

Articulos originales

EVOLUCION DE NEONATOS CON MEMBRANA HIALINA, MANEJADOS INICIALMENTE CON PRESIÓN POSITIVA CONTINUA NASAL

Dra. Adriana Jonguitud- Aguilar.

RESUMEN

Objetivo: Describir la morbilidad y la frecuencia de ventilación mecánica intermitente en pacientes con enfermedad de membrana hialina, manejados inicialmente presión positiva continua nasal

Métodos: Es un estudio observacional, analítico, transversal, comparativo y prospectivo. Se estudiaron pacientes neonatos menores de 35 semanas con Enfermedad de Membrana Hialina, clasificados de acuerdo a su peso al nacer en menores de 1500 g y mayores de 1500 g. Su asistencia ventilatoria se estratificó en tres fases, casco cefálico, presión positiva continua nasal y ventilación mecánica intermitente.

Resultados: 40 (48%) pacientes se manejaron con CPAP nasal al inicio y 8 de estos pacientes se intubaron en las 72 horas siguientes. De los 29 pacientes manejados con casco cefálico de manera inicial, finalmente dos requirieron intubación, sin responder al manejo con nCPAP por persistir con apneas y desaturaciones. Se manejaron con ventilación mecánica intermitente, 27% de los pacientes menores de 1500 g y 13% de los mayores de 1500 g. La sobrevida fue de 76% para menores 1500 g y de 94% para pacientes mayores de 1500 g. La hemorragia intraventricular, la displasia broncopulmonar y la sepsis tardía fue similar a la reportada, en la literatura. Las complicaciones más frecuentes, de los manejados con CPAP nasal fueron lesión de nariz, tapones mucosos y neumotórax.

Conclusiones: El nCPAP como asistencia ventilatoria en el manejo de pacientes con EMH en este estudio fue efectivo y disminuyó la necesidad de ventilación mecánica

Palabras clave: CPAP, enfermedad de membrana hialina, síndrome de dificultad respiratoria.

ABSTRACT

Background: The therapeutic of hyaline membrane disease (HMD) is controversial. While most centers use intermittent mechanical ventilation (IMV), others use nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) as initial therapeutic.

Objective: To describe the morbidity, mortality and utilization of IMV in patients with HMD who were managed with nCPAP as ventilation modality.

Methods: This is a prospective, descriptive clinical study, including HMD patients with a gestational age < 35 weeks in a provincial hospital. A three-step protocol in ventilation modality was followed.

Results: Twenty-four percent of neonates <1500g and 13% of neonates > 1500 g were managed with IMV. Survival to discharge was 76% in patients weighing <1500g and 94% in those weighing >1501 g. The incidence of intraventricular hemorrhage, bronchopulmonary dysplasia and nosocomial infection was similar to previous reports. The most common complications were nasal lesions, thick mucus and pneumothorax.

Conclusions: Using nCPAP as assisted ventilation modality is effective and lowers the use of mechanical ventilation in management of HMD.

Key words: Hyaline membrane disease, CPAP, distress respiratory syndrome.

Correspondencia: Dra. Adriana Jonguitud-Aguilar. Departamento de Pediatría. Hospital General de Rioverde, San Luis Potosí. Carr. \ San Ciro sin número, esquina con calle Gama. Tel. 01-487-87-2-14-01 y 2-14-00. Correo electrónico: ajonguitud@hotmail.com.

INTRODUCCION

El manejo del síndrome de dificultad respiratoria (enfermedad de membrana hialina) es aún sujeto de controversia. Mientras la mayoría de las unidades de cuidados intensivos usan intubación endotraqueal inicial y ventilación mandatoria intermitente (VMI) ¹, otras usan la presión positiva continua aplicada con puntas nasales como modalidad ventilatoria inicial ².

La presión positiva continua de las vías aéreas conocida como CPAP por sus siglas en inglés, fue introducida en 1971 por Gregory y colaboradores, quienes reportaron su uso en neonatos con respiración espontánea que padecían enfermedad de membrana hialina³. En esa época fue tomada como el “eslabón perdido” entre la administración de oxígeno en casco cefálico y la ventilación mecánica.

Originalmente la presión positiva de las vías aéreas fue administrada por medio de un tubo endotraqueal o con mascarilla facial y tuvo las complicaciones inherentes a su uso, que requería una cuidadosa aplicación y vigilancia, siendo frecuente la obstrucción de la cánula endotraqueal por tapones mucosos y las lesiones a tejidos blandos originadas por la mascarilla facial. Nuevo, más simple y con menos riesgos el CPAP nasal (nCPAP) permite un tratamiento temprano con disminución de los requerimientos de oxígeno y reducción en la necesidad de ventilación mecánica ⁴. La combinación de CPAP y el “manejo mínimo” ⁵ actualmente se ha establecido como terapéutica de elección en la mayor parte de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer en muchos centros en Dinamarca y Suecia, aunque el uso de estos métodos es menos usado fuera de Escandinavia ⁶. El tratamiento con surfactante durante una intubación rápida con este propósito ha aumentado aún más la eficacia del nCPAP ⁷. Algunos estudios sugieren que el riesgo de displasia broncopulmonar es menor ⁴.

El objetivo de este trabajo fue describir el manejo secuencial del SDR en recién nacidos menores de 35 semanas de gestación con enfermedad de membrana hialina, estratificados en dos grupos, mayores de 1500 gramos y menores de ese peso.

MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio observacional descriptivo, transversal, no comparativo, prospectivo, realizado en un centro de segundo nivel de atención perteneciente a la Secretaría de Salud con un promedio anual de 2300 partos. Durante el período comprendido del 1 de Marzo de 1997 al 28 de Febrero del año 2002, se incluyeron todos los pacientes ingresados en el servicio de neonatología menores de 35 semanas de gestación (calculadas según el método de Ballard y/o fecha de última menstruación segura y confiable) que presentaran el diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria.

El diagnóstico se basó en la presencia de polipnea (frecuencia respiratoria >60 por minuto) y dificultad respiratoria progresiva, (según la clasificación de Silverman Anderson) (SA) ⁸ , así como un requerimiento de oxígeno mayor o igual a 40% para mantener saturaciones >90 % ó PaO₂ > 60% en la gasometría. Se realizó valoración radiológica en todos los casos.

Se aceptaron pacientes trasladados de otras instituciones que cumplieron los criterios establecidos. Se excluyeron pacientes con malformaciones congénitas mayores. Los pacientes nacidos en la institución fueron atendidos en área tócoquirúrgica siguiendo los lineamientos del Programa Nacional de Reanimación Neonatal⁹, se trasladaron a la unidad de neonatología donde se manejaron de la siguiente forma: estabilización inicial en la cuna de calor radiante o incubadora, monitorización de frecuencia cardíaca, temperatura y oximetría de pulso de forma continua.

En cuanto al manejo de la dificultad respiratoria, este se realizó de manera secuencial, según los siguientes lineamientos: Fase 1 de ventilación (casco cefálico): si presentaban calificación de SA de 1 a 3 y saturaciones > de 90 % en la oximetría de pulso con una FiO₂ de 40 %; Fase 2 de ventilación (CPAP nasal) si cumplían cualquiera de estos dos criterios: requerimientos de oxígeno mayores a 40%, para mantener saturaciones de 90% y dificultad respiratoria moderada con una calificación de SA mayor de 4 puntos por más de 10 minutos. Se inició la fase 3 de ventilación, ventilación mecánica intermitente (VMI) si el pH fue menor de 7.25 en la gasometría de control, la PaCO₂ era >60 mmHg, si presentaba desaturaciones continuas (más de 3 en 60 minutos con duración de 30 segundos) o apneas graves (ausencia de movimientos respiratorios acompañados de bradicardia que requieran ventilación con presión positiva intermitente con bolsa y mascarilla, más de tres episodios en 8 horas). Como se ha descrito en la literatura¹⁰, el flujo de gas se administró por medio de puntas nasales del sistema Hudson. El tubo distal es sumergido en agua estéril de 4 a 7cm. con un flujo de 5 a 6 L/m hasta producir un burbujeo gentil y constante. Este manejo involucra minimizar la resistencia del sistema y de las vías aéreas del paciente, utilizando tubos corrugados de un diámetro adecuado, realizando aspiración y lubricación de la vía aérea y manteniendo el cuello en ligera hiperextensión.

Se aplicó surfactante cuando se estableció el diagnóstico de Síndrome de Dificultad Respiratoria, moderado a severo, aunque al no contar con el medicamento su aplicación dependió de los medios económicos del paciente, de manera que fue aplicado en pocos casos. La extubación se realizó con los siguientes parámetros: frecuencia respiratoria del ventilador de 15 por min., FiO₂ de 30 % y condiciones clínicas estables.

Se analizaron, la frecuencia de ventilación mecánica intermitente y la sobrevida al egreso.

Las complicaciones estudiadas, fueron, hemorragia intraventricular grado 3 y 4 (diagnóstico por ultrasonido) según la clasificación de Papile¹¹; sospecha de infección intrahospitalaria definida arbitrariamente como inicio o cambio de antibióticos después del cuarto día de vida; neumotórax; lesión de partes blandas de nariz o presencia de tapones mucosos y dependencia de oxígeno a los 28 días.

Se realizaron medidas de tendencia central y medidas de dispersión, para contrastar las diferencias se utilizó una prueba paramétrica, Chi-cuadrado y prueba de Fisher cuando fue apropiado. Se estimó la razón de probabilidades entre las variables por medio de la razón de momios (RM)

RESULTADOS

En el período de estudio se ingresaron en la unidad de neonatología 884 pacientes, de los cuales 295 fueron menores de 35 semanas de gestación, presentando Síndrome de Dificultad Respiratoria 150 pacientes. Se clasificaron según su peso al nacer en dos grupos, menores de 1500g (n=81) y mayores de este peso (n=69). Se incluyeron 8 pacientes con parto domiciliario y 9 pacientes trasladados de otras instituciones.

Al analizar los resultados no hubo diferencias significativas en las características perinatales entre ambos grupos, encontrando predominio del sexo masculino en ambos. La calificación de Apgar a los 5 minutos de vida fue más baja en el grupo de menor peso. En este mismo grupo, 17 pacientes (20%) requirieron presión positiva con bolsa y máscara durante

la reanimación neonatal y 4 pacientes (5%) se intubaron desde su nacimiento. Se usaron esteroides antenatales en 11 (13.5%) y 7 casos (10%) respectivamente. Tabla 1

En el análisis descriptivo, del total, 24% de los pacientes menores de 1500g, se manejó con ventilación mecánica intermitente (VMI) y el 13 % del grupo de pacientes de mayor peso. La sobrevida al egreso fue de 76% para menores de 1500g y de 94% para pacientes mayores de ese peso. Tabla 2. Respecto al soporte ventilatorio, 35% de los menores de 1500g y 40% de los mayores de 1500g se manejaron únicamente con oxígeno en casco cefálico.

Se intubaron y manejaron con ventilación mecánica intermitente de manera inicial 10 (13.5%) neonatos en el grupo de menores de 1500g, ya que dadas sus condiciones clínicas estos pacientes no se manejaron con nCPAP en ningún momento, 40 (48%) pacientes se manejaron con CPAP nasal al inicio y 8 de estos pacientes se intubaron en las 72 horas siguientes. De los 29 pacientes manejados con casco cefálico de manera inicial, finalmente dos requirieron intubación, sin responder al manejo con nCPAP por persistir con apneas y desaturaciones. El total de pacientes manejados con VMI fue de 20 (24%). Se usó surfactante en 12 pacientes.

En el grupo de pacientes con peso >1501 g, se manejaron con casco cefálico 28 pacientes (40%), dos de los cuales requirieron ventilación mecánica en las 48 horas siguientes. Se colocó de manera inicial nCPAP en 41 pacientes (59%), de estos, 7 pacientes (17%) requirieron intubación endotraqueal. Ningún paciente de este grupo se intubó desde su nacimiento. El total de pacientes manejados con VMI fue de 9 (13%). Se aplicó surfactante en tres casos. Tabla 3.

En cuanto a las complicaciones, la hemorragia intraventricular, la displasia broncopulmonar y la infección intrahospitalaria fueron más frecuente en el grupo de pacientes de menor peso. De estos, ningún paciente requirió oxígeno a su egreso.

Al evaluar las complicaciones que presentaron los pacientes manejados con nCPAP estas fueron más frecuentes en el grupo de menores de 1500g al presentar neumotorax 4 pacientes (9%) y fue notorio que estos pacientes presentaron lesión de tabique nasal y tapones mucosos con más frecuencia que los pacientes del segundo grupo. En 4 casos en ambos grupos se realizó el diagnóstico clínico y radiológico de persistencia de conducto arterioso (PCA) y se manejó médicamente, ninguno requirió cirugía. De los pacientes manejados con ventilación mecánica, 3 presentaron neumotórax en el grupo de <1500g y 3 en el grupo >1500g. Tabla 4

DISCUSIÓN

El propósito de este trabajo es describir el uso del CPAPn como un manejo intermedio entre el proporcionar oxígeno en casco cefálico y la VMI en el manejo de recién nacidos que presentaron el diagnóstico de enfermedad de membrana hialina. El grupo de neonatos <1500g representa un conjunto de pacientes con edad gestacional media de 29 semanas con promedio muy bajo de peso al nacer, destacándose que el 40% de este grupo fue menor de 1000g, por lo que es esperado que requieran mayor asistencia en la reanimación inicial y en el manejo ventilatorio general ¹². Es importante resaltar la baja incidencia de uso de esteroides antenatales (12%) y el nulo control prenatal en más de una tercera parte de los embarazos, siendo ambos factores determinantes tanto en la prevención del SDR como en la morbilidad materno infantil en general.

De los 52 neonatos del grupo de pacientes <1500g que requirieron una FiO₂ mayor a .4 se manejó con CPAP como único soporte ventilatorio al 62 % (n=32) y del total de pacientes menores de 1500g, únicamente el 24% requirió VMI en algún momento durante su internamiento. Esta frecuencia relativamente baja de ventilación mecánica obtenida en este estudio coincide con los reportes de otros centros que utilizan nCPAP como modalidad de ventilación intermedia. En un estudio publicado por De Klerk se reportó una disminución de requerimientos de ventilación mecánica posterior a la introducción del nCPAP en un grupo de neonatos con peso de 1000 a 1500g del 65% al 14% ¹³ Una experiencia reciente en Alemania con el uso temprano de nCPAP reportó una marcada disminución en la ventilación mecánica (84% contra 40%), menor incidencia de displasia bronco pulmonar (12% contra 32%), menor incidencia de hemorragia intra ventricular grados III a IV (16% contra 38%), y una menor hospitalización (89.1 contra 102 días) en menores de 1000g ¹⁴

Este método es efectivo en pacientes mayores de 1500g, de los cuáles sólo requirió VMI el 13%. Si comparamos estos grupos, los pacientes de menor peso tienen el doble de incidencia de ventilación mecánica (OR 2, IC=.72-5.6), lo cual es esperado. El otro aspecto del manejo "conservador" es la tolerancia de niveles de PaCO₂ relativamente altos de 50 a 60 mmHg, y un pH de 7.25 como mínimo, ambos ya usados en trabajos previos que demuestran su seguridad, siempre en el contexto de una vigilancia máxima con una manipulación mínima y conservadora ¹⁵

Las bases fisiológicas de la presión positiva continua de las vías aéreas son aumentar el volumen de la vía aérea y deprimir el diafragma en el infante prematuro,

ejerciendo su efecto al incrementar la presión alveolar durante la expiración, disminuyendo el quejido, el tiraje intercostal y la frecuencia respiratoria. La PaO₂ se incrementa, sin cambios importantes en la PaCO₂ (6). Los mecanismos efectores del nCPAP parecen complejos y están solo parcialmente entendidos. Investigaciones en adultos e infantes prematuros han mostrado un incremento en la capacidad residual funcional que sugiere que el CPAP actúa reclutando o estabilizando los alvéolos inestables. Este hecho, como se ha demostrado en animales de experimentación, preserva el surfactante pulmonar y disminuye el cortocircuito de derecha a izquierda a través de alvéolos hipoventilados ^{16,17} Esto, al menos en parte, puede explicar porque el uso de CPAP es más efectivo en etapas tempranas que su uso tardío en el curso de la enfermedad de membrana hialina.

Las complicaciones reportadas como más frecuentes con uso del nCPAP son neumotórax, neumomediastino, distensión de cámara gástrica por aire y necrosis por presión del tabique nasal. En este trabajo se encontró una frecuencia de barotrauma similar a la reportada en la literatura y muy parecida a la reportada con ventilación mecánica. No se reportó distensión gástrica en ningún paciente, a pesar del inicio de la estimulación mínima enteral dentro de las primeras 48 hrs. de vida. En los pacientes de menor peso se encontró más frecuencia de lesión de tabique nasal, se presentó sangrado retranasal en un caso y fue muy frecuente la obstrucción recurrente por tapones mucosos. Para minimizar esta situación se estableció realizar aseo nasal diario (o más frecuente en caso necesario), aspiración con sonda y aplicación de gotas nasales lubricantes así como la revisión cuidadosa de las condiciones del tabique.

Tabla 1

Características perinatales

		< 1500 g (n=81)	>1500 g (n= 69)	P
Edad gestacional (semanas)	MediaSD (rango)	29± 2.6 (24- 34)	32.6 ± 2 (26-35)	
Sin control prenatal	n (%)	21(26)	15(22)	0.54
Peso al nacer (gramos)	Media SD	1101.6± 259	1980± 349	--
Sexo masculino	n (%)	45 (55)	45 (65)	0.22
Nacimiento por cesárea	n (%)	45 (55)	31 (45)	0.19
Esteroides prenatales	n (%)	11 (13.5)	7 (10)	0.51
Apgar a los 5 min.	Media SD	6.9±1.1	8.14±1	
Intubación al nacer	n (%)	4 (5)	0	0.08 ^a
Presión positiva con bolsa y máscara	n (%)	17 (20)	9 (13)	0.20

.^a Prueba exacta de Fisher

^b Se trató de pacientes con parto domiciliario

Tabla 2

**Resultados observados en el manejo de pacientes
de acuerdo al peso al nacer**

		<1500 g (n=81)	>de 1501g (n=69)	P	RM (IC)
Pacientes manejados con IMV	n (%)	20 (24)	9 (13)	0.137	1.8(.7- 4)
Supervivencia general	n (%)	63 (77)	65 (94)	0.004	0.22 (0.06-.73)

La frecuencia de estas complicaciones fue discretamente superior a la reportada¹⁸⁻²²

La enfermedad de membrana hialina es una importante causa de morbilidad y mortalidad en el recién nacido prematuro. Su manejo involucra el uso de surfactante en etapas tempranas y la instalación de apoyo ventilatorio. El nCPAP es una alternativa de manejo intermedio entre proveer oxígeno en casco cefálico y la ventilación mecánica intermitente. El uso estratificado de las tres fases de asistencia ventilatoria según criterios bien establecidos disminuye la incidencia de ventilación mecánica aún en pacientes de muy bajo peso.

En este estudio el 24% de los pacientes menores de 1500g y el 13% de los mayores de ese peso requirieron ventilación mecánica, las complicaciones y la mortalidad general es similar a la reportada en otros estudios.

Debe ser prioridad de estudios subsecuentes ahondar en la seguridad y eficacia del nCPAP. La reproducibilidad de estos resultados depende de su aplicación meticulosa e individualizada, pero necesita ser rigurosamente probada (o desaprobada) en estudios aleatorizados.

Tabla 3.

Tipo y secuencia del soporte ventilatorio

		<1500 g (n=81)	>de 1500g (n=69)	<i>P</i>	OR (IC)
Sólo oxígeno	n (%)	29 (35)	28 (40)	0.054	0.32 (.4-1.6)
VMI inicial/Total	n/N(%)	10/81(12)	0/69	0.01	--
nCPAP /Total	n/N(%)	40/81(48)	41/69(59)	0.22	0.67 (.33-1.3)
NCPAP inicial, subsecuente VMI	n/N(%)	8/40 (20)	7/41 (17)	0.7	1.21(.35-4.2)
Aplicación de surfactante / VMI	n/N(%)	7/20(33)	3/69(33)		
Aplicación de surfactante / nCPAP	n/N(%)	7/40(17.5)	2/69(4)	0.065	2.27 (.83-9.08)

Tabla 4

Resultados de variables independientes

		<1500 g (n=81)	>1501g (n=69)	Valor-P	OR (IC)
Hemorragia intra ventricular grado 3 y 4 ^{a b}	n (%)	2 (3)	1 (1.7)	0.5	1.93(.13-50)
Infección intrahospitalaria ^b	n/N(%)	15 (20)	11 (19)	0.5	1.34 (.57-3.45)
Neumotorax / IMV	n/N(%)	3/22(13)	1/9(11)	0.6	1.26(.09-36)
Neumotorax / nCPAP	n/N(%)	4/41(9.5)	3/41(7.3)	0.6	1.3 (.24-8.4)
Lesión partes blandas de nariz/ nCPAP	n/N(%)	4/41(14)	2/41(4.8)	0.67	1.05(.1-11)
Tapones mucosos/nCPAP	n/N(%)	6/41(9.5)	2/41(4.8)	0.13	1.34(.55-25)
Oxígeno suplementario a los 28 días de vida /Total ^b	n/N(%)	6/63(9.5)	2/57(3.5)	0.17	2.8 (.5-21)

^aUltrasonido realizado al día 21 de vida extrauterina.

^bNueve de los pacientes del grupo uno y dos de los del grupo dos fallecieron antes de los cuatro días de vida.

Bibliografía

1.Horbar JD, Soll RF, Schachinger H, Kewitz G, Versmold HT, Lindner W et al. A European multicenter randomized controlled trial of single dose surfactant therapy for idiopathic respiratory distress syndrome. Eur J Pediatr 1990; 149:416-23.

2.Ho JJ, Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Continuous distending pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2000;CD002271

3. Kamper J, Wulff K, Larsen C, Lindequist S. Early treatment with nasal continuous positive airway pressure in very low-birth-weight infants. Acta Paediatr 1993; 82: 193-7

4.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 infants. Eur J Pediatr 1997; 156:384-8.

5.Jacobsen T, Gronvall J, Petersen S, Andersen GE. "Minitouch" treatment of very low-birth-weight infants. Acta Paediatr 1993; 82:934-8.

6. Kamper J. Early nasal continuous positive airway pressure and minimal handling in the treatment of very-low-birth-weight infants. Biol Neonate 1999; 76 Suppl 1:22-8.

7. 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. Pediatrics 1999; 103:E24.

8. Silverman M, Anderson SD. Standardization of exercise tests in asthmatic children. *Arch Dis Child* 1972; 47:882-9.
9. Academia Americana de Pediatría. Programa Nacional de Reanimación Neonatal. 2002. 1-1-2000. Ref Type: Statute
10. Davis P, Davies M, Faber B. A randomised 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 Fetal Neonatal Ed* 2001; 85:F82-F85.
11. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978; 92:529-34.
12. Courtney SE, Pyon KH, Saslow JG, Arnold GK, Pandit PB, Habib RH. Lung recruitment and breathing pattern during variable versus continuous flow nasal continuous positive airway pressure in premature infants: an evaluation of three devices. *Pediatrics* 2001; 107:304-8.
13. De Klerk AM, De Klerk RK. Nasal continuous positive airway pressure and outcomes of preterm infants. *J Paediatr Child Health* 2001; 37:161-7.
14. Klausner JF, Lee AY, Hutchison AA. Decreased imposed work with a new nasal continuous positive airway pressure device. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22:188-94.
15. Meneghetti S, Bellato S, De Carlo L, Mescoli G, Vanin E, Marcazzo L. [Experience in the treatment of neonatal respiratory distress with nasal CPAP]. *Pediatr Med Chir* 2000; 21:185-6.
16. Lundstrom KE. Initial treatment of preterm infants--continuous positive airway pressure or ventilation? *Eur J Pediatr* 1996; 155 Suppl 2:S25-S29.
17. Mazzella M, Bellini C, Calevo MG, Campone F, Massocco D, Mezzano P et al. A randomised control study comparing the Infant Flow Driver with nasal continuous positive airway pressure in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 85:F86-F90.
18. Ainsworth AP, Ruager AR, Holtved E. [Neonatal pneumothorax]. *Ugeskr Laeger* 2000; 162:6679-82.
19. Jaile JC, Levin T, Wung JT, Abramson SJ, Ruzal-Shapiro C, Berdon WE. Benign gaseous distension of the bowel in premature infants treated with nasal continuous airway pressure: a study of contributing factors. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 158:125-7.
20. Leone RJ, Jr., Krasna IH. 'Spontaneous' neonatal gastric perforation: is it really spontaneous? *J Pediatr Surg* 2000; 35:1066-9.
21. Peck DJ, Tulloh RM, Madden N, Petros AJ. A wandering nasal prong-a thing of risks and problems. *Paediatr Anaesth* 1999; 9:77-9.
22. Wong W, Fok TF, Ng PC, Chui KM, To KF. Vascular air embolism: a rare complication of nasal CPAP. *J Paediatr Child Health* 1997; 33:444-5.