


## Uso de Bilevel en prematuros de 33 a 36 semanas de gestación

### Nasal Bilevel in preterm infants of 33 to 36 weeks of gestational age

Carlos Maure<sup>1</sup> , Ignacio Aníbal Sosa<sup>1</sup>, Esteban Ceballos<sup>1</sup>, Diego Di Pietro<sup>1</sup>, Débora Wainsztein<sup>1</sup>, Kin Horacio Abbona<sup>2</sup>

1.Universidad Católica de Córdoba, Facultad de Ciencias de la Salud, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Servicio de Neonatología

2. TECME Argentina. Investigación y Desarrollo Clínico

Correspondencia: Carlos Maure. email: carlosp.maure@gmail.com.

#### Resumen

**INTRODUCCIÓN:** El uso de Ventilación no invasiva (VNI) en neonatología se ha incrementado. Sin embargo, aún con el desarrollo de distintos modos de VNI, un porcentaje importante fracasa y requiere ARM. La VNI con Bilevel provee dos niveles alternantes de CPAP con el fin de incrementar la capacidad residual funcional (CRF). El beneficio teórico sería que el cambio en la CRF puede reclutar alvéolos inestables y prevenir su colapso, y tiene la ventaja de no necesitar sincronización.

El uso temprano de VNI con BiLevel en niños de 33 a 36.6 semanas con Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR) podría mejorar los parámetros gasométricos y necesidades de O<sub>2</sub> durante la fase aguda, y podría tener efecto en el tiempo de soporte respiratorio y estadía hospitalaria, comparado con el CPAP nasal.

**OBJETIVO:** Evaluar el curso clínico, evolución de los parámetros gasométricos y resultados respiratorios en prematuros tardíos con SDR asignados a CPAP o BiLevel.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio piloto, prospectivo y aleatorizado. Un total de 16 niños con edad gestacional de 33 a 36.6 semanas con SDR que cumplieron los criterios de inclusión fueron aleatorizados al grupo CPAP (n=8, PEEP de 5-6 cmH<sub>2</sub>O y una FiO<sub>2</sub> para mantener una SO<sub>2</sub> entre 92-96%) o BiLevel (n=8, PEEP inferior de 5-6 cmH<sub>2</sub>O y un nivel superior de PEEP de 9-10 cmH<sub>2</sub>O, un tiempo en nivel superior de 1,5 segundos 15 veces por minuto y la FiO<sub>2</sub> para mantener la SO<sub>2</sub> entre 92-96%) provisto por Ventilador Neumovent GraphNeo. Se evaluaron parámetros gasométricos y FiO<sub>2</sub> durante las primeras 12 hs de estudio, necesidad de ARM, incidencia de neumotórax, días de O<sub>2</sub> y estadía hospitalaria en ambos grupos.

**RESULTADOS:** Los requerimientos de FiO<sub>2</sub> y valores de PaCO<sub>2</sub> y pH durante las primeras 12 hs del estudio en ambos grupos fueron similares (p=>0.05). No hubo diferencias significativas entre CPAP vs BiLevel en necesidad de ARM (37.5% vs 25%, p=0.58), horas de VNI (34.3 vs 35.1, p= 0.94), horas de ARM (11.9 vs 10.1, p=0.85), días de O<sub>2</sub> (4.25 vs 3.9, p=0.76), dosis de surfactante (0.38 vs 0.25, p=0.58), neumotórax (0% vs 12.5%, p=0.3), tiempo en lograr alimentación enteral total (4.75 vs 4.75, p=0.99), y días de internación (16.6 vs 10.2, p=0.16).

**CONCLUSIONES:** Los datos presentados no muestran diferencias significativas entre ambos grupos. Si bien hubo una tendencia a menor necesidad de O<sub>2</sub>, ARM, uso de surfactante y días de internación y mayor incidencia de neumotórax en el grupo BiLevel, se necesita evaluar un número mayor de niños para confirmar los datos. Tanto el CPAP como el BiLevel son estrategias eficaces y seguras para el manejo del SDR en prematuros tardíos.

**Palabras claves:** Pretermino Tardío, CPAP, BiLevel, Ventilación no Invasiva, Síndrome de Dificultad Respiratoria, Asistencia Respiratoria Mecánica

## Abstract

**INTRODUCTION** The use of non-invasive ventilation (NIV) in neonatology has increased. However, even with the development of different modes of NIV, an important percentage of newborns fails and requires mechanical ventilation (MV). NIV with BiLevel provides two alternating levels of continuous pressure (CPAP) in order to increase functional residual capacity (CRF). The theoretical benefit would be that the change in the CRF can recruit unstable alveoli and prevent their collapse, and has the advantage of not needing synchronization.

The early use of NIV with BiLevel in neonates from 33 to 36.6 weeks with Respiratory Disease Syndrome (RDS) could improve the gasometric parameters and O<sub>2</sub> needs during the acute phase, and could have an effect on the time of respiratory support and hospital stay, compared with nasal CPAP.

**OBJECTIVE:** To evaluate the clinical course, evolution of gasometric parameters and respiratory outcomes in late preterm infants with RDS assigned to CPAP or BiLevel.

**MATERIAL AND METHODS:** Pilot, prospective and randomized study. A total of 16 children with gestational age from 33 to 36.6 weeks with RDS who met the inclusion criteria were randomized to the CPAP group (n = 8, PEEP of 5-6 cmH<sub>2</sub>O and an FiO<sub>2</sub> to maintain an SO<sub>2</sub> between 92-96%) or iLevel (n = 8, lower PEEP of 5-6 cmH<sub>2</sub>O and a higher level of PEEP of 9-10 cmH<sub>2</sub>O, a time in upper level of 1.5 seconds 15 times per minute and FiO<sub>2</sub> to maintain SO<sub>2</sub> between 92- 96%) provided by umovent GraphNeo. Gasometric and FiO<sub>2</sub> parameters were evaluated during the first 12 hours of the study, need for MV, incidence of pneumothorax, days of O<sub>2</sub> and hospital stay in both groups.

**RESULTS:** The FiO<sub>2</sub> requirements and PaCO<sub>2</sub> and pH values during the first 12 hours of the study in both groups were similar (p => 0.05). There were no significant differences between CPAP vs BiLevel in need of MV (37.5% vs 25%, p = 0.58), hours of NIV (34.3 vs 35.1, p = 0.94), time of MV (11.9 vs 10.1, p = 0.85), days of O<sub>2</sub> (4.25 vs 3.9, p = 0.76), doses of surfactant (0.38 vs 0.25, p = 0.58), pneumothorax (0% vs 12.5%, p = 0.3), time to achieve total enteral feeding (4.75 vs 4.75, p = 0.99), and days of hospitalization (16.6 vs 10.2, p = 0.16).

**CONCLUSIONS:** The presented data do not show significant differences between both groups. While there was a trend towards a lower need for O<sub>2</sub>, MV, use of surfactant and days of hospitalization and a higher incidence of pneumothorax in the BiLevel group, a larger number of children needs to be evaluated to confirm these data. Both CPAP and BiLevel are effective and safe strategies for the management of RDS in late preterm infants.

**Keywords:** Late Preterm, CPAP, BiLevel, Non Invasive Ventilation, RDS, Mechanical Ventilation.

## Introducción

La implementación del CPAP nasal<sup>14,15,16,17</sup> y su generalización en los neonatos menores de 1500 gramos tuvo como objetivo evitar la injuria pulmonar asociada a ventilación invasiva (VI). De todas formas, el uso primario y precoz de CPAP nasal no impidió que alrededor del 30% a 50% de los prematuros extremadamente pequeños necesitaran ventilación mecánica<sup>18,19</sup>. Es probable que la presión positiva continua al final de la espiración no alcance a mantener la capacidad residual funcional y, por consiguiente, una ventilación minuto adecuada. Con el objetivo de disminuir el porcentaje de prematuros que necesitan de VI se comenzó a utilizar ventilación intermitente nasal (VIN)<sup>20,21,22</sup>. La revisión Cochrane demostró ventajas de VIN con respecto a NCPAP, sea como modo primario o secundario en los

prematuros menores de 1500 gramos. Los trabajos evaluados en esta revisión sistemática fueron con VNI sincronizada. La sincronización de la ventilación no invasiva en neonatología presenta dificultades técnicas debido a que las interfaces (prong nasales) que se usan provocan una pérdida de aire o fuga difícil de compensar<sup>23,24</sup>.

Los recién nacidos prematuros mayores de 32 semanas, también presentan inmadurez de su aparato respiratorio y la dificultad respiratoria es frecuente<sup>25,26</sup>. Existen muy pocos trabajos en la bibliografía que evalúan diferentes modalidades terapéuticas en los prematuros tardíos (recién nacidos de 33 a 36 semanas de edad gestacional)<sup>27,28</sup>.

La ventilación no invasiva con bilevel provee dos niveles alternantes de CPAP con la finalidad de

incrementar la capacidad residual funcional (CRF). El beneficio teórico del BiLevel sería que el cambio en la CRF podría reclutar los alvéolos inestables (o prevenir su colapso), y a su vez, tiene la ventaja de no necesitar sincronización y permite que el paciente respire espontáneamente en el nivel inferior y superior de presión<sup>21,22,23</sup>. No existe, a la fecha, evidencia ni consenso en la bibliografía en lo que se refiere al manejo terapéutico de la dificultad respiratoria progresiva en los prematuros mayores de 32 semanas de edad gestacional<sup>15,16-18-24-25-26-27</sup>. Nuestra hipótesis es que el uso temprano de ventilación no invasiva con BiLevel en niños prematuros de 33 a 36 semanas de gestación con síndrome de dificultad respiratoria podría mejorar la capacidad residual funcional y, por ende, mejorar los parámetros gasométricos.

## Objetivo

Evaluar el curso clínico, evolución de los parámetros gasométricos y resultados respiratorios en prematuros tardíos con SDR asignados a CPAP o BiLevel.

## Materiales y métodos

Nuestro trabajo fue realizado en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de tercer nivel de la ciudad de Córdoba, Argentina (Clínica Universitaria Reina Fabiola). Los recién nacidos entre las 33.0 y 36.6 semanas de gestación con clínica y Rx de SDR que requerían una FiO<sub>2</sub> mayor de 40% por halo cefálico de O<sub>2</sub> dentro de las primeras 6 hs de vida eran elegibles para el estudio. Aquellos niños que requirieron intubación en sala de recepción, pacientes con malformaciones mayores, cardíacas o respiratorias y aquellos con cromosopatías fueron excluidos.

Todos los niños enrolados en el estudio fueron aleatorizados a uno de los siguientes grupos: Grupo CPAP nasal: con una PEEP de 5-6 cmH<sub>2</sub>O y una FiO<sub>2</sub> suficiente para mantener una SO<sub>2</sub> entre 92-96%.

Grupo BiLevel: con un nivel de PEEP inferior de 5-6 cmH<sub>2</sub>O y un nivel superior de PEEP de 9-10 cmH<sub>2</sub>O, un tiempo en nivel superior de 1,5 segundos 15 veces por minuto y la FiO<sub>2</sub> necesaria para mantener la SO<sub>2</sub> entre 92-96%. En todos los casos las interfaces utilizadas fueron cánulas nasales Hudson RCI TM N° 0 y 1, según el tamaño del niño. Se utilizó un ventilador Neumovent® Graph Net Neo (TECME, Argentina) utilizando los modos CPAP o VNI según el grupo asignado.

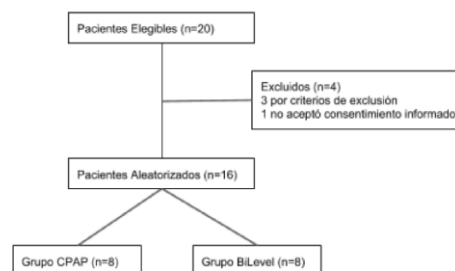
Se estableció como fallo al CPAP o BiLevel y por consiguiente criterio de intubación y ventilación mecánica cuando se requería una FiO<sub>2</sub> >60% con PEEP de 6 cmH<sub>2</sub>O por más de 30 min, pH <7.2 con PaCO<sub>2</sub> más de 60 mmhg, más de 4 episodios de apnea en 1 hs o más de 2 que requerían reanimación. La ventilación mecánica se interrumpía cuando la FiO<sub>2</sub> era <35 %, la presión media de la vía aérea (PMVA) <6cmH<sub>2</sub>O, FR<20 x', y la PaCO<sub>2</sub> < 60 mmhg. Todo RN que ingresaba en ARM con PMVA>7 cmH<sub>2</sub>O y FiO<sub>2</sub> >30% recibía una dosis de surfactante pulmonar Survanta®(Abbott) 100 mg/kg endotraqueal y si pasadas 6 hs de la primer dosis permanecía con PMVA >7cmH<sub>2</sub>O y FiO<sub>2</sub> >30% se realizaba una segunda dosis.

Los criterios de suspensión del soporte respiratorio no invasivo (CPAP o BiLevel) fueron: adecuado esfuerzo respiratorio, FiO<sub>2</sub> <30% y PaCO<sub>2</sub> < 60mmHg, PEEP <5 cmH<sub>2</sub>O.

En todos los casos se registró en forma horaria la FiO<sub>2</sub>, la frecuencia cardíaca y la tensión arterial durante las primeras 12 hs del estudio. Se tomaron muestras de gases capilares al ingreso a la UCIN, a las 2, 6 y 12 hs y luego cada vez que la condición clínica lo justificaba. A su vez, se registraron datos como tiempo requerido de ventilación no invasiva e invasiva, dosis de surfactante, días de O<sub>2</sub>, incidencia de neumotórax, tiempo en lograr alimentación enteral completa (100ml/kg/día) y tiempo de internación.

El protocolo fue aprobado por el Comité Institucional de Ética e Investigación en Salud (CIEIS) de la Clínica Universitaria Reina Fabiola. Adquisición de Datos y Análisis

Al no haber estudios comparativos de estos modos ventilatorios no invasivos en prematuros de 33 a 36 semanas, se realizó un estudio piloto con 8 pacientes por grupo. Todos los datos con distribución normal fueron comparados con prueba t de Student y Anova de medidas repetidas para mediciones seriadas de FiO<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>. La significancia estadística se estableció con un valor de p<0.05.



**Figura 1.** Flujograma que describe el reclutamiento de los pacientes.

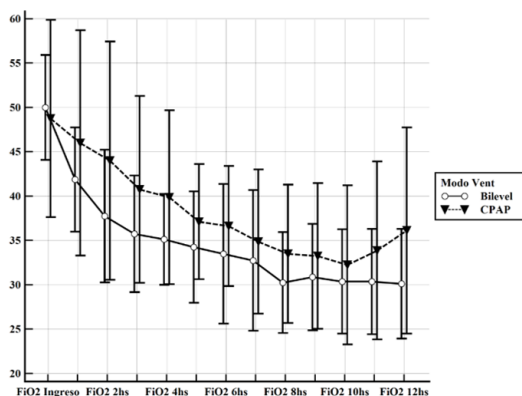
## Resultados

Del total, 20 niños fueron elegibles, 4 fueron excluidos: 1 con malformaciones mayores, 2 con cromosomopatías, y 1 que no aceptó participar del estudio. (Figura1).

Al final, 16 pacientes fueron incluidos y aleatorizados al grupo CPAP (n=8) o al grupo BiLevel (n=8). En la Tabla 1 se resumen las características perinatales, donde no se observan diferencias significativas entre ambos grupos. Los requerimientos de FiO2 y valores de PaCO2 y pH durante las primeras 12 hs del estudio entre ambos grupos fueron similares (p=no significativa) (Figura.2) Si bien los requerimientos de FiO2 durante este período de tiempo fueron menores en el grupo BiLevel, esta diferencia no fue estadísticamente significativa, lo mismo ocurre con lo que respecta a necesidad de ARM (37.5% vs 25%, p=0.579). No se encontraron diferencias significativas en las horas requeridas de ventilación no invasiva (34.3 vs 35.1, p= 0.948), horas de ARM (11.9 vs 10.1, p=0.849), cantidad de días de O2 (4.25 vs 3.9, p=0.764), dosis de surfactante recibidas (0.38 vs 0.25, p=0.618), incidencia de neumotórax (0% vs 12.5%, p=0.301), tiempo en lograr alimentación enteral total (4.75 vs 4.75, p=0.999), y días de internación (16.6 vs 10.2, p=0.168). En la tabla 2. se resumen los resultados entre ambos grupos.

**Tabla 1.** Características perinatales de ambos grupos

	Grupo CPAP (n=8)	Grupo BiLevel (n=8)	Valor de p
Edad Gestacional	33.9 ±1.13	34.6 ±1.06	0.191
Peso al Nacer	2112 ±281	2442 ±391	0.073
Sexo Femenino n (%)	3 (37.5)	2 (25)	0.589
Cesárea n (%)	5 (62.5)	5 (62.5)	0.999
Corticoide Prenatales n (%)	4 (50)	4 (50)	0.999
Apgar 1 min	7 ±1	7 ±1	0.769
Apgar 5 min	8 ±1	8 ±1	0.338



**Figura 2.** Necesidades de FiO2 de los grupos CPAP y BiLevel durante las primeras 12 hs del estudio.

**Tabla 2.** Resultados de las variables secundarias de ambos grupos

	Grupo CPAP (n=8)	Grupo BiLevel (n=8)	Valor de p
Necesidad ARM n (%)	3 (37.5)	2 (25)	0.581
Horas VNI	34.3 ±32.8	35.1 ±27.3	0.948
Horas ARM	11.9 ±17	10.1 ±19.2	0.849
Dosis Surfactante	0.38 ±0.52	0.25 ±0.46	0.618
Días O2	4.25 ±2.9	3.9 ±1.96	0.764
Neumotórax n (%)	0 (0)	1 (12.5)	0.301
Días en lograr alimentación enteral Cpta (100ml/k/d)	4.75 ±0.9	4.75 ±1.04	0.999
Días de Internación	16.6 ±9.9	10.2 ±7.4	0.168

## Discusión

La morbilidad respiratoria en los prematuros tardíos (PT) es elevada cuando se los compara con los neonatos nacidos a término<sup>1-6</sup>. El aumento progresivo de las necesidades de oxígeno frecuentemente se relaciona con el diagnóstico de SDR.

La indicación precoz de ventilación a presión positiva intermitente nasal (VPPIN) o CPAP tiene como objetivo disminuir el uso de ventilación mecánica y la morbilidad que la misma presenta. Por otro lado, la mayoría de las publicaciones especializadas valoran la asistencia ventilatoria no invasiva, sea como modo CPAP o alguna de las formas de VNI, en aquellos pacientes en ARM con el objetivo principal de disminuir DBP al evitar la reintubación, especialmente en el grupo menor de 1500 gramos<sup>7-12</sup>.

Actualmente, no se ha investigado cuál es el mejor tratamiento para los recién nacidos prematuros tardíos con dificultad respiratoria. Por otro lado, existen escasos trabajos publicados que comparen el uso de CPAP con Bilevel o Bipap como forma primaria de tratamiento de la dificultad respiratoria neonatal.

Kirpalani<sup>9</sup> estudio 1009 recién nacidos pretérminos menores de 1000 gramos y menores de 30 semanas de edad gestacional (SEG). Los resultados primarios fueron muerte o DBP moderada o severa. Como resultado secundario se evaluó la necesidad de intubación. No se observó diferencia significativa en cuanto a las posibilidades de intubación en el grupo de presión positiva intermitente nasal (PPIN) comparado con el grupo CPAP (51% vs 49.3%, rango intercuartil) En este trabajo multicéntrico, algunas unidades utilizaron nBilevel como forma de brindar PPI nasal. La conclusión de los autores fue que no existió diferencia en la

necesidad de intubación entre ambas formas de soporte ventilatorio.

Lista y col.<sup>24</sup> estudiaron 40 prematuros con síndrome de distrés respiratorio y una edad gestacional media de 30 semanas. Un grupo fue tratado con Bilevel y el otro con NCPAP luego de recibir surfactante y extubación. La presión en los pacientes con Bilevel fue de 4,5 cm H<sub>2</sub>O y 8 cmH<sub>2</sub>O, mientras que en modo CPAP fue de 6 cmH<sub>2</sub>O. Los RNPT asignados a CPAP estuvieron significativamente más días con soporte respiratorio (CPAP: 13.8 días más - menos 8 días vs BIPAP: 6.5 más - 4 días; p 0,27).

En nuestro estudio piloto comparamos prematuros tardíos de 33 a 36 semanas de edad. 16 pacientes fueron incluidos y aleatorizados al grupo CPAP (n=8) o al grupo BiLevel (n=8).

Los requerimientos de FiO<sub>2</sub> y valores de PaCO<sub>2</sub> y pH durante las primeras 12 hs del estudio entre ambos grupos fueron similares (p=no significativa). Cabe destacar que se observó una interesante tendencia hacia menor requerimiento de FiO<sub>2</sub>, necesidad de ARM (37.5% vs 25%, p=0.579), uso de surfactante (0.38 vs 0.25, p=0.618) y días de internación (16.6 vs 10.2, p=0.168) en el grupo BiLevel, y si bien éstas diferencias no fueron estadísticamente significativas, posiblemente podrían estar explicadas por el pequeño número de pacientes estudiados. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en lo que respecta a horas requeridas de ventilación no invasiva (34.3 vs 35.1, p= 0.94), horas de ARM (11.9 vs 10.1, p=0.85), cantidad de días de O<sub>2</sub> (4.25 vs 3.9, p=0.76) y tiempo en lograr alimentación enteral total (4.75 vs 4.75, p=0.99). Con respecto a la incidencia de neumotórax (0% vs 12.5%, p=0.3), si bien la diferencia entre ambos grupos no es estadísticamente significativa, hubo una tendencia mayor en el grupo BiLevel.

Recientemente, Rong y col.<sup>35</sup> compararon, en un estudio de cohorte retrospectivo, nCPAP con nBiPAP. Evaluaron dos períodos de tiempo a recién nacidos prematuros menores de 32 SEG con dificultad respiratoria y luego de administrar surfactante con método INSURE. CPAP se utilizó con presiones entre 4 y 6 cmH<sub>2</sub>O. En el grupo nBilevel la frecuencia respiratoria fue de 30 por minuto con un tiempo inspiratorio de 0.7 s. y las presiones fueron de 9/5 cmH<sub>2</sub>O. Demostraron que nBiPAP comparado con nCPAP reduce la necesidad de intubación dentro de las primeras 72 horas de vida.

Hasta el momento no existe otro trabajo randomizado y controlado publicado que compare nCPAP con nBilevel en prematuros tardíos exclusivamente.

## Conclusión

Los datos presentados no muestran diferencias significativas entre ambos grupos. Si bien hubo una tendencia a menor necesidad de O<sub>2</sub>, ARM, uso de surfactante y días de internación y mayor incidencia de neumotórax en el grupo BiLevel, se necesita evaluar un número mayor de niños para confirmar los datos. Tanto el CPAP como el BiLevel son estrategias eficaces y seguras para el manejo del SDR en prematuros tardíos.

## Bibliografía

1. Bhandari V. Nasal intermittent positive pressure ventilation in the newborn: review of literature and evidence-based guidelines. *J Perinatol* 2010; 30:505-12.
2. Friedlich P, Lecart C, Posen R, et al. A randomized trial of nasopharyngeal synchronized intermittent mandatory ventilation versus nasopharyngeal continuous positive airway pressure in very low birth weight infants after extubation. *J Perinatol* 1999; 19:413-8.
3. 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: 638-41.
4. Lampland AL, Meyers PA, Worwa CT, et al. Gas exchange and lung inflammation using nasal intermittent positive-pressure ventilation versus synchronized intermittent mandatory ventilation in piglets with saline lavage-induced lung injury: an observational study. *Crit Care Med* 2008; 36:183-7.
5. Kugelman A, BarA, RiskinA, et al. Nasal respiratory support in premature infants: short term physiological effects and comfort assessment. *Acta Paediatr* 2008; 97:557-61.
6. Owen LS, Morley CJ, Davis PG. Pressure variation during ventilator generated nasal intermittent positive pressure ventilation in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95: F359-64.

7. Moretti C, Gizzi C, Papoff P, et al. Comparing the effects of nasal synchronized intermittent positive pressure ventilation (nSIPPV) and nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) after extubation in very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 1999; 56:167-77.
8. Aghai ZH, Saslow JG, Nakhla T, 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; 41:875-81.
9. Kirpalani H, Millar D, Lemyre B. A Trial Comparing Noninvasive Ventilation Strategies in Preterm Infant. *N Engl J Med* 2013; 369:611-620.
10. Ali N, Claire N, Alegria X, et al. Effects of non-invasive pressure support ventilation (NI-PSV) on ventilation and respiratory effort in very low birth weight infants. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:704-10.
11. Chang HY, Claire N, D'Ugard C, et al. Effects of synchronization during nasal ventilation in clinically stable preterm infants. *Pediatr Res* 2011; 69:84-9.
12. Millar D, Kirpalani H. Benefits of non-invasive ventilation. *Indian Pediatr* 2004;41: 1008-17.
13. Davis PG, Morley CJ, Owen LS. Non-invasive respiratory support of preterm neonates with respiratory distress: continuous positive airway pressure and nasal intermittent positive pressure ventilation. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14:14-20.
14. Ramanathan R. Nasal respiratory support through the nares: its time has come. *J Perinatol* 2010;30(Suppl): S67-72.
15. de Winter JP, de Vries MA, Zimmermann LJ. Clinical practice: noninvasive respiratory support in newborns. *Eur J Pediatr* 2010; 169:777-82.
16. Mahmoud RA, Roehr CC, Schmalisch G. Current methods of non-invasive ventilator support for neonates. *Paediatr Respir Rev* 2011; 12:196-205.
17. Kieran EA, Walsh H, O'Donnell CP. Survey of nasal continuous positive airways pressure (NCPAP) and nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) use in Irish newborn nurseries. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96: F156.
18. de Medeiros SK, Carvalho WB, Soriano CF. Practices of use of nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) in neonatology in northeastern Brazil. *J Pediatr (Rio J)* 2012; 88:48-53.
19. Santin R, Brodsky N, Bhandari V. A prospective observational pilot study of synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation (SNIPPV) as a primary mode of ventilation in infants > or 5 28 weeks with respiratory distress syndrome (RDS). *J Perinatol* 2004; 24:487-93.
20. Kulkarni A, Ehrenkranz RA, Bhandari V. Effect of introduction of synchronized nasal intermittent positive-pressure ventilation in a neonatal intensive care unit on bronchopulmonary dysplasia and growth in preterm infants. *Am J Perinatol* 2006; 23:233-40.
21. Bhandari V, Gavino RG, Nedrelew JH, et al. A randomized controlled trial of synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation in RDS. *J Perinatol* 2007; 27:697-703.
22. Dumpa V, Katz K, Northrup V, et al. SNIPPV vs NIPPV: does synchronization matter? *J Perinatol* 2012;32(6):438-42.
23. Moretti C, Giannini L, Fassi C, et al. Nasal flow-synchronized intermittent positive pressure ventilation to facilitate weaning in very low-birthweight infants: unmasked randomized controlled trial. *Pediatr Int* 2008; 50:85-91.
24. Lista G, Castoldi F, Fontana P, et al. Nasal continuous positive airway pressure (CPAP) versus bi-level nasal CPAP in preterm babies with respiratory distress syndrome: a randomised control trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010; 95: F85-9.
25. Ramanathan R, Sekar KC, Rasmussen M, et al. Nasal intermittent positive

- pressure ventilation after surfactant treatment for respiratory distress syndrome in preterm infants <30 weeks' gestation: a randomized, controlled trial. *J Perinatol* 2012;32(5):336-43.
26. Ancora G, Maranella E, Grandi S, et al. Role of bilevel positive airway pressure in the management of preterm newborns who have received surfactant. *Acta Paediatr* 2010; 99:1807-11.
27. O'Brien K, Campbell C, Havlin L, et al. Infant flow biphasic NCPAP versus infant flow NCPAP for the facilitation of successful extubation in infant's 1250 grams: a randomized controlled trial. *EPAS* 2009. 3450.3455.
28. Kugelman A, Feferkorn I, Riskin A, et al. Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome: a randomized, controlled, prospective study. *J Pediatr* 2007; 150:521-6.
29. Sai Sunil Kishore M, Dutta S, Kumar P. Early nasal intermittent positive pressure ventilation versus continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr* 2009; 98:1412-5.
30. Meneses J, Bhandari V, Alves JG, et al. Noninvasive ventilation for respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2011;127: 300-7.
31. De Paoli AG, Davis PG, Faber B, et al. Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD002977.
32. Bhandari V, Rogerson S, Barfield C, et al. Nasal versus nasopharyngeal continuous positive airway pressure use in preterm neonates. *Pediatr Res* 1996;39: 196A (Abstract No. 1163).
33. Bhandari V. Non-invasive ventilation of the sick neonate: evidence-based recommendations. *Journal of Neonatology* 2006;20:214-21.
34. De Paoli AG, Davis PG, Lemyre B. Nasal continuous positive airway pressure versus nasal intermittent positive pressure ventilation for preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2003; 92:70-5.
35. Rong ZH, Li WB, Liu W. Nasal bi-level positive airway pressure (BiPAP) versus nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in preterm infants <32? weeks: A retrospective cohort study. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 30 Apr 2016, 52(5):493-498.

