

## ESTRATEGIAS VENTILATORIAS DE ALTA FRECUENCIA CON RESPIRADOR NEONATAL CONVENCIONAL

### EVALUACIÓN DEL INTERCAMBIO GASEOSO, ESTADO HEMODINAMICO Y LESIÓN PULMONAR

NESTOR HERRERA<sup>1</sup>, ROBERTO REGNOLI<sup>1</sup>, MARIO SYLVESTRE BEGNIS<sup>2</sup>, MARTHA SOLARI<sup>3</sup>,  
NORMA MAGLIARO<sup>3</sup>, JOSE SCRIGNA<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Neonatología, <sup>2</sup> Servicio de Anatomía Patológica, <sup>3</sup> Laboratorio Central, Unidad de Medicina y Cirugía Experimental, Hospital Italiano Garibaldi, Rosario

**Resumen** Se realizó un diseño experimental a fin de considerar el uso de respiradores neonatales convencionales con mecanismo de espiración asistida utilizando estrategias ventilatorias de alta frecuencia. Se evaluó el intercambio gaseoso, el estado hemodinámico y la lesión pulmonar. Se estudiaron 20 ratas tipo Wistar albino, a las que se les provocó lesión pulmonar aguda mediante lavado pulmonar con solución fisiológica. Posteriormente se distribuyeron en 4 grupos según diferentes estrategias ventilatorias basadas en los cambios de presión y volumen corriente, el volumen pulmonar basal y la frecuencia respiratoria. El grupo 1 Ventilación de Alta Frecuencia, con volúmenes pulmonares basales altos (VAFva), el grupo 2 Ventilación mecánica convencional, con volúmenes pulmonares basales altos (VMCva), el grupo 3 Ventilación de alta frecuencia, con volúmenes pulmonares basales bajos (VAFvb) y el grupo 4 Ventilación mecánica convencional, con volúmenes pulmonares basales bajos (VMCvb). Se obtuvieron diferencias significativas entre el grupo 1 (VAFva) y los grupos 2 (VMCva), 3 (VAFvb) y 4 (VMCvb) en cuanto a la  $pO_2$ , cociente arterio/Alveolar de  $O_2$  (a/A),  $pCO_2$ , presión arterial y lesión histopatológica pulmonar. Se verificó la hipótesis del rol decisivo que cumple el mantenimiento del volumen pulmonar basal en la disminución de la progresión del daño provocado por la ventilación mecánica sobre un pulmón previamente lesionado, en la medida que acompañe a estrategias ventilatorias que generen pequeños cambios cílicos de presión y volumen. Concluimos que es posible la ventilación mecánica de alta frecuencia con respiradores neonatales convencionales con mecanismo de espiración asistida.

**Palabras clave:** respiradores convencionales, volumen pulmonar, lesión pulmonar

La implementación de la ventilación mecánica como tratamiento de las lesiones pulmonares ha pasado por diferentes etapas de desarrollo, con el objetivo de producir intercambio gaseoso adecuado y disminuir la lesión pulmonar<sup>1</sup>.

Varios autores han planteado causas diferentes en la producción de la lesión pulmonar relacionadas al uso de presión positiva en la vía aé-

rea, tales como, el pico de presión inspiratoria, el volumen corriente y el tiempo inspiratorio<sup>2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9</sup>, así como mecanismos protectores ejercidos por el mantenimiento del volumen pulmonar basal alto a través de la presión positiva al final de la espiración<sup>10-12</sup>.

El uso de ventilación mecánica de alta frecuencia (VAF), evitaría la progresión de la lesión pulmonar al mantener volúmenes pulmonares basales altos y entregar pequeños volúmenes corrientes, lo que evitaría el continuo estiramiento al que se somete al pulmón cuando se utiliza ventilación convencional<sup>10-14</sup>.

Recibido: 3-V-1996

Aceptado: 2-IV-1997

Dirección postal: Dr. Néstor Herrera, Hospital Italiano de Rosario, Virasoro 1249, 2000 Rosario, Santa Fe, Argentina

Los respiradores neonatales convencionales tienen limitada la frecuencia en 150 ciclos por minuto. Tienen el inconveniente de producir atrapamiento aéreo al no permitir el vaciado del pulmón y de disminuir el volumen minuto respiratorio al superar los 75 a 80 ciclos por minuto<sup>15, 16</sup>.

En nuestra hipótesis de trabajo consideramos que los respiradores neonatales convencionales de flujo continuo, con válvula espiratoria asistida podrían ser usados como respiradores de alta frecuencia dentro de un rango que oscila entre 200 y 300 ciclos por minuto.

A fin de probar tal hipótesis nos planteamos los siguientes objetivos: a) verificar que el respirador neonatal convencional utilizado con modalidad de alta frecuencia produce un intercambio gaseoso adecuado, poca afectación hemodinámica y no produce atrapamiento aéreo y b) verificar que la lesión pulmonar sería producida por los cambios cíclicos de presión y volumen y podría ser disminuida manteniendo volúmenes pulmonares basales altos.

## Material y métodos

Se estudiaron 20 ratas adultas tipo Wistar albino con una media de peso de 242 grs (S 25,31). Se realizó anestesia con Tiopental sódico intraperitoneal a 35 mg/Kg<sup>17</sup>. Luego de inducido el sueño profundo se procedió a la canalización de la arteria femoral con catéter de polivinilo, a través del cual se infundieron líquidos a 10 ml/Kg y se monitorizó la presión arterial en forma continua mediante transductor Deltran II conectado a monitor marca Dyne, registrándose presión arterial sistólica, diastólica y media. Posteriormente se realizó traqueostomía e intubó con sonda endotraqueal calibre tipo K 92, colocada próxima a la carina y ajustada a la tráquea a fin de evitar las fugas de aire. La sedación se mantuvo con bolos adicionales de Tiopental sódico a dosis de 1 mg/Kg según requerimientos. La miorrelajación se realizó con una dosis inicial de Cloruro de Alcuronio de 0,3 mg/Kg y continuó con minibolos a la misma dosis. Se infundió durante toda la experiencia solución de Ringer lactato.

Finalizada la instrumentación se conectaron a ventilación mecánica convencional, con los siguientes parámetros de inicio considerados basales: pico de presión inspiratoria (PIP): 12 cm H<sub>2</sub>O, presión positiva al final de la espiración (PEEP): 2 cm H<sub>2</sub>O; FR: 80 ciclos por minuto; tiempo inspiratorio (IT): 0,38 segundos; fracción inspirada de O<sub>2</sub> (FiO<sub>2</sub>): 100%; relación inspiración/espiración (I:E): 1:1,2. Se les permitió un período de estabilización de 15 minutos durante los cuales los animales no fueron manipulados y luego se procedió a re-

gistrar los siguientes parámetros: presión arterial sistólica, diastólica y media y relación presión-volumen para medir la compliance estática del sistema respiratorio. La técnica utilizada a tal efecto, consistió en la oclusión de las ramas inspiratoria y espiratoria del sistema, permitiendo la estabilización del mismo durante 3 segundos y posterior inyección con jeringa de un volumen de aire de 20 ml/Kg a través del tubo endotraqueal<sup>15, 18, 19</sup>. Se consideró para la medición de la relación presión-volumen al plateau de presión obtenida. Se realizaron 3 mediciones y se registró la medida entre ellas. El sistema se conectó a un monitor marca Dyne y se procedió al registro gráfico de los cambios de presión obtenidos en la vía aérea.

Se provocó luego una lesión pulmonar aguda, siguiendo la técnica descripta por Lachmann<sup>20, 21</sup>, realizándose 5 lavados pulmonares con solución fisiológica a 36°C, de 30 ml/Kg, considerada la capacidad residual del pulmón de la rata, con infusión lenta a través del tubo endo-traqueal y posterior extracción del líquido infundido, recuperándose el 90% del mismo. Entre cada lavado se permitió la recuperación hemodinámica del animal modificándose los parámetros ventilatorios basales hasta un PIP de 16 cm H<sub>2</sub>O y un PEEP de 4 cm H<sub>2</sub>O. El lavado se consideró efectivo si se lograba disminuir la pO<sub>2</sub> por debajo de 100 mmHg, de lo contrario se utilizaba otro animal. Se repitieron las mediciones descriptas en el período de estabilización. La población de 20 animales con lesión pulmonar aguda, fue dividida en 4 grupos de 5 animales según estrategias ventilatorias que tengan en cuenta la frecuencia respiratoria y los cambios de presión y de volumen.

En el primer grupo, *Ventilación de alta frecuencia, con volúmenes pulmonares basales altos (VAFva)*, se entregan volúmenes corrientes (VC) pequeños con poca diferencia de presión a partir de volúmenes pulmonares basales altos (VPB) y a alta frecuencia; FR: 200 ciclos por minuto; PIP: 20 cm H<sub>2</sub>O; PEEP: 10 cm H<sub>2</sub>O; MAP: 15 cm H<sub>2</sub>O; diferencia de presión (ΔP): 10 cm H<sub>2</sub>O.

En el segundo grupo, *Ventilación mecánica convencional, con volúmenes pulmonares basales altos (VMCva)*, se entregan grandes volúmenes corrientes con gran diferencia de presión a partir de volúmenes pulmonares basales altos y a frecuencia respiratoria baja; FR: 40 ciclos por minuto; PIP: 30 cm H<sub>2</sub>O; PEEP: 8 cm H<sub>2</sub>O; MAP: 15 cm H<sub>2</sub>O; ΔP: 22 cm H<sub>2</sub>O.

En el tercer grupo, *Ventilación de alta frecuencia, con volúmenes pulmonares basales bajos (VAFvb)*, se entregan volúmenes corrientes pequeños con gran diferencia de presión a partir de volúmenes pulmonares basales bajos y alta frecuencia respiratoria; FR: 200 ciclos por minuto; PIP: 20 cm H<sub>2</sub>O; PEEP: 2 cm H<sub>2</sub>O; MAP: 11 cm H<sub>2</sub>O; ΔP: 18 cm H<sub>2</sub>O.

En el cuarto grupo, *Ventilación mecánica convencional, con volúmenes pulmonares basales bajos (VMCvb)*,

se entregan volúmenes corrientes grandes, con gran diferencia de presión, a partir de volúmenes pulmonares basales bajos y baja frecuencia respiratoria; FR: 40 ciclos por minuto; PIP: 30 cm H<sub>2</sub>O; PEEP: 2 cm H<sub>2</sub>O; MAP: 11 cm H<sub>2</sub>O; ΔP: 28 cm H<sub>2</sub>O.

En cada uno de ellos se registraron cada 15 minutos la presión arterial sistólica, diastólica y media (evaluación del compromiso hemodinámico); relación presión-volumen (mecánica pulmonar); y gases en sangre (intercambio gaseoso).

Posterior al sacrificio del animal, con una dosis masiva de Tioental sódico endovenosa, se procedió a la extracción de los pulmones y fijación en formol al 10%, para su examen anatopatológico.

**Características del respirador ("Servasist" Ingeniería Médica, Rosario):** la válvula espiratoria, está comandada por un motor electrónico lineal servocontrolado de alta frecuencia, controlado por un microprocesador, que permite al respirador operar con alta frecuencia respiratoria, sin variaciones de la presión inspiratoria máxima, ni de la presión positiva al final de la espiración. Con una válvula espiratoria convencional (on-off o neumática), no pueden obtenerse estas velocidades de respuesta y modulación de las ondas respiratorias.

Complementariamente al sistema de válvula espiratoria electrónica, el equipo posee otra característica especial que es su boquilla paciente, la cual genera durante la fase espiratoria un gradiente de presión negativo, permitiendo operar en alta frecuencia sin presión positiva al final de espiración inadvertida.

Además produce un alto lavado de CO<sub>2</sub> pues en la fase espiratoria genera un flujo de gases frescos que barren el aire espirado evitando las reinspiraciones de los mismos por el paciente.

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis univariado para evaluar el comportamiento y la distribución de los valores de las variables estudiadas, describiéndose la media (X) y la desviación standar (S). Se realizó un análisis de varianza (ANOVA one way) para la comparación de los 4 grupos

en cada variable relevante estudiada. Posteriormente, se realizó un test para pequeñas muestras de comparación de medias ("t" Student). Se consideró un nivel de significación de 0,05% (p < 0,05).

#### Resultados

En la Tabla 1 se presentan los valores basales y postlavado pulmonar de las mediciones obtenidas en las 20 ratas.

En la Tabla 2 se presentan los valores de las mediciones obtenidas en cada grupo según las distintas estrategias ventilatorias, durante el transcurso de la experiencia.

Se compararon las variables del grupo 1 (VAFva) versus el grupo 2 (VMCva), el grupo 3 (VAFvb) y el grupo 4 (VMCvb).

En relación a la pO<sub>2</sub> se hallaron diferencias significativas entre el grupo VAFva y el grupo VAFvb (p < 0,0006) y entre el grupo VAFva y el grupo VMCvb (p < 0,00001). Al evaluar la pCO<sub>2</sub>, las diferencias significativas fueron entre el grupo VAFva y el grupo VMCva (p < 0,00001) y el grupo VAFvb y el grupo VMCvb (p < 0,00007). También hubo diferencias significativas en el cociente arterio/Alveolar de O<sub>2</sub> (a/A).

En cuanto a las variables hemodinámicas evaluadas se encontraron diferencias significativas en la presión sistólica (PAS) entre el grupo VAFva y el grupo VMCvb (p < 0,00007). Además se observaron diferencias significativas en la presión arterial diastólica.

Los resultados de la evaluación de la mecánica pulmonar obtenidos a través de la medición de la relación presión/volumen, muestran diferencias entre el grupo VAFva y el grupo VMCvb (p < 0,00001). No se registraron datos en el grupo VAFvb.

TABLA 1.- *Mediciones basales y postlavado pulmonar*

	pH	pO <sub>2</sub> (mmHg)	pCO <sub>2</sub> (mmHg)	EB	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PAM (mmHg)	Cst/Peso (ml/cm H <sub>2</sub> O)	a/A
Basal	7,50 ,07	536 54	34 9	4,3 3,0	143 9	124 7	132 5	2,61 0,41	,79 .08
Postlavado	7,08 ,10	39 20	83 22	-8 4	108 19	74 17	90 18	1,66 0,19	,06 .03

N 20. Valores expresados como media (X) y desviación standar (S)

TABLA 2.- *Mediciones obtenidas en cada grupos según estrategia ventilatoria durante el transcurso de la experiencia.*

	pH	pO <sub>2</sub> (mmHg)	pCO <sub>2</sub> (mmHg)	EB	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PAM (mmHg)	Cst/Peso (ml/cm H <sub>2</sub> O)	a/A
Grupo 1 (VAFva)	7,44 0,08	512 74	27 7	-4 4	141 11	115 13	126 11	2,28 0,52	,74 ,10
Grupo 2 (VMCva)	7,39 0,05	486 86	39 4	-7 2,6	140 8	109 9	123 7	2,30 0,39	,71 ,12
Grupo 3 (VAFvb)	7,49 0,22	386 144	32 19	,12 7,8	135 24	101 18	114 19		,56 ,21
Grupo 4 (VMCvb)	7,33 0,17	155 152	47 19	-2,8 4,5	118 27	85 19	99 20	1,55 0,30	,22 ,21

Valores expresados como media (X) y desvío standar (S). Las diferencias fueron evaluadas entre el Grupo 1 Vs los Grupos 2, 3 y 4

\* Define las diferencias significativas (p < 0,05)

Por último, se procedió al examen histopatológico de cada pulmón basado en las lesiones presentes en cada uno de los grupos (Figs. 1-3).

Los hallazgos fueron los siguientes; edema peribronquial y perivasicular en todos los grupos. Se halló la presencia de membrana hialinas en los grupos VMCva, VAFvb y VMCvb. No se observó la presencia de membranas hialinas en el grupo VAFva.

La celularidad inflamatoria de los tabiques alveolares fue intensa en los grupos VAFvb y VMCvb, moderada en el grupo VMCva y escasa en el grupo VAFva.

No se observó necrosis epitelial bronquiolar en el grupo VAFva, siendo la misma escasa en el grupo VMCva e intensa en los grupos VAFvb y VMCvb.

Se observó la presencia de aereación irregular, áreas sobredistendidas y áreas atelectásicas



Figura 1.- Biopsia de pulmón de rata. Coloración hematoxilina-eosina (10x). Se observa parénquima pulmonar conservado y edema perivenular. Corresponde al Grupo 1 (VAFva).

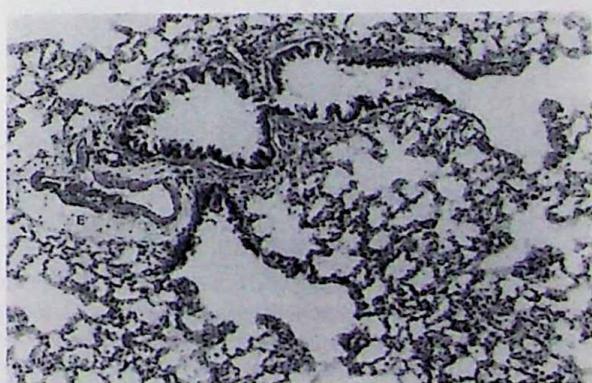


Figura 2.- Biopsia de pulmón de rata. Coloración hematoxilina-eosina (10x). Se observa necrosis epitelial bronquiolar (N) y edema perivenular (E) Co- rresponde al Grupo 4 (VMCvb).

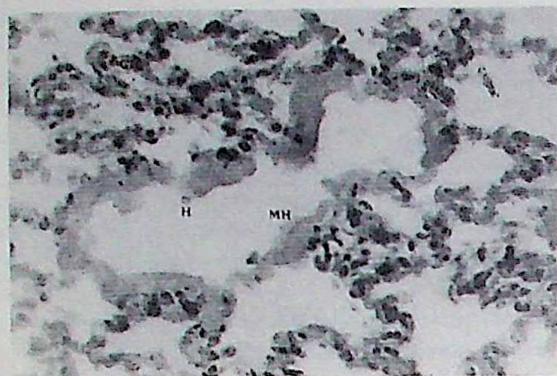


Figura 3.- Biopsia de pulmón de rata. Coloración hematoxilina-eosina (40x). Se observan membranas hialinas (MH), hematíes intraalveolares (H), y celularidad inflamatoria de los tabiques alveolares (CI). Corresponde al Grupo 4 (VMCvb).

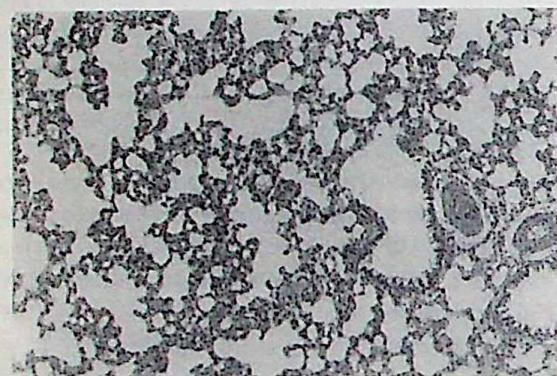


Figura 4.- Biopsia de pulmón de rata. Coloración hematoxilina-eosina (10x).

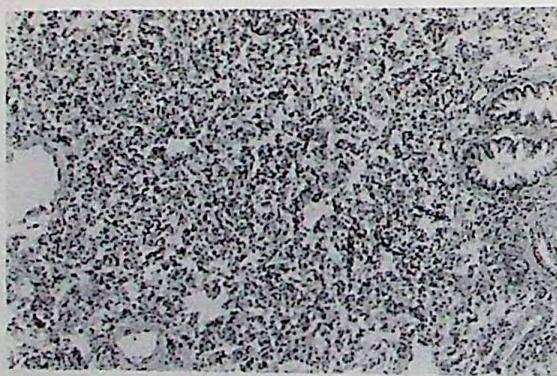


Figura 5.- Biopsia de pulmón de rata postlavado. Coloración hematoxilina-eosina (10x). Luces alveolares reducidas. Descamación alveolar. No edema peribronquial. No se observan membranas hialinas.

en los grupos VAFvb y VMCvb, siendo la misma más regular en los grupos VAFva y VMCAva.

Las Figuras 4 y 5 corresponden a pulmones de rata normal y postinjuria pulmonar para su comparación.

### Discusión

A través de nuestros resultados, podemos afirmar que es posible lograr un adecuado intercambio gaseoso, minimizar la afectación hemodinámica producida por la ventilación mecánica y disminuir la progresión del daño parenquimatoso pulmonar, utilizando un respirador neonatal convencional de flujo continuo, ciclado por tiempo, limitado por presión y con válvula espiratoria asistida, mediante estrategias ventilatorias de alta frecuencia.

Este estudio permite confirmar experiencias citadas por otros autores, tales como, que el mantenimiento del volumen pulmonar es un mecanismo clave en la disminución del daño agregado producido por la ventilación mecánica en pulmones ya lesionados<sup>10, 22, 23, 24, 25, 26</sup>. Que la entrega de pequeños cambios cíclicos de presión y volumen producirían menos lesión histopatológica, comparada con la Ventilación Mecánica Convencional en donde se entregan grandes volúmenes corrientes con grandes diferencias de presión. Se lograría intercambio gaseoso adecuado con la estrategia ventilatoria de alta frecuencia usando volúmenes corrientes menores o iguales al espacio muerto<sup>4, 5, 10, 13, 22, 23, 27</sup>. Además de confirmar el efecto protector de la presión positiva al final de la espiración (PEEP) en la progresión de la lesión pulmonar.

Consideramos que la amplia diferencia observada al evaluar el comportamiento de la  $pO_2$  entre el grupo 1 (VAFva) y los grupos 3 (VAFvb) y 4 (VMCvb) fue debida al mantenimiento de un volumen pulmonar y una presión media de la vía aérea adecuados que producirían reclutamiento alveolar y distribución homogénea de la ventilación, con disminución del shunt intrapulmonar y corrigiendo el desbalance ventilación/perfusión<sup>28</sup>.

Consideramos que la  $pCO_2$  está relacionada a la ventilación alveolar y al volumen minuto respiratorio. Por otro lado y, contrariamente a lo referido por Boros y otros<sup>16, 29, 30</sup>, quienes observaron una marcada caída del volumen minuto respiratorio y del volumen corriente cuando los respiradores convencionales eran usados a frecuencias mayores de 75-80 ciclos por minuto, noso-

otros logramos mantener una adecuada ventilación alveolar con este respirador a frecuencias mayores a las citadas, a través de un mecanismo similar a la insuflación traqueal de gas o ventilación de flujo continuo, que produciría un lavado de la  $\text{CO}_2$  del espacio muerto, lo que disminuiría la re-inspiración de la  $\text{CO}_2$ <sup>31, 32, 33, 34, 35</sup>, favorecido a su vez por el efecto venturi que se genera en la boquilla exclusiva de este modelo de respirador neonatal convencional utilizado.

Por otro lado el sistema venturi utilizado sería el responsable de evitar el atrapamiento aéreo observado habitualmente con el uso de ventilación a presión positiva intermitente a alta frecuencia, generando un gradiente de presión negativa que actuaría de manera similar a la inspiración activa generada por los osciladores.

Otro mecanismo posible que intervendría en la disminución del atrapamiento aéreo estaría relacionado con el mantenimiento de volúmenes pulmonares basales altos que aumentarían el área de sección transversal de la vía aérea con la concomitante caída de la resistencia y acortamiento de la constante de tiempo espiratorio, que favorece el vaciado pulmonar y permite la utilización de alta frecuencia con tiempos inspiratorios cortos, trabajando sobre pulmones enfermos.

La compliance no se modificó con el aumento de la frecuencia<sup>36, 37</sup>, al mantener volúmenes pulmonares altos y sí hubo una marcada caída en el grupo VMCvb posiblemente por consumo o disfunción del surfactante o a la lesión histopatológica provocada por los amplios cambios de presión y volumen.

Con respecto a la histopatología de la lesión pulmonar podemos considerar que ella se repite en nuestro modelo de acuerdo a las referencias de Lachman y otros<sup>13, 20, 21, 22</sup>.

En la medida que se aplicaron mayores cambios de presión y volumen en la vía aérea, se observó una progresión de la lesión histopatológica pulmonar coincidente con la afectación del intercambio gaseoso, estado hemodinámico y mecánica pulmonar.

Por otro lado, los resultados histopatológicos obtenidos permiten afirmar que el mantenimiento de un volumen pulmonar basal alto es uno de los mecanismos claves en evitar la progresión de la lesión pulmonar. Esto se verifica por las marcadas diferencias observadas al comparar los grupos con volúmenes pulmonares altos con

aquellos grupos con volúmenes pulmonares bajos. A raíz de las observaciones previas, podemos adjudicar al volumen pulmonar basal un rol decisivo en el intercambio gaseoso y protección pulmonar, siempre y cuando el mismo contribuya con estrategias ventilatorias que entreguen pequeños volúmenes corrientes con poca diferencia de presión.

Esta experiencia nos permite concluir que es posible lograr un intercambio gaseoso adecuado, mantener estabilidad hemodinámica y disminuir la progresión de la lesión pulmonar en ratas utilizando este respirador neonatal convencional con válvula espiratoria asistida, mediante estrategias ventilatorias que ofrezcan volúmenes pulmonares basales altos y que permitan disminuir los cambios cíclicos de presión y volumen generados en la vía aérea.

## Summary

*High frequency ventilation strategies with neonatal conventional ventilator  
Assessment of gas exchange, hemodynamic state and lung injury*

Experiments were performed to consider the use of conventional neonatal ventilators with assisted expiratory mechanism using ventilatory high frequency strategies. Gas exchange, hemodynamic state, and lung injury were also assessed. Twenty Albino Wistar rats, undergoing and acute lung lesion through physiological solution wash of the lungs were studied. Afterward, they were distributed into four groups according to the different ventilator strategies, based on the different pressure changes and the tidal volume, the baseline lung volume and the respiratory frequency. *Group I*, High Frequency Ventilation, with high baseline lung volumes (HFVh); *group II*, Conventional Mechanical Ventilation, with high baseline lung volume (CMVh), *group III*, High Frequency Ventilation, with low baseline lung volume (HFV1) and *group IV* Conventional Mechanical Ventilation, with low baseline lung volume (CMV1). Significant differences were found between group I (HFVh) and groups II (CMVh), III (HFV1) and IV (CMV1) as regards  $\text{pO}_2$ , Artery/Alveolar relation to  $\text{O}_2$  (a/A),  $\text{pCO}_2$ , arterial blood pressure and histopathologic lung lesion. The hypothesis concerning the decisive role of the baseline lung volume maintenance to minimize progressive damage caused by mecha-

nical ventilation on a previously injured lung while attending ventilatory strategies that generate little pressure and volume cyclical changes was confirmed. We conclude that, high frequency mechanical ventilation is possible through conventional neonatal respirators with assisted expiratory mechanism.

## Bibliografía

1. Colice L. Historical perspective on the development of mechanical ventilation. In: *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*. Martin J. Tobin. 1994.
2. Petersen G. Incidence of pulmonary barotrauma in a medical ICU. *Crit Care Med*. 1983; 11: 67-9.
3. Dreyfuss D. High inflation pressure pulmonary edema. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1159-64.
4. Dreyfuss D. Intermittent positive pressure hyper-ventilation with high inflation pressure produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 880-4.
5. Dreyfuss D. Role of tidal volume, FRC, and End-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1194-1203.
6. Parker J. Mechanism of ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med* 1993; 21: 131-43.
7. Muscedere J. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1327-34.
8. Corbridge T. Adverse effects of large tidal volume and low PEEP in canine acid aspiration. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 311-5.
9. Kolobow T. Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 312-5.
10. McCulloch P. Lung volume maintenance prevents lung injury during high frequency oscillatory ventilation in surfactant deficient rabbits. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1185-92.
11. Froese A. Optimizing alveolar expansion prolongs the effectiveness of exogenous surfactant therapy in the adult rabbit. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 569-77.
12. Webb HH. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressure: protection by positive end expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110: 556-65.
13. Hamilton P. Comparison of conventional and high frequency ventilation: oxygenation and lung pathology. *J Appl Physiol* 1983; 55 (1): 131-138.
14. Gerstmann DR. High frequency ventilation: issues of strategy. *Clin Perinatol* 1991; 18: 563-80.
15. Simbruner M. Inadvertent positive end expiratory pressure in mechanically ventilated newborn infants, detection and effect on lung mechanics and gas exchange. *J Pediatr* 1986; 108: 589-95.
16. Boros S. Using mechanical infants ventilators at unconventional rates. *Pediatrics* 1984; 74: 487-92.
17. Flecknell P. Anaesthesia of animals for biochemical research. *Br J Anaesth* 1993; 71: 885-94.
18. Matamis D. Total respiratory pressure-volume curves in the adults respiratory distress syndrome. *Chest* 1984; 86: 58-66.
19. Thomas L. Routine use of pressure-volume loops during mechanical ventilation. *Chest*, 75: 743-745.
20. Lachmann B. In vivo lung lavage as an experimental model of the respiratory distress syndrome. *Acta Anaesth Scand* 1980; 24: 231-6.
21. Lachmann B. Modes of artificial ventilation in severe respiratory distress syndrome. Lung function and morphology in rabbits after wash-out of alveolar surfactant. *Crit Care Med* 1982; 10: 724-32.
22. Kolton M. Oxygenation during high frequency ventilation compared with conventional mechanical ventilation in two models of lung injury. *Anesth Analg* 1982; 61: 323-32.
23. Froese A. High frequency ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1987; 138: 1363-74.
24. HiFO Study Group. Randomized study of high frequency oscillatory ventilation in infants with severe respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1993; 122: 609-19.
25. De Lemos RA. Comparison of ventilation strategies for the use of high frequency oscillatory ventilation in the treatment of hyaline membrane disease. *Acta Anesthesiol Scand* 1989; 33 (90): 102-7.
26. Saari A. Lung inflation during high frequency ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 333-6.
27. Clark R. High frequency ventilation. *J Pediatr* 1994; 124: 661-70.
28. Boros S. Variations in inspiratory-expiratory ratio and airway pressure wave form during mechanical ventilation: the significance of mean airway pressure. *J Pediatr* 1979; 94: 114-7.
29. Field D. Inspiratory time and tidal volume during intermittent positive pressure ventilation. *Arch Dis Child* 1985; 60: 259-61.
30. Greenough A. Comparison of different rates of artificial ventilation in preterm neonates with respiratory distress syndrome. *Acta Pediatr Scand* 1987; 76: 706-12.
31. Slutsky A. Nonconventional methods of ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 175-83.
32. Watson J. Gas exchange during constant flow ventilation with different gases. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 420-5.
33. Ravenscraft S. Tracheal gas insufflation augments CO<sub>2</sub> clearance during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 345-51.
34. Hurewitz A. Increasing flow rates progressively reduces dead space in respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1229-33.
35. Burke W. Comparison of continuous and phase specific gas injection in normal dogs. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 562-8.
36. Sullivan K. Dynamic lung compliance in newborn and adult cats. *J Appl Physiol* 1986; 60 (39): 743-50.
37. Kanos S. Fast vs slow ventilation for neonates. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 578-84.