vulnerables de oclusión de la vía respiratoria superior, porque es una estructura sin soporte esquelético y que depende de músculos como el geniogloso y el geniioideo para mantenerse abierta. La disminución del tono en la fase REM del sueño predispone al cierre de la vía respiratoria, con la consecuente contracción de la musculatura para restablecer la luz de la vía respiratoria. Se ha observado en prematuros con apneas una respuesta paradójica al cierre de la vía respiratoria con disminución del tono de estos músculos. Todo ello, junto con el hecho de que los prematuros duermen el 80% del día, explicaría el aumento de las pausas de apnea durante el sueño⁶.

El cese del flujo en la vía respiratoria superior causa secundariamente el cierre de otras estructuras de la vía respiratoria, al disminuir el contenido de aire que las mantiene abiertas. Pues bien, el cierre de la vía respiratoria superior parece ser el mecanismo inicial y común de todas las apneas. Se han descrito distintas circunstancias que favorecen el cierre de la vía respiratoria superior. Según la respuesta del RNP a dicho cierre (laringe, faringe) (figura 1), las apneas se clasificarían en varios tipos³:

1. Sin esfuerzo respiratorio: central.
2. Esfuerzo respiratorio inicial no mantenido: mixta.
3. Sin esfuerzo respiratorio inicial pero sí en un segundo tiempo: mixta.
4. Esfuerzo respiratorio: obstructiva.

La inmadurez de los neonatos prematuros en el control de la actividad respiratoria desempeña claramente un papel importante en la apnea de la prematuridad. La madurez de los sistemas centrales de control depende de la edad gestacional. Se ha descrito una escasa respuesta del centro respiratorio al CO₂, una respuesta atípica a la hipoxia o una conducción nerviosa en el tallo cerebral, enlentecida en neonatos con apnea comparada con la de otros sanos de la misma edad gestacional^{3,6}. La respiración periódica es otra de las manifestaciones de la inmadurez de los sistemas de control de la respiración; aunque ésta no se considera patológica, también responde al tratamiento con metilxantinas. Sin embargo, la existencia de respiración periódica no implica necesariamente la aparición de apneas.

Otras características especiales influyen en la fisiopatología de las apneas del prematuro, como la posición del cuello y la estabilidad del tórax que se consigue con la edad.

Características clínicas y monitorización

Es importante describir la secuencia de manifestaciones clínicas y comprobar los registros de monitorización en los episodios de apnea. Ante la falta de sistemas para registrar el flujo respiratorio que puedan emplearse de forma sistemática en las unidades neonatales, y teniendo en cuenta los déficit de los sistemas de monitorización de esfuerzo respiratorio por detección de los movimientos en el tórax que son fácilmente artefactables, el seguimiento de estos niños se centra en la detección de los efectos resultantes de la apnea (bradicardia e hipoxemia), para definir su intensidad y frecuencia, estimar el grado de repercusión clínica e indicar el tratamiento.

La hipoxemia y la bradicardia secundarias a un proceso de apnea, seguidas de hipertensión arterial inicial e hipotensión posterior, que podrían conllevar la aparición de una parada cardiorrespiratoria, pueden tener repercusión en el desarrollo neurológico, en la progresión de retinopatía de la prematuridad, enterocolitis necrosante, etc. El nivel de desaturación no se correlaciona con la gravedad de la bradicardia, salvo en casos extremos, por lo que se recomienda monitorizar tanto la frecuencia cardíaca como la saturación de oxígeno. En general, se recomienda la monitorización durante el ingreso hasta 7 días después del último episodio. Estaría indicado prolongarla en el domicilio ante la persistencia de apnea con desaturaciones cuando el niño reúne las condiciones suficientes para ser dado de alta. Se mantendrá hasta pasado un mes sin apneas antes de la semana 44 de edad posconcepcional, o tras 2 meses libres de apneas si el último episodio se presentó después de las 44 semanas¹.

Tratamiento

Los aspectos que hay que tener en cuenta en el tratamiento de la apnea en el prematuro son, por una parte, optimizar las medidas de cuidado del prematuro: termoneutralidad, elevación

del plano de la cuna, posición en decúbito prono evitando la flexión cervical excesiva, minimizar el uso de maniobras que puedan desencadenar estímulos inhibitorios pulmonares, como la aspiración faríngea prolongada o la hiperinsuflación, utilizar medidas de analgesia durante los procedimientos dolorosos a los que son sometidos los recién nacidos, y la administración juiciosa de oxígeno, ya que tanto la hipoxemia moderada como los aumentos rápidos en la FiO₂ pueden desencadenar una pausa de apnea. Por otra parte, hay que identificar y tratar las causas subyacentes que puedan estar empeorando la clínica, como las infecciones, la anemia, la hipoglucemia, DAP, etc.

La estimulación física (kinesioterapia) se emplea frecuentemente, y reduce la apnea de forma significativa⁷.

El tratamiento de la apnea primaria, y en ocasiones el tratamiento coadyuvante en la apnea sintomática, se basa en el uso de ciertos fármacos, como las metilxantinas y el doxapram, y de soporte ventilatorio: presión positiva continua en la vía respiratoria (CPAP), ventilación nasal con presión positiva intermitente (VNPPi) y ventilación mecánica convencional (VMC). La instauración del tratamiento es escalonada, lo mismo que su retirada paulatina ante la mejoría clínica, en sentido inverso a su instauración.

Metilxantinas

Constituyen el tratamiento farmacológico de elección en el tratamiento de la apnea del prematuro^{8,9}. La cafeína, la teofilina y la aminofilina se utilizan desde la década de los setenta porque estimulan los esfuerzos respiratorios aumentando el volumen tidal, el volumen por minuto y la frecuencia respiratoria. Se desconoce cuál es el mecanismo de acción de estos compuestos. Posiblemente por su efecto inhibitorio sobre los receptores de la adenosina^{10,11}, aumentan la respuesta de los quimiorreceptores al CO₂. Puede que también posean un efecto estimulador del SNC, así como del aumento de la contractilidad de los músculos respiratorios, disminuyendo la fatiga del diafragma. Entre sus efectos también se encuentran el aumento de la presión arterial y el gasto cardíaco.

Su eficacia frente a placebo ha sido sobradamente demostrada en una revisión sistemática de la Cochrane Library (Henderson-Smart y Steer, 2002)⁸. En esta revisión, que compara el uso de cafeína con el de teofilina, los autores concluyen que «la cafeína parece tener efectos a corto plazo sobre la apnea/bradicardia que son similares a los de la teofilina. En función de otras ventajas de la cafeína, como el mayor índice terapéutico, una absorción enteral más fiable y su semivida más larga¹², este fármaco parece ser el tratamiento de preferencia para la apnea en neonatos prematuros». En esta revisión también se concluye que «se necesitan ensayos clínicos para demostrar la efectividad y la seguridad de la cafeína y los efectos a largo plazo sobre el neurodesarrollo»⁹.

Existe la posibilidad de que las metilxantinas causen un daño potencial, por ser inhibidores de los receptores de adenosina. En estudios experimentales realizados en animales se ha observado que la adenosina preserva el nivel de trifosfato de adenosina

(ATP) cerebral, protegiendo las neuronas durante la hipoxia e isquemia. Además, las metilxantinas incrementan el consumo de oxígeno en niños pretérmino y, por tanto, pueden disminuir su crecimiento¹⁰.

Con la finalidad de estudiar los posibles efectos a largo plazo de la cafeína administrada como tratamiento de la apnea del prematuro, Schmidt et al.¹³ realizaron un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo, para determinar la eficacia y la seguridad a corto y largo plazo de la cafeína. Los datos referidos al neurodesarrollo, que es su resultado principal, aún no se han publicado, porque el periodo de seguimiento de 21 meses finalizaba en 2006. Pero sí se han publicado los resultados secundarios, con un estudio de los efectos de la cafeína a corto plazo, en el que se concluye lo siguiente:

- La cafeína reduce significativamente la frecuencia de displasia broncopulmonar.
- La tasa de fallecimientos y las alteraciones en la ecografía del SNC y en los estudios de conducción nerviosa antes del alta no difieren significativamente entre ambos grupos.
- La ganancia ponderal durante las 3 primeras semanas en el grupo de la cafeína es menor, sin diferencias significativas a las 4-6 semanas del estudio.
- El grupo control requirió una semana más de soporte ventilatorio (CPAP, VMC y O₂) que el grupo de la cafeína.
- En el análisis *a posteriori* se observó una menor necesidad de tratamiento del DAP en el grupo de la cafeína. Los autores atribuyen este resultado a la mayor necesidad de soporte ventilatorio en el grupo placebo y, por tanto, a un mayor número de indicaciones de tratamiento de DAP. Asimismo, señalan la necesidad de realizar estudios adicionales para clarificar este hallazgo.

Actualmente, y a la espera de que se publiquen los resultados del estudio sobre los efectos de la cafeína a largo plazo, ésta es el tratamiento de elección para la apnea del prematuro⁹.

CPAP nasal/IMV nasal

La CPAP aplicada con cánulas nasales es un método útil y seguro como soporte respiratorio del prematuro^{15,16}, que reduce la incidencia de la apnea obstructiva y mixta por varios mecanismos, como impedir el cierre de la vía respiratoria, aumentar la capacidad residual funcional e inhibir el reflejo de Hering-Breuer, entre otros¹⁷⁻¹⁹. A pesar de ello, muchos prematuros con apneas precisarán intubación y conexión a VMC. Son muchas las razones para intentar disminuir el uso y la duración de la intubación endotraqueal de los RNP (barotrauma, traumatismo de las vías respiratorias, infección), por lo que en los últimos años se plantea como alternativa terapéutica la aplicación de VNPPI. Es una modalidad sencilla, de eficacia ya demostrada y superior a la CPAP para la extubación²⁰⁻²³. También se ha demostrado que disminuye el trabajo respiratorio en comparación con la CPAP en RNP con insuficiencia respiratoria²⁴.

Los estudios publicados que analizan ambos tipos de ventilación no invasiva para el tratamiento de apneas en el RNP muestran resultados contradictorios. Lin et al.²⁵ concluyen que

la VNPPI es más efectiva que la CPAP nasal para reducir la apnea del prematuro. Por el contrario, Ryan et al.²⁶ realizan un ensayo clínico aleatorizado, cruzado con CPAP y VNPPI, en el que no encuentran ventajas de la segunda con respecto a la CPAP para el tratamiento de la apnea. En la revisión Cochrane sobre el tema se concluye que la VNPPI puede ser un método útil para aumentar los efectos beneficiosos en los RNP con apnea, ya que su uso parece reducir la frecuencia de las apneas de una manera más eficaz que la CPAP, aunque se necesitarían más estudios sobre su seguridad y eficacia antes de recomendarla como tratamiento estándar para la apnea²⁷.

Kinesioterapia

La estimulación táctil y otras formas de estimulación vestibular pueden disminuir el número de apneas de manera significativa. Se han realizado estudios con diferentes técnicas de estimulación kinestésica (colchón de agua [Korner, 1978], dispositivo de rotación de la cama [Tuck, 1982] y manguito de presión arterial con insuflaciones regulares bajo el tórax [Jirapet, 1993]), y en todos ellos se demuestra una disminución del número de apneas y bradicardias en relación con el grupo control. Comparada con la teofilina para el tratamiento de la apnea del prematuro, es menos eficaz (Osborn, 1998). En una revisión sistemática de la Cochrane Library, realizada por Osborn y Henderson-Smart (2000), se concluye que hay pocas evidencias para recomendar la estimulación kinestésica como tratamiento clínicamente significativo del prematuro⁷.

Conclusiones

La apnea de la prematuridad es una patología con elevada prevalencia en las unidades de cuidados intensivos neonatales, debido tanto al aumento del número de prematuros como al incremento de su supervivencia. Las bases fisiopatológicas de la apnea no están bien establecidas, aunque se han implicado diversos mecanismos relacionados con la inmadurez de distintos sistemas y estructuras por la prematuridad. Aunque la evolución natural de este síndrome es hacia la desaparición, su existencia debe ser tratada, dado el riesgo potencial de muerte y la patología grave que conlleva en el prematuro. El tratamiento de elección es la cafeína. No se sabe todavía si este tratamiento puede tener repercusiones graves sobre el neurodesarrollo de los pacientes que la reciben. La ventilación no invasiva es necesaria en los casos en que fracase el tratamiento médico. La CPAP es la modalidad inicial de elección, aunque la IMV nasal parece aportar más ventajas, por lo que se utiliza como tratamiento de rescate previo a la ventilación invasiva. ■

Bibliografía

1. Pérez Rodríguez J. Apnea en el periodo neonatal. En: Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. AEP. BI-1498-00.
2. Miller MJ, Martin RJ. Pathophysiology of apnea of prematurity. En: Polin RA, Fox WW, eds. Fetal and Neonatal Physiology, 2.ª ed. Londres: WB Saunders Company, 1998; 1.129.

3. Ruggins NR. Pathophysiology of apnoea in preterm infants. *Arch Dis Child*. 1991; 66: 70-73.
4. Baird TM. Clinical correlates, natural history and outcome of neonatal apnoea. *Semin Neonatol*. 2004; 9: 205-211.
5. Kimball AL, Carlton DP. Gastroesophageal reflux medications in the treatment of apnea in premature infants. *J Pediatr*. 2001; 138: 355-360.
6. Hansen T, Corbet A. Control de la respiración. En: Schaffer A, Avery G, eds. *Enfermedades del recién nacido*, 6.^a ed. Buenos Aires: Editorial Panamericana, 1996; 500-503.
7. Osborn DA, Henderson-Smart DJ. Estimulación kinestésica para el tratamiento de la apnea en lactantes prematuros (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 n.º 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 2. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.).
8. Henderson-Smart DJ, Steer P. Methylxanthine treatment for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; 3: CD000140.
9. Steer PA, Henderson-Smart DJ. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; 2: CD000273.
10. Millar D, Schmidt B. Controversies surrounding xanthine therapy. *Semin Neonatal*. 2004; 9: 239-244.
11. Bancalari E. Caffeine for apnea of prematurity. *NEJM*. 2006; 354: 2.179-2.181.
12. Blanchard PW, Aranda JV. Pharmacotherapy of respiratory control disorders. En: Beckerman RC, Brouillette RT, Hunt CE, eds. *Respiratory Control Disorders in Infants and Children*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992; 352-370.
13. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. The Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *NEJM*. 2006; 354: 2.112-2.121.
14. Henderson-Smart D, Steer P. Doxapram treatment for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 4: CD000074.
15. Davis P, Davies M, Faber B. A randomized controlled trial of two methods of delivering nasal continuous positive airway pressure after extubation to infants weighing less than 1000 g: binasal (Hudson) versus single nasal prongs. *Arch Dis Child*. 2001; 85: 82F-85F.
16. Gutiérrez A, Sáenz P, Izquierdo I, 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(4): 350-356.
17. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for apnea of prematurity (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, 1, 2002. Oxford: Update Software. CD002272.
18. Henderson-Smart DJ, Subramaniam P, Davis PG. Continuous positive airway pressure versus theophylline for apnea in preterm infants (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, 2, 2001. Oxford: Update Software. CD001072.
19. Miller MJ, Carlo WA, Martin RJ. Continuous positive airway pressure selectively reduces obstructive apnea in preterm infants. *J Pediatr*. 1985; 106: 91-94.
20. Khalaf MN, Brodsky N, Hurley J, Bhandari V. A prospective randomized, controlled trial comparing synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure as modes of extubation. *Pediatrics*. 2001; 108: 13-17.
21. Barrington KJ, Bull D, Finer, NN. Randomized trial of nasal synchronized intermittent mandatory ventilation compared with continuous positive airway pressure after extubation of very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2001; 107: 638-641.
22. Manzar S, Fair AK, Pai MG, Paul J, Manikout P, George M, et al. Use of nasal intermittent pressure ventilation to avoid intubation in neonates. *Saud Med J*. 2004; 25: 1.464-1.467.
23. Campbell DM, Shah PS, Shah V, Nelly EN. Nasal continuous positive airway pressure from high for canula versus infant flow for preterm infants. *J Perinatol*. 2006; 26: 546-549.
24. Aghai ZH, Saslow JG, Ancla T, Milcareck B, Hart J, Lawrysh-Plunkett R, et al. Synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation (SNIPPV) decreases work of breathing (WOB) in premature infants with respiratory distress syndrome (RDS) compared to nasal continuous positive airway pressure (NCPAP). *Pediatr Pulmonol*. 2006; 41: 875-881.
25. Lin CH, Wang ST, Lin YJ, Yeh TF. Efficacy of nasal intermittent positive pressure ventilation in treating apnea of prematurity. *Pediatr Pulmonol*. 1998; 26: 349-353.
26. Ryan CA, Finer NN, Peters KL. Nasal intermittent positive-pressure ventilation offers no advantages over nasal continuous positive airway pressure in apnea of prematurity. *Am J Dis Child*. 1989; 143: 1.196-1.198.
27. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for apnea of prematurity (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, 1, 2002. Oxford: Update Software. CD002272.