

Nuevas tendencias en ventilación mecánica

A. Greenough

Children Nationwide Professor of Neonatology and Clinical Respiratory Physiology.
Head of the Academic Department of Paediatrics.
Guy's, King's and St. Thomas' Medical School. King's College Hospital. Londres.

(*An Esp Pediatr* 2002; 56: 121-126)

En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales se aplican diversas técnicas ventilatorias, aunque se dispone de evidencias limitadas que respalden su uso, particularmente de las modalidades de introducción más reciente. En estudios aleatorizados se ha demostrado que la ventilación con presión positiva intermitente y frecuencias elevadas reduce los escapes aéreos y que la ventilación asistida sincronizada con el paciente se ha asociado a una reducción de la duración de la ventilación. La ventilación de alta frecuencia oscilatoria "de rescate" parece reducir la incidencia de escapes aéreos y la ventilación de alta frecuencia oscilatoria profiláctica reduce la enfermedad pulmonar crónica, aunque posiblemente a expensas de un aumento de la patología intracerebral. Los resultados de estudios de casuística indican que la ventilación con presión positiva continua nasal, la ventilación con volumen garantizado y la ventilación con presión de soporte, presentan ventajas, si bien estas técnicas no se han sometido a un análisis riguroso en estudios aleatorizados extensos. Los neonatólogos no deben dejarse seducir por unos resultados preliminares prometedores. Las estrategias ventilatorias deben introducirse en la práctica clínica únicamente si se ha demostrado su eficacia y su falta de efectos adversos a largo plazo en estudios de dimensión y diseño adecuados.

Palabras clave:

Presión positiva continua de las vías respiratorias. Ventilación asistida y sincronizada. Alta frecuencia oscilatoria. Recién nacidos.

NEW TRENDS IN MECHANICAL VENTILATION

Many ventilatory techniques are employed on the Neonatal Intensive Care Unit, but there is limited evidence supporting the use, in particular of the more recently introduced modes. Randomized trials have demonstrated that high frequency positive pressure ventilation reduced

airleaks and patient triggered ventilation was associated with a shorter duration of ventilation. "Rescue" high frequency oscillation was suggested to reduce airleaks and prophylactic high frequency oscillation decrease chronic lung disease, but possibly at the expense of increased intracerebral pathology. Results from anecdotal series suggest that nasal continuous positive airways pressure, volume guarantee and pressure support ventilation have advantages, but the techniques have not been subjected to rigorous testing in large randomized trials. Neonatologists must not be seduced by promising preliminary results. Ventilatory strategies should only be introduced into routine clinical practice if proven efficacious and without long term adverse effects in appropriately sized studies.

Key words:

Continuous positive airway pressure. Patient triggered ventilation. High frequency oscillation. New borns.

INTRODUCCIÓN

A principios de la década de los años noventa, la frecuencia y el tiempo inspiratorio se modificaban durante la ventilación convencional para sincronizar los esfuerzos respiratorios del niño con los ciclos de presión positiva. La ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) se aplicaba con mayor frecuencia para el rescate de niños que presentaban distrés respiratorio grave, y la ventilación sincronizada, para ir disminuyendo progresivamente el soporte ventilatorio. La presión positiva continua de las vías aéreas (CPAP) se aplicaba postextubación con el objetivo de prevenir la reintubación. Actualmente, muchos neonatólogos aplican CPAP nasal (CPAPn) o ventilación mecánica nasal en el distrés respiratorio agudo como alternativa a la intubación y la ventilación. Otros utilizan la ventilación con soporte de presión (PSV) con o

Correspondencia: Children Nationwide Regional Neonatal Intensive Care.
4th Floor, Ruskin Wing. King's College Hospital.
Londres SE5 9RS Reino Unido.
Correo electrónico: anne.greenough@kcl.ac.uk

Recibido en octubre de 2001.

Aceptado para su publicación en noviembre de 2001.

sin volumen garantizado (VG) o la VAFO en el inicio del tratamiento ventilatorio de un niño. El objetivo de esta revisión es el comentario de los resultados de estudios fisiológicos y estudios aleatorizados para identificar cuáles de estas estrategias ventilatorias se han analizado adecuadamente y se ha demostrado su eficacia, sin efectos adversos asociados.

PRESIÓN POSITIVA CONTINUA DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

Se ha descrito que la CPAP precoz se asocia a una reducción significativa de la incidencia de intubación y ventilación mecánica¹⁻³; esta comparación, sin embargo, se estableció con controles históricos. La incidencia de enfermedad pulmonar crónica (EPC) puede asimismo reducirse mediante el uso de la CPAPn precoz^{2,4}. Ninguno de estos estudios, sin embargo, era aleatorizado y otras diferencias en la práctica clínica, como evitar el uso de relajantes musculares y la hiperinsuflación pulmonar y la adopción de hipercapnia permisiva, pueden ser responsables de los resultados positivos. La hipótesis según la cual el uso de CPAPn postextubación reduciría la necesidad de reintubación ha sido contrastada en 8 estudios aleatorizados, como mínimo. El metaanálisis de los resultados de estos estudios ha demostrado que la CPAPn postextubación reduce de manera significativa la duración del soporte respiratorio, pero no de la reintubación. El uso de la CPAPn postextubación no se ha asociado a una incidencia menor de EPC (descrita en cuatro estudios) o de hemorragia intracerebral (descrita en seis estudios)⁵.

MODALIDADES VENTILATORIAS ADMINISTRADAS A TRAVÉS DE PIEZAS NASALES

La ventilación mecánica con presión positiva intermitente administrada mediante piezas nasales (IPPVn) es potencialmente útil para niños con apnea, pues puede activar el impulso respiratorio por la insuflación intermitente de la faringe y mejorar la permeabilidad de las vías respiratorias superiores creando intermitentes presiones faríngeas elevadas⁶. Se han descrito buenos resultados de la IPPVn en el soporte de niños con apnea, aunque, habitualmente, en series de casuística⁷⁻⁹. En los estudios aleatorizados se han obtenido resultados contradictorios y el metaanálisis de dichos resultados ha puesto de relieve que la eliminación del dióxido de carbono no fue mejor con IPPVn no describiéndose ventajas destacables¹⁰. En uno de los estudios iniciales en que se aplicaba IPPVn se ha comunicado un incremento del riesgo de perforación gástrica o intestinal¹¹. La ventilación sincronizada también ha sido administrada mediante piezas nasales y en un estudio aleatorizado, poco extenso, se redujo la insuficiencia respiratoria postextubación¹². La eliminación de dióxido de carbono puede mejorarse con la utilización de VAFO a través de piezas nasales en niños que presentan acidosis respiratoria moderada con la CPAPn, aunque sólo se han publicado series de casuística¹³.

VENTILACIÓN CON PRESIÓN POSITIVA DE ALTA FRECUENCIA

El incremento de la frecuencia ventilatoria y la reducción del tiempo de insuflación se han utilizado para hacerlos coincidir con los esfuerzos respiratorios del niño y conseguir una sincronía (coincidencia de la insuflación y la inspiración). La ventilación sincronizada tiene como resultado la mejoría de los gases sanguíneos¹⁴. La modificación de la frecuencia y la duración de la insuflación evitan asimismo la espiración activa, lo que puede explicar la reducción significativa de los escapes aéreos cuando se comparan en estudios aleatorizados frecuencias respiratorias iguales o superiores a 60 respiraciones por minuto (ventilación con presión positiva de alta frecuencia [HFPPV]) con frecuencias más lentas¹⁵. Estos estudios¹⁵, sin embargo, se habían efectuado antes del uso sistemático de esteroides antenatales o de surfactante posnatal. No se dispone de datos recientes que confirmen que, en la HFPPV, la modificación de la frecuencia y de la duración de la insuflación sean necesarias para evitar los neumotórax.

VENTILACIÓN SINCRONIZADA

Estudios fisiológicos han demostrado que tanto la ventilación con presión positiva intermitente sincronizada (SIPPV) como la ventilación mandatoria intermitente sincronizada (SIMV) incrementan la sincronía, el volumen corriente y el intercambio gaseoso al tiempo que reducen el trabajo respiratorio, la presión arterial y las fluctuaciones de la velocidad del flujo cerebral cuando se comparan con la IPPV/IMV. En un metaanálisis de los resultados de los estudios aleatorizados, sin embargo, se ha demostrado que la SIPPV/SIMV no reducía la incidencia de EPC ni de hemorragia intracerebral (HIC) aunque reducía de manera significativa la duración de la ventilación¹⁵. Estos resultados decepcionantes pueden tener diversas explicaciones. En el "brazo convencional" de los estudios aleatorizados, los sistemas ventilatorios pueden haber sido modificados para favorecer la sincronía. El uso de sedantes, reduciendo los esfuerzos respiratorios de los niños, puede haber influido en los resultados. Pueden haberse utilizado ventiladores¹⁶ o sistemas de sincronización¹⁷ subóptimos. No todos los ventiladores disponibles actualmente mantienen los volúmenes de administración si se aplican frecuencias rápidas y/o tiempos de insuflación breves; no se alcanza el pico de presión de insuflación, no se mantiene una meseta de presión positiva y/o se desarrolla una PEEP inadecuada¹⁶. Los dispositivos de sincronización activados por cambios de presión de las vías respiratorias no funcionan bien en niños muy inmaduros; en estos pacientes puede observarse un prolongado retraso del tiempo de respuesta y un elevado índice de asincronía¹⁷. Esto puede explicar por qué en el estudio aleatorizado más extenso, en el que la mayoría de los niños en ventilación sincronizada se mantenía en un ventilador con inicio del ciclo activado por presión¹⁸, se ob-

servara una tendencia a una superior aparición de escapes aéreos en niños de edad gestacional inferior a 28 semanas en el grupo SIPPV¹⁸. El descenso de ventilación mecánica en SIPPV, es decir, por reducción exclusivamente del pico de presión en comparación con la reducción progresiva mediante IMV, se asoció en un estudio aleatorizado¹⁹ con una duración significativamente menor de la retirada de asistencia respiratoria.

En tres estudios aleatorizados se ha comparado la SIMV y la SIPPV en niños que se estaban recuperando de un distrés respiratorio^{20,21}. En ambas modalidades de ventilación sincronizada la probabilidad de fracaso en el proceso de retirada y en la extubación fue más elevada en los niños inmaduros. En estos estudios no se observaron diferencias significativas en las proporciones de niños que presentaron este fracaso con cualquiera de las modalidades de sincronización. Sin embargo, los niños tendieron a una retirada significativamente más rápida con SIPPV frente a la SIMV; la diferencia fue particularmente destacable si se había adoptado una estrategia de descensos que implicaba una reducción de la frecuencia de la SIMV por debajo de 20 resp./min. La reducción de la frecuencia respiratoria asistida por el ventilador por debajo de 20 resp./min incrementa el trabajo respiratorio²² necesario para superar la resistencia del tubo endotraqueal, lo que prolonga la duración de la ventilación mecánica.

Recientes avances en la ventilación sincronizada incluyen la introducción de nuevas modalidades: VG, PSV y ventilación proporcional asistida (PAV). En la modalidad VG, el pico de presión es servocontrolado de manera que el volumen preestablecido por el clínico se administra durante la ventilación sincronizada (SIPPV, SIMV, PSV). En VG, hay una compensación durante la respiración espontánea del niño, por ejemplo, si el niño realiza esfuerzos inspiratorios más importantes, el ventilador aplica menos presión. El volumen corriente espiratorio es medido y comparado con el volumen preseleccionado y se calcula un nuevo pico de presión para cada respiración. Sin embargo, VG fracasará si la presión máxima preestablecida es demasiado baja para alcanzar el volumen deseado o si no hay una meseta de presión positiva. Durante la VG, la variabilidad del volumen administrado puede reducirse²³, aunque ésta no es una observación consistente²⁴. El intercambio gaseoso puede mantenerse a presiones más bajas en la vía respiratoria²⁴; los resultados de un estudio²⁵ indican que ello se debe a una superior contribución de los esfuerzos respiratorios del niño a la ventilación por minuto. Los estudios hasta la fecha, sin embargo, sólo han examinado resultados fisiológicos y no está claro que sea apropiado aplicar VG durante todo el tiempo de ventilación mecánica o que ello mejore los resultados a largo plazo. Durante la PSV, tanto el inicio como la finalización de la insuflación están sincronizados con el principio y el final de la inspiración espontánea del niño. La insuflación finaliza cuando el flujo inspi-

riorio se reduce a un cierto nivel; el 15 % del flujo inspiratorio máximo para el Draeger Babylog 8000 y, cuando se utiliza la sensibilidad para la finalización entre el 5 y el 25 % del flujo inspiratorio máximo para el Bird VIP. En niños muy inmaduros, el incremento de la sensibilidad para la finalización de la insuflación al máximo prácticamente elimina la asincronía, aunque esto es así a expensas de una reducción de la duración de la insuflación a 0,2 seg²⁶. Sin embargo, durante el corto período de estudio, se preservó el volumen minuto, presumiblemente, por un incremento compensador de los esfuerzos respiratorios del niño. Por lo tanto, la PSV puede resultar particularmente útil para los niños que se recuperan de un distrés respiratorio. Durante la PAV, el inicio y la finalización de la presión aplicada no sólo está sincronizada con el inicio y el final de la inspiración, sino que también la presión está servocontrolada durante cada respiración espontánea. La frecuencia, duración y amplitud de la presión positiva de insuflación están controladas por el paciente²⁷. El clínico puede incrementar la potenciación del soporte ventilatorio para reducir el trabajo mecánico de la respiración. En un estudio²⁸ en el que los niños eran observados durante períodos de 45 min de IMV, ventilación sincronizada o PAV, el intercambio gaseoso se mantuvo con menores oscilaciones de la presión transpulmonar durante la PAV. Sin embargo, pueden existir problemas en PAV si hay fugas importantes alrededor del tubo endotraqueal o si se aplica una potenciación excesiva, puesto que ello tendría como resultado una compensación excesiva y una sobredistensión. Además, puesto que la presión aplicada es proporcional al flujo inspiratorio generado por el paciente debe haber un "sistema de apoyo" fiable para aquellos pacientes que desarrollan hipopnea o apnea.

VENTILACIÓN DE ALTA FRECUENCIA OSCILATORIA

La VAFO "de rescate" se aplica a niños con insuficiencia respiratoria con escasa respuesta a la ventilación convencional con o sin administración de surfactante. En pacientes con enfisema intersticial pulmonar por lo habitual se utiliza una estrategia de bajo volumen, es decir, minimizando las presiones para evitar una lesión pulmonar adicional. En niños con afectación pulmonar uniforme, se persigue una estrategia de alto volumen; se incrementa la presión media de la vía respiratoria (MAP) para promover el reclutamiento pulmonar y optimizar el intercambio gaseoso. El incremento de la MAP necesario para optimizar la oxigenación está inversamente relacionado con el volumen pulmonar del niño en ventilación convencional²⁹. Sin embargo, la MAP debe incrementarse de manera paulatina, dejando transcurrir unos 20 min en cada nuevo nivel para que se establezca el volumen pulmonar³⁰. Habitualmente se emplean frecuencias de 10 o 15 Hz durante la VAFO. La ventaja del incremento de fre-

cuencia para aproximarse a la frecuencia de resonancia del sistema respiratorio está contrarrestada por la reducción del rendimiento de los osciladores disponibles comercialmente a frecuencias más rápidas³¹. Por lo tanto, aunque en un estudio fisiológico³² las concentraciones de dióxido de carbono fueron significativamente inferiores a 15 Hz en comparación con 10 Hz, la diferencia no fue clínicamente significativa. Cuando se reduce la frecuencia por debajo de 10 Hz, sin embargo, se consigue una administración de volúmenes significativamente superiores³¹ y puede ser una maniobra útil para mejorar la eliminación de dióxido de carbono en niños con acidosis respiratoria grave. Algunos osciladores permiten variar el cociente inspiratorio:espiratorio (I:E), si bien en niños con síndrome de distrés respiratorio (SDR) no se observaron diferencias en el atrapamiento respiratorio cuando se utilizó un cociente I:E de 1:1 o de 1:2³³. Ciertamente, con un cociente I:E de 1:1, el volumen corriente, la eliminación de dióxido de carbono y la MAP son superiores, con el consiguiente incremento de la oxigenación³⁴.

En niños con enfermedad pulmonar uniforme, el incremento de la presión positiva al final de la espiración (PEEP) en ventilación convencional indicará si es útil una estrategia de alto volumen con VAFO. La estrategia de VAFO de alto volumen puede mejorar la oxigenación en niños con afectación grave por SDR³⁵ y otras afecciones asociadas a bajo volumen pulmonar, como el incremento de la presión intraabdominal o los derrames pleurales. No todos los niños responden, sin embargo, y si la oxigenación no mejora en el plazo de 6 h con la aplicación de una estrategia de alto volumen, ello indica un incremento del riesgo de muerte³⁵ o de supervivencia con discapacidad. La falta de mejoría de la oxigenación a medida que aumenta la MAP al pasar a VAFO debe aplicarse para indicar la necesidad de una forma adicional o alternativa de soporte ventilatorio. La VAFO puede utilizarse en combinación con ventilación mecánica convencional (VMC). En series de casuística se ha demostrado que, frente a la VMC exclusivamente, la combinación puede mejorar el intercambio gaseoso³⁶ aunque, en este estudio³⁶, al efectuar la transferencia a VAFO, la MAP se elevó, lo que puede haber contribuido a la mejoría observada del intercambio gaseoso. La combinación de VMC con VAFO en la espiración, incrementando el volumen minuto, podría reducir la tensión del dióxido de carbono, aunque ello no se ha analizado adecuadamente. Igualmente, no se dispone de evidencias que indiquen que la oscilación a través de un ciclo ventilatorio convencional sea útil y la aplicación de esta combinación aumentará las oscilaciones de la presión transpulmonar y podría incrementar la enfermedad pulmonar crónica (EPC). Una estrategia alternativa para los niños cuya oxigenación haya mejorado de manera insuficiente con la VAFO consiste en la administración concurrente de un vasodilatador pulmonar por vía inhalatoria. La VAFO aplicada con óxido nítrico (ON),

en un estudio aleatorizado, se asoció a una supervivencia mayor sin recurrir a la oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) en comparación con la VAFO o el ON, administrados exclusivamente³⁷. Los niños no habían sido aleatorizados homogéneamente a los 3 grupos, lo cual pudo haber sesgado los resultados; igualmente se ha demostrado una mejoría de los resultados al utilizar un vasodilatador pulmonar por vía inhalatoria con una estrategia de reclutamiento de volumen, como la VAFO, en estudios aleatorizados con modelos preclínicos.

Los resultados de los estudios aleatorizados han indicado que la VAFO "de rescate" tiene ventajas para niños con insuficiencia respiratoria grave. En niños a término o casi a término, a pesar de que una proporción superior del grupo VAFO cumplía los criterios de ECMO, se observó una tendencia a que un número superior de niños del grupo VMC no respondiera al tratamiento y, después de ser sometidos, según un diseño cruzado, al tratamiento alternativo, la VAFO rescató a una proporción significativamente superior de niños, aunque no se observaron diferencias en los resultados a largo plazo. En niños pretérmino con insuficiencia respiratoria grave, el uso de la VAFO se asoció a un número inferior de niños que desarrollaron escape aéreo, aunque no se observaron otros resultados positivos y una superior proporción de niños con VAFO desarrollaron HIC³⁸. Se han efectuado, como mínimo, nueve estudios aleatorizados en los que se ha analizado si la VAFO o la ventilación convencional instituida durante las primeras 24 h después del nacimiento se asociaba a un mejor resultado. Los estudios difirieron en cuanto a los osciladores/ventiladores utilizados y si se había empleado una estrategia de alto volumen o se había administrado surfactante. En ninguno de los estudios se había aplicado una estrategia de reclutamiento de volumen en el grupo con ventilación convencional. El metaanálisis de los resultados de estos estudios demostró que se producía una reducción de la EPC si se aplicaba una estrategia de reclutamiento pulmonar. No se observaron diferencias significativas en la mortalidad, aunque se observaron tendencias hacia un incremento de los escapes aéreos y de HIC³⁹. Los resultados del metaanálisis estuvieron influidos por las extensas cifras de niños incluidos en el estudio HIFI, que se ha criticado porque perseguía una estrategia de bajo volumen. En el estudio publicado más recientemente⁴⁰, los investigadores eran expertos en ambas técnicas ventilatorias, se administró surfactante y se siguió una estrategia de alto volumen; sin embargo, una superior proporción del grupo VAFO padeció HIC.

Agradecimientos

La investigación efectuada para la optimización de las técnicas ventilatorias en la Guy's, King's and St Thomas' School of Medicine ha sido respaldada por el Children Nationwide Medical Research Fund. Patricia Griffiths y Sue Williams han prestado ayuda como secretaria técnica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gittermann MK, Fusch C, Gittermann AR, Regazzoni BM, Moesinger AC. Early nasal continuous positive airway pressure treatment reduces the need for intubation in very low birth weight infants. *Eur J Pediatrics* 1997; 156: 384-388.
2. Poets CF, Sens B. Changes in intubation rates and outcome of very low birth weight infants: A population-based study. *Pediatrics* 1996; 98: 24-27.
3. Jacobsen T, Gronvall J, Petersen S, Andersen GE. "Minitouch" treatment of very low birth weight infants. *Acta Paediatr* 1993; 82: 934-938.
4. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics* 1987; 79: 26-30.
5. Dimitriou G, Greenough A, Kavvadia V, Laubscher B, Alexiou C, Pavlou V et al. Elective use of nasal continuous positive airway pressure following extubation of preterm infants – improves outcome? *Eur J Pediatr* 2000; 159: 434-439.
6. Moretti C, Gizzi C, Papoff P, Lampariello S, Capoferri M, Calcagnini G 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 Human Dev* 1999; 56: 167-177.
7. Moretti C, Marzetti G, Agostino R, Panero A, Picece-Bucci S, Mendicini M et al. Prolonged intermittent positive pressure ventilation by nasal prongs in intractable apnea of prematurity. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 211-216.
8. Ryan CA, Finer NN, Peters KL. Nasal intermittent positive pressure ventilation offers no advantages over nasal continuous positive airway pressure in apnoea of prematurity. *Am J Dis Children* 1989; 143: 1196-1198.
9. 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.
10. 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, Issue 2*. Oxford: Update Software, 2001.
11. Garland JS, Nelson DB, Rice T, Neu J. Increased risk of gastrointestinal perforations in neonates mechanically ventilated with either face mask or nasal prongs. *Pediatrics* 1985; 76: 406-410.
12. Friedlich P, Lecart C, Posen R, Ramicone E, Chan L, Ramanathan R. 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: 413-418.
13. Van der Hoeven M, Brouwer E, Blanco CE. Nasal high frequency ventilation in neonates with moderate respiratory insufficiency. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 79: F61-F63.
14. Greenough A, Pool J, Greenall F, Morley CJ, Gamsu HR. Comparison of different rates of artificial ventilation in preterm neonates with the respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76: 706-712.
15. Greenough A, Milner AD, Dimitriou G. Synchronized ventilation (Cochrane review). En: *The Cochrane Library, Issue 1*. Oxford: Update Software, 2001.
16. Dimitriou G, Greenough A. Performance of neonatal ventilators. *Br J Intens Care* (in press).
17. Dimitriou G, Greenough A, Cherian S. Comparison of airway pressure and airflow triggering systems using a single type of neonatal ventilator. *Acta Paediatr* 2001; 90: 445-447.
18. Baumer JH. International randomized controlled trial of patient triggered ventilation in neonatal respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82: F5-F10.
19. Chan V, Greenough A. Randomized controlled trial of weaning by patient triggered ventilation or conventional ventilation. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 51-54.
20. Chan V, Greenough A. Comparison of weaning by patient triggered ventilation or synchronous intermittent mandatory ventilation in preterm infants. *Acta Paediatr* 1994; 83: 335-337.
21. Dimitriou G, Greenough A, Giffin F, Chan V. Synchronous intermittent mandatory ventilation modes compared with patient triggered ventilation during weaning. *Arch Dis Child* 1995; 72: F188-F190.
22. Roze JC, Liet JM, Gournay V, Debillon T, Gaultier C. Oxygen cost of breathing and weaning process in newborn infants. *Eur Respir J* 1997; 10: 2583-2585.
23. Abubakar KM, Keszler M. Patient-ventilator interactions in new modes of patient-triggered ventilation. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 71-75.
24. Cheema IU, Ahluwalia JS. Feasibility of tidal volume-guided ventilation in newborn infants: A randomized, crossover trial using the volume guarantee modality. *Pediatrics* 2001; 107: 1323-1328.
25. Herrera CM, Gerhardt T, Everett R, Claire N, Musante G, Bancalari E. Randomized, crossover study of volume guarantee (VG) versus synchronized intermittent mandatory ventilation (SIMV) in very low birth weight (VLBW) infants recovering from respiratory failure. *Pediatr Res* 1994; 45: 304A.
26. Dimitriou G, Greenough A, Laubscher B, Yamaguchi N. Comparison of airway pressure triggered and airflow triggered ventilation in very immature infants. *Acta Paediatr* 1998; 87: 1256-1260.
27. Schulze A, Schaller P. Proportional assist ventilation: A new strategy for infant ventilation? *Neonatal Resp Dis* 1996; 6: 1-10.
28. Schulze A, Gerhardt T, Musante G, Schaller P, Claire N, Everett R et al. Proportional assist ventilation in low birth weight infants with acute respiratory disease: A comparison to assist/control and conventional mechanical ventilation. *J Pediatr* 1999; 135: 339-344.
29. Dimitriou G, Greenough A. Measurement of lung volume and optimal oxygenation during high frequency oscillation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995; 72: F180-F183.
30. Thome U, Toepfer A, Schaller P, Pohlandt F. Effect of mean airway pressure on lung volume during high-frequency oscillatory ventilation of preterm infants. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 157: 1213-1218.
31. Laubscher B, Greenough A, Costeloe K. Performance of four neonatal high frequency oscillators. *Br J Intens Care* 1996; 6: 148-152.
32. Chan V, Greenough A. The effect of frequency on carbon dioxide levels during high frequency oscillation. *J Perinatal Med* 1994; 22: 103-106.
33. Alexander J, Blowes R, Ingram D, Milner AD. Determination of the resonant frequency of the respiratory system during high frequency oscillatory ventilation. *Early Hum Develop* 1993; 35: 234.
34. Dimitriou G, Greenough A, Kavvadia V, Milner AD. Comparison of two inspiratory: Expiratory ratios during high frequency oscillation. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 796-799.
35. Chan V, Greenough A, Gamsu HR. High frequency oscillation for preterm infants with severe respiratory failure. *Arch Dis Child* 1994; 70: F44-F46.
36. Murthy BVS, Petros AJ. High-frequency oscillatory ventilation combined with intermittent mandatory ventilation in critically

- ill neonates and infants. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 679-683.
37. Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, Goldberg RN, Bancalari E, Mayock DE et al. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high frequency oscillatory ventilation in severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatrics* 1997; 131: 55-62.
38. HIFO Study Group. Randomized study of high-frequency oscillatory ventilation in infants with severe respiratory distress. *J Pediatr* 1993; 122: 609-619.
39. Henderson-Smart DJ, Bhuta T, Cools F, Offringa M. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. (Cochrane review). En: *The Cochrane Library*, issue 2. Oxford: Update Software, 2001.
40. Moriette G, Walti H, Salanave B, Chognot D, Magny J-F, Cambonie G et al. Prospective randomized multicenter comparison of high frequency oscillatory ventilation and conventional ventilation in preterm infants < 30 weeks gestational age with RDS. *Pediatr Res* 1999; 45: 212A.