

Introducción

La ventilación mecánica del Recién Nacido (RN) ha sido tradicionalmente empleada en modalidad de flujo continuo, limitada por presión y ciclada por tiempo. De esta manera, el respirador envía un ciclo de presión hasta una presión máxima limitada y durante un tiempo predefinido. La cantidad de gas que entra en la vía aérea en cada ciclo, si no se realizan cambios en el respirador, va a depender de las condiciones del pulmón y la caja torácica.

En esta forma tradicional de ventilar, los ajustes se hacen sobre los tiempos de ciclado, inspiratorio y espiratorio, la velocidad de flujo de gas en el circuito y las presiones, inspiratoria y al final de la espiración. Al ser continuo el flujo de gas, el paciente puede realizar respiraciones espontáneas entre ciclos de presión del respirador tomando la cantidad de gas en función del esfuerzo respiratorio. Esto se conoce como ventilación mandatoria intermitente (IMV). En esta modalidad, los ciclos programados de ventilación mecánica generan un volumen tidal que puede variar ciclo a ciclo, según coincida con el esfuerzo respiratorio del paciente; de ser así, aumentará la cantidad de gas en cada ciclo o será inferior en caso de no coincidir. Sin embargo, el esfuerzo espontáneo puede no coincidir con la inspiración mecánica, lo que genera un menor volumen tidal y el ciclo inspiratorio del equipo puede coincidir con la espiración espontánea del paciente. En estos casos, la ventilación es menos eficaz, se produce asincronía respiratoria y, además, puede ser peligrosa para el paciente, con el riesgo de desarrollar fugas aéreas, peor intercambio gaseoso o hemorragia intracraneal.

Dicha asincronía puede evidenciarse o pasar desapercibida para el médico, lo que hace aún más complicado su manejo (Figura 1). El motivo de no sincronizar la ventilación neonatal con el respirador ha sido durante mucho tiempo un problema de desarrollo técnico. Solo en los últimos diez años es posible disponer de equipos capaces de sincronizar el esfuerzo respiratorio con el equipo en RN.

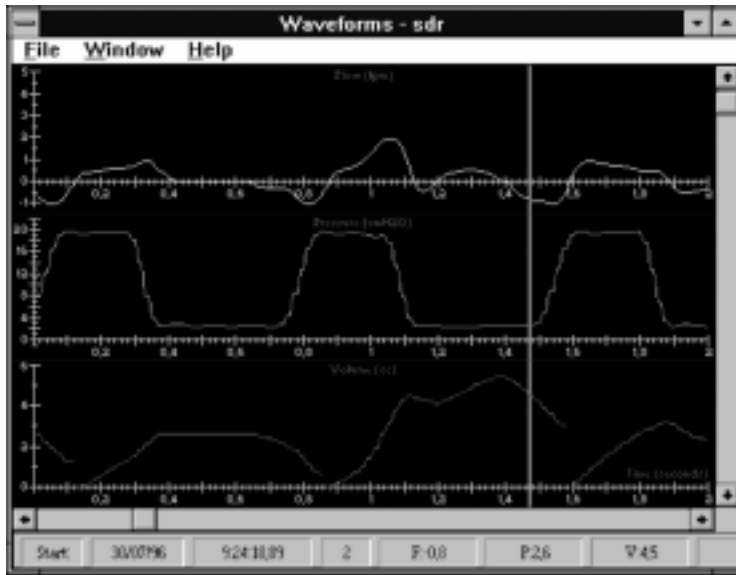


Figura 1: Asincronía respiratoria. Registro escalár continuo del flujo, presión y volumen. Obsérvese cómo durante la espiración comienza una inspiración espontánea del paciente y cómo durante la espiración espontánea se inicia un ciclo mecánico. Ventilación en modalidad IMV.

Antes de disponer de equipos capaces de sincronizar correctamente el esfuerzo respiratorio en los pequeños pacientes neonatales, se debía recurrir a estrategias como el incremento de la frecuencia del respirador y el acortamiento del tiempo inspiratorio o emplear sedación farmacológica. En cualquiera de los casos, es el paciente quien debía adaptarse a la máquina para que ésta fuera más eficaz. Recientemente, la evolución de la tecnología ha hecho posible que los respiradores neonatales puedan detectar el esfuerzo respiratorio del paciente, lo que hace posible que el inicio de la inspiración espontánea coincida con el ciclo respiratorio. De esta manera, la ventilación es disparada por el paciente (PTV) con lo que se aumenta la eficacia del ciclo del respirador y se reducen los riesgos derivados de la asincronía o lucha con el respirador.

Conceptos básicos de PTV

El mayor reto para el desarrollo de equipos de ventilación neonatal que puedan ser sincronizados con el esfuerzo respiratorio es la posibilidad de disponer de sensores capaces de reconocer la señal adecuada del comienzo del esfuerzo respiratorio.

Sensores: Es posible obtener, al menos de forma teórica, esta señal desde diferentes orígenes. Existen sensores capaces de obtener señales de la impedancia torácica, el movimiento de la pared abdominal, la presión esofágica o de la vía aérea y flujo aéreo. Lo ideal sería detectar aquella señal que se origina antes del comienzo de la contracción de la musculatura respiratoria. Así el equipo podría adelantarse al inicio del esfuerzo muscular y reducir de forma significativa el trabajo respiratorio. Sin embargo, por el momento no existe en el mercado ningún dispositivo que haya demostrado su eficacia y seguridad en recién nacidos.

De los diversos sensores empleados originalmente, los que detectan flujo en la vía aérea son los que actualmente se han impuesto en la mayoría de los equipos de ventilación neonatal sincronizada, al ser los demás sistemas inadecuados por su baja sensibilidad y el exceso de señales falsas. La posibilidad no solo de ver la señal de flujo desde la vía aérea, sino el poder integrarla y, por lo tanto, medir los volúmenes pulmonares facilita el manejo de los pacientes y ayuda a conocer las características mecánicas del pulmón, al poder disponer de mediciones de función pulmonar.

Los dispositivos empleados en la actualidad son por lo tanto pequeños sensores de flujo que dispuestos en la proximidad del tubo endotraqueal del paciente detectan los movimientos de gas en un sentido y otro de la dirección del flujo. Las características ideales de los sensores serían de tamaño pequeño para no pesar en la vía aérea, escaso espacio muerto y un tiempo de latencia o retraso de disparo corto, idealmente inferior a 50-80 milisegundos. Los sensores de flujo más sencillos y de respuesta más rápida suelen ser los anemómetros de hilo caliente.

Los riesgos de empleo de los sensores de flujo son el incremento del espacio muerto y el autociclado. Este último es posible cuando existe agua condensada en el sistema del respirador o cuando existe fuga aérea, por lo que los equipos que incorporan estos sensores deben de tener sistemas de alarma o aviso ante estas posibilidades o idealmente sistemas de compensación de fugas y ajuste automático de la sensibilidad del "trigger".

Formas de sincronización respiratoria

La sincronización puede realizarse durante la fase inspiratoria al enviar un ciclo de presión durante un tiempo predeterminado o al sincronizar durante el tiempo en el que está entrando aire en la vía aérea, lo que permite el inicio de la espiración cuando se alcanza el final de la fase inspiratoria. Esta última forma de sincronización se conoce como sincronización por flujo inspiratorio o presión de soporte y es la forma frecuentemente más empleada en la sincronización de RN con SDR. Tiene la ventaja de ajustar el tiempo inspiratorio ciclo a ciclo y prevenir que un tiempo inspiratorio excesivamente largo pueda desencadenar espiración activa y por lo tanto atrapamiento aéreo.

SIMV

(Figura 2). En esta modalidad, el paciente dispara el ciclo del respirador que tiene una duración predeterminada y está limitado por una presión máxima preestablecida.



Figura 2: Registro escalar continuo del flujo, presión y volumen.

Primera parte del registro en modalidad SIMV. Obsérvese cómo durante esta forma de ventilación los volúmenes pulmonares son mayores cuando la ventilación es sincronizada con el respirador, que cuando el paciente respira espontáneamente. Segunda parte del registro en modalidad A/C. Todos los ciclos espontáneos son ciclados por el respirador. Los volúmenes pulmonares son iguales ciclo a ciclo por lo que no hay variabilidad del volumen tidal. Respirador Draeger Babylog 8000+.

La frecuencia de ciclos de presión del respirador viene establecida por la programación. El respirador dispone de una ventana de espera, función del tiempo inspiratorio, y la frecuencia programada, en la cual se “espera” el esfuerzo respiratorio del paciente. Si este no ocurre, el respirador envía un ciclo de ventilación controlada con los parámetros preconfigurados.

El paciente puede respirar de forma espontánea entre los ciclos mecánicos del respirador sin ayuda, tomando la cantidad de gas que quiera del circuito en flujo continuo y desde la presión PEEP prefijada. Algunos equipos permiten intercalar ciclos de presión de soporte entre los ciclos de ventilación en SIMV.

Desde el punto de vista clínico, la ventaja de esta forma de ventilación está en que el riesgo de hiperventilación, bien inducida por el paciente o por el equipo por sobredisparo, se reduce; por lo tanto, en patologías en las que exista tendencia a hiperventilación de origen central o en situaciones en que el riesgo de bajo gasto cardiaco por hiperflujo pulmonar, debido a alcalosis respiratoria como las cardiopatías con corazón univentricular y flujo sistémico dependiente del flujo ductal, la ventilación en SIMV garantiza un buen control del volumen minuto y por ende de la ventilación alveolar. No obstante, esta modalidad tiene la desventaja de no ofrecer destete automático del respirador al no poder el paciente influir directamente en el volumen minuto que el equipo soporta.

El destete de estos pacientes se realiza reduciendo la frecuencia de SIMV o la presión máxima inspiratoria. Es importante recordar que la reducción de la frecuencia en SIMV reduce la ayuda total del respirador y puede incrementar en algunos casos el trabajo respiratorio del paciente. Esta modalidad puede combinarse con ventilación con volumen garantizado o con volumen programado, según el equipo empleado.

Asistida/Controlada (A/C): (Figura 3)

Esta modalidad ofrece la posibilidad de sincronizar todos los esfuerzos respiratorios del paciente enviando el equipo un ciclo de presión con un tiempo de duración y una presión máxima predeterminados.



Figura 3: Registro escalar continuo del flujo, presión y volumen. Modalidad A/C. Respirador Draeger Babylog 8000+

El operador debe prefijar una frecuencia mínima de seguridad o escape. Si el equipo no detecta el esfuerzo respiratorio en un plazo de tiempo programado, según esta frecuencia de escape, comienza a ventilar en modalidad controlada a la frecuencia predeterminada con una duración del tiempo inspiratorio y un límite de presión preestablecidos. En esta modalidad, el paciente puede controlar el volumen minuto cambiando la frecuencia respiratoria según precise.

Es importante recordar que si la frecuencia de escape programada es excesivamente elevada, quizá el paciente no tenga tiempo para realizar respiraciones espontáneas y disparar el respirador, por lo que será ventilado la mayoría del tiempo en forma controlada. De la misma manera, si la frecuencia de escape es excesivamente baja y el paciente se encuentra lo suficientemente enfermo como para no variar su frecuencia respiratoria en función del volumen minuto que precisa, podría mantenerse con un volumen minuto inadecuadamente bajo. Estos son problemas que de forma ocasional se ven en prematuros de tamaño muy pequeño.

El destete lo realiza automáticamente el paciente reduciendo su frecuencia respiratoria y el operador reduciendo la presión de los ciclos de ventilación. Al igual que en SIMV, esta modalidad puede combinarse con ventilación con garantía de volumen o ventilación por volumen programado.

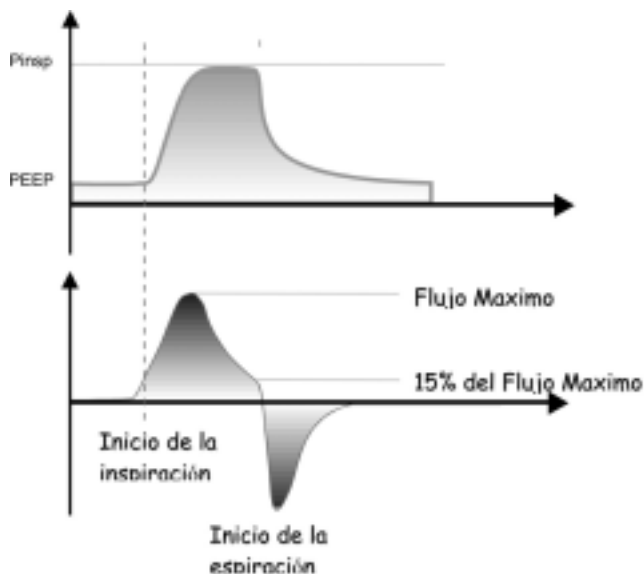


Figura 4: Registro gráfico simulado de presión y flujo.
Modalidad PSV. Respirador Draeger Babylog 8000+. El equipo abre la válvula espiratoria al alcanzarse un descenso de la velocidad del flujo espirado del 15% del flujo inspiratorio máximo.

Presión Soporte (PSV)

Esta modalidad es semejante a la forma A/C e incorpora sincronización por flujo inspirado. Así el respirador mide la velocidad de flujo inspiratorio máximo y permite la apertura de la válvula espiratoria cuando tras alcanzarse el flujo máximo, éste se acerca al flujo cero durante la inspiración (15 por ciento del máximo).

De esta forma, el tiempo inspiratorio es variable ciclo a ciclo. Se evita el tiempo de presión máximo inspiratorio a flujo cero o meseta y, por lo tanto, se reduce el barotrauma.

Desde un punto de vista teórico, al menos es la forma más fisiológica de sincronización, porque previene la espiración activa por tiempos inspiratorios excesivamente largos. Puede asociarse a ventilación con volumen garantizado o volumen programado. El destete se realiza modificando el límite de presión de cada ciclo.

Ventilación con control de volumen

En los últimos años y debido al conocimiento del daño que el volutrauma o el atelectrauma puede causar, fundamentalmente en los pulmones de los bebés más prematuros, diferentes equipos de ventilación han ido incorporando estrategias de control del volumen tidal como forma de ventilación, a diferencia del empleo clásico de la ventilación por control de presión.

La ventaja, al menos teórica, de esta forma de ventilar controlando el volumen tidal, es reducir su variabilidad ciclo a ciclo y ayudar a un ajuste racional de las presiones necesarias para entregar ese volumen, según cambian las características mecánicas del pulmón o el propio esfuerzo respiratorio del paciente. Es así como se puede ofrecer una forma más o menos automática de destete o extubación. Son varios los equipos que emplean estas estrategias y son diferentes las empleadas en cada equipo. Entre las técnicas empleadas están la ventilación controlada por volumen o limitada por volumen y el volumen garantizado. Son tres las formas disponibles actualmente de control de ventilación por volumen en equipos neonatales.

La ventilación regulada por presión con control de volumen (PRVC) ofrece la posibilidad de ajustar la presión inspiratoria, según la distensibilidad pulmonar para alcanzar el volumen tidal programado. El volumen tidal medido utilizado para ajustar la presión es el inspiratorio. Esta forma de ventilación la utilizan equipos Servo 300 y Servo-i (Maquet Critical Care).

La ventilación soportada con presión y volumen asegurado (VAPS) incorporada en equipos VIP Gold (Viasys Health care), igualmente se puede programar un volumen tidal para lo cual el respirador envía un ciclo limitado por presión, pero con incremento del tiempo inspiratorio para alcanzar el volumen tidal. Este volumen tidal es también el inspiratorio por lo que existe el riesgo de que no sea el adecuado en presencia de fugas aéreas.

La ventilación por volumen garantizado (VG) generada por el respirador Draeger Babylog 8000+ (Draeger Medical) es una forma de ventilación limitada por presión, en la que el operador programa un volumen tidal que el equipo ajusta incrementando o reduciendo la presión de los ciclos siguientes de ventilación según el volumen tidal espiratorio medido. De esta manera, el equipo mantiene un volumen tidal constante y favorece el destete del paciente del respirador cuando mejora su mecánica respiratoria o se incrementa el esfuerzo respiratorio. Esta forma de ventilación con volumen garantizado puede adaptarse a cualquier forma de ventilación sincronizada.

En el caso de PSV, el ajuste teórico del volumen garantizado por el operador puede contrastarse, según el valor del índice de la frecuencia respiratoria por el volumen tidal (RVR) que el equipo ofrece. Tras un ajuste teórico del volumen tidal mínimo que mantiene el equipo a base de presión, el paciente mantiene una frecuencia respiratoria normal. Si éste es suficiente, la incrementa; si baja, mantiene un volumen minuto adecuado. De esta forma, puede conocerse si el ajuste es adecuado o no y ayuda a determinar si se está realizando un destete correcto. La medición del volumen espiratorio en la punta del tubo endotraqueal reduce el riesgo de errores en las mediciones, sobre todo en presencia de fuga aérea.

El equipo dispone de compensación por fugas con ajuste continuo del volumen de disparo y la PEEP para evitar el autociclado. Esta compensación puede ser hasta que la fuga supera el 60-65 por ciento.

Con la mejoría de la situación pulmonar, el equipo va reduciendo ciclo a ciclo la presión necesaria para mantener el volumen programado por lo que desteta automáticamente al paciente. Si la distensibilidad del pulmón mejora o el paciente incrementa el esfuerzo respiratorio, el respirador reduce progresivamente la presión de los ciclos siguientes. Los ajustes se hacen según el volumen tidal espirado del ciclo anterior y los cambios se producen en la presión del ciclo siguiente lentamente, de tal manera que se precisan de varios ciclos consecutivos hasta que se alcanza el volumen programado; sin embargo, si se presenta un cambio brusco en la distensibilidad pulmonar o un aumento del esfuerzo respiratorio del paciente que incrementen en más de un 130 por ciento el volumen tidal, el equipo abre la válvula espiratoria y libera la presión del circuito.

Los ajustes de presión son muy rápidos para descender si se alcanza el volumen tidal y lentos para incrementar la presión si el volumen es bajo, por lo que se garantiza la protección del pulmón. Es posible que si el paciente puede generar espontáneamente todo el volumen tidal programado o más, el respirador apenas genera un pequeño cambio de presión sobre la PEEP en cada ciclo ventilatorio. Existen otras formas de ventilación ajustada por volumen, como la estrategia de «volumen limitado» con presión limitada y ciclada por tiempo (Bearcub 750 PSV, SLE 5000). En estas modalidades, el apoyo de presión se suspende si se supera el volumen inspiratorio prefijado; son formas que ofrecen poca seguridad al paciente y no están bien estudiadas.

Evidencia científica

Las desventajas teóricas de la asincronía respiratoria han sido comprobadas en estudios clínicos en los que se ha podido demostrar cómo la asincronía interfiere con el intercambio gaseoso y aumenta el riesgo de fuga aérea y hemorragia intracraneal¹⁻³.

Aunque sólo sea por lógica, evitar la asincronía debería de reducir el estrés del paciente, la necesidad de sedación durante la ventilación y podría ajustar de una manera más fisiológica los cambios en la variabilidad del volumen minuto que a lo largo del día tienen lugar.

Los estudios sobre fisiología respiratoria han demostrado cómo el empleo de ventilación mecánica sincronizada mejora el intercambio gaseoso y el volumen tidal de los ciclos de ventilación, en comparación con la ventilación convencional, y reduce el trabajo respiratorio.⁴⁻⁶ Es importante también tener en cuenta los beneficios para reducir la variabilidad de la presión arterial⁷.

La incidencia de Displasia Broncopulmonar (DBP) puede reducirse sobre todo en centros donde es elevada y no se emplea ventilación sincronizada⁸, lo cual no es sorprendente, porque se reducen gran cantidad de factores relacionados con su incidencia con el hecho de mejorar la efectividad de la ventilación. Así la sincronización reduce el tiempo de ventilación y facilita su destete⁹.

Desde un punto de vista teórico, la forma de sincronización en A/C es más fisiológica que en SIMV; se da la opción, por un lado, de que el propio paciente controle el volumen minuto que precisa en cada momento cambiando su frecuencia respiratoria, según las necesidades, y no se ve obligado a un volumen minuto prefijado en SIMV, donde para cambiarlo ha de hacerlo frente al flujo continuo del respirador y sobre la PEEP sin otra ayuda del respirador, por lo que existe un aumento del trabajo respiratorio en comparación a A/C^{7,10}.

En PSV la ventilación es más fisiológica, pues el equipo ajusta el tiempo inspiratorio a la constante inspirada e igualmente que en A/C se reduce el trabajo respiratorio en relación con el empleo de SIMV¹⁰.

El metanálisis de los estudios aleatorizados en los que se compara la ventilación disparada por el paciente con la ventilación mecánica convencional, se observa una reducción del tiempo de ventilación con ventilación sincronizada (diferencia de medias

ponderadas de 34,8 horas) y en comparación con la ventilación sincronizada SIMV, la ventilación A/C se asoció con una menor duración de la extubación (diferencia de medias ponderadas de 42,4 horas)¹¹.

Los estudios que analizan el efecto de la ventilación en la que se emplea el volumen tidal como objetivo a diferencia de la ventilación limitada por presión y ciclada por tiempo son aún escasos y de pocos pacientes en los que se analizan los efectos a corto plazo. Sin embargo, en la mayoría de ellos se confirma que esta forma de ventilación es segura y eficaz en recién nacidos pretérmino con distrés respiratorio y demuestra menores tiempos de ventilación mecánica¹². Es evidente que estos estudios abiertos y no ciegos han de ser tomados con cautela, pero la ausencia de efectos adversos y la certeza de la reducción de la variabilidad ciclo a ciclo de los volúmenes pulmonares hacen de esta ventilación la más recomendable en el momento actual.

Con esta estrategia, el ajuste inicial del volumen tidal entregado por el respirador es teórico. En el estudio de Singh y Cols¹² se comparan dos estrategias de ventilación en A/C, con ajustes del volumen tidal para mantener un volumen tidal espirado de 4 a 6 ml/Kg empleando un respirador VIP BIRD Gold (Viasys Healthcare Systems). En este equipo son necesarios ajustes por el operador en cuanto al volumen entregado por el equipo para mantener en el rango deseado el volumen tidal. Con esta forma de ventilación, los autores demuestran cómo el tiempo de destete del respirador es menor, reducción del tiempo de ventilación mecánica y mejoría en la supervivencia. Estos hallazgos fueron más llamativos en el grupo de menores de 1000 gramos.

En la revisión sistemática de los estudios que comparan la ventilación con volumen definido frente a presión limitada¹⁴, el resultado demuestra una ventaja de la ventilación por volumen definido al demostrarse una reducción significativa de la duración de la ventilación mecánica, reducciones significativas de la duración de la asistencia respiratoria (diferencia de medias ponderada -2,93 días [-4,28; -1,57]) y de las tasas de neumotórax (RR típico 0,23 [0,07; 0,76], DR -0,11 [-0,20; -0,03], NNT 9).

También hubo una diferencia significativa de las tasas de hemorragia intraventricular grave (grado 3 o 4) que favorecía al grupo con volumen definido (RR típico 0,32 [0,11; 0,90], DR -0,16 [-0,29; -0,03], NNT 6).

Llama la atención cómo hubo una disminución de la incidencia de DBP (uso de oxígeno suplementario a las 36 semanas) en los neonatos supervivientes, de significación estadística marginal (RR típico 0,34 [0,11; 1,05], DR -0,14 [-0,27; 0,00],

NNT = 7). Uno de los inconvenientes es que solo se incluyeron cuatro estudios abiertos, donde el investigador conoce la modalidad ventilatoria empleada.

Aún así, estas formas de ventilación ofrecen eficacia y seguridad y, teniendo en cuenta los resultados preliminares, es recomendable su uso cuando está disponible. El estudio de Kezler y Cols claramente demuestra cómo asociando volumen garantizado a la modalidad A/C, se reduce el riesgo de hipocarbía y de volúmenes pulmonares excesivamente grandes¹⁵.

Lista y Cols demuestran una reducción en la reacción inflamatoria en muestras de aspirado bronquial en recién nacidos pretermino con SDR tratados con volumen garantizado¹⁶. Ambos autores emplearon el respirador Draeger Babylog 8000+ con programación de volumen tidal espirado de 4-6 ml/Kg.

En resumen, la ventilación mecánica sincronizada representa en este momento la forma aceptada para el manejo convencional de la patología respiratoria neonatal cuando el paciente precisa de ventilación mecánica invasiva.

Los equipos especialmente diseñados para la ventilación neonatal deben de ser preferentemente los que disponen de sensores adecuados para detectar el esfuerzo respiratorio y enviar la señal lo más rápido posible con el menor riesgo de falsas señales y el menor tiempo de latencia posible. En la actualidad, estos sensores son los de señal de flujo colocados en la entrada del tubo endotraqueal. En lo posible, se debe contar con sistemas de detección de fuga y auto-corrección del disparo para evitar autociclado.

La forma de ventilación sincronizada más adecuada es A/C o PSV, siendo la ventilación en SIMV una forma que puede incrementar el trabajo respiratorio al no soportar todas las respiraciones del paciente; sin embargo, al menos de forma teórica, se reduce el riesgo de autociclado y de hiperventilación, por lo que podría ser más recomendable en situaciones en las que existe alteración en el centro respiratorio del recién nacido o el riesgo de hiperventilación espontánea, especialmente cómo pueden ser ciertas formas de encefalopatía o acidemia. Igualmente, en pacientes con cardiopatías congénitas con circulación sistémica dependiente del conducto arterioso, el riesgo de hiperventilación espontánea por bajo gasto es elevado y puede además conducir a un empeoramiento mayor.

Combinar la ventilación sincronizada con el esfuerzo respiratorio y alguna forma de ventilación con garantía de volumen, ofrece la posibilidad de reducir el la variabilidad del volumen tidal ciclo a ciclo y favorece un destete automático el respirador.

En cualquier caso, todo cambio de estrategia en el manejo respiratorio debe de ir acompañado de una fase de aprendizaje y familiarización con los riesgos y beneficios de cada equipo y teniendo en cuenta la variabilidad entre cada uno de ellos, no deben extrapolarse los resultados obtenidos con un equipo de los obtenidos con otro.

La combinación de una ventilación más fisiológica con el análisis de los datos de la mecánica respiratoria obtenidos de los equipos de ventilación ofrece la posibilidad de emplear una forma de ventilación más inteligente que beneficiará el manejo de cada paciente.

Propuesta de ventilación inicial en SDR de recién nacidos pretérmino (Respirador Draeger Babylog 8000+):

1.El objetivo inicial ha de ser siempre evitar el trauma relacionado con la ventilación mecánica y los riesgos derivados de la intubación endotraqueal, por lo que deberían extremarse las medidas que favorezcan la estabilización respiratoria con aplicación de medidas no invasivas para la vía aérea como CPAP nasal.

2. Ante la necesidad de intubación sería deseable utilizar ventilación sincronizada de forma más fisiológica como PSV con VG:

Emplear una frecuencia de escape suficiente para prevenir hipoventilación en caso de ser muy insuficiente el esfuerzo respiratorio: 35-45 para recién nacidos de <1500 gramos al nacer, 15-20 para RN a término.

Ajuste del VG espiratorio a 4-6 ml/kg.

Ajuste de un límite máximo de PIP.

3-Vigilar la adaptación del paciente y observar los cambios en la mecánica respiratoria, especialmente tras la administración de surfactante pulmonar.

Bibliografía

1. Stark AR, Bascom R, Frantz ID 3rd. Muscle relaxation in mechanically ventilated infants. *J Pediatr* 1979;94:439–43.
2. Greenough A, Morley CJ. Pneumothorax in infants who fight ventilators. *Lancet* 1984;1:689.
3. Perlman JM, Goodman S, Kreusser KL, et al. Reduction in intraventricular hemorrhage by elimination of fluctuating cerebral blood-flow velocity in preterm infants with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1985;312:1353–7.
4. Greenough A, Pool J. Neonatal patient triggered ventilation. *Arch Dis Child* 1988;63:394–7.
5. Cleary JP, Bernstein G, Mannino FL, et al. Improved oxygenation during synchronized intermittent mandatory ventilation in neonates with respiratory distress syndrome: a randomized, crossover study. *J Pediatr* 1995;126:407–11.
6. Bernstein G, Heldt GP, Mannino FL. Increased and more consistent tidal volumes during synchronized intermittent mandatory ventilation in newborn infants. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1444–8.
7. Hummler H, Gerhardt T, Gonzalez A, et al. Influence of different methods of synchronized mechanical ventilation on ventilation, gas exchange, patient effort and blood pressure fluctuations in premature neonates. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22:305–13.
8. Claure N, Bancalari EW. New modes of mechanical ventilation in the preterm newborn: evidence of benefit. *Arch Dis Child. Fetal Neonatal Ed.* 2007;92:508-512.
9. Bernstein G, Mannino FL, Heldt GP, et al. Randomized multicenter trial comparing synchronized and conventional intermittent mandatory ventilation in neonates. *J Pediatr* 1996;128:453–63.
10. Kapasi M, Fujino Y, Kirmse M, et al. Effort and work of breathing in neonates during assisted patient-triggered ventilation. *Pediatr Crit Care Med* 2001;2:9–16

11. Greenough A, Milner AD, Dimitriou G. Ventilación mecánica sincronizada para la asistencia respiratoria en recién nacidos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
12. Singh J, Sinha S, Clarke P et al. Mechanical ventilation of the very low birth weight infants: is volume or pressure a better target variable? = J Pediatr 2006;149: 308-13.
13. Kesler M. Volume-targeted ventilation. J Perinatol 2005;25:S19-S22.
14. McCallion N, Davis PG, Morley CJ. Ventilación con volumen definido versus ventilación con presión limitada en el neonato (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
15. Keszler M, Abubakar K. Volume guarantee: stability of tidal volume and incidence of hypocarbia. Pediatric Pulmonology 2004;38:240-5.
16. Lista G, Colnaghi M, Castoldi F, Condo V, Reali R, Compagnoni G, Mosca F. Impact of targeted-volume ventilation on lung inflammatory response in preterm infants with respiratory distress syndrome (RDS). Pediatric Pulmonology 2004;37:510-4.