

Ventilación de alta frecuencia oscilatoria en pacientes con neumonía grave secundaria a influenza humana A H1N1 e hipoxemia refractaria a ventilación mecánica convencional

Raúl Carrillo-Esper,* Emilio Arch-Tirado,** Marco Antonio Garnica-Escamilla*

RESUMEN

Introducción. La neumonía secundaria a virus de influenza A H1N1 puede evolucionar a síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (SIRA) primario e hipoxemia refractaria a ventilación convencional. En estos casos la ventilación oscilatoria de alta frecuencia (VOAF) puede ser una buena alternativa terapéutica. **Objetivo.** Describir la evolución y respuesta de enfermos con neumonía por influenza A H1N1 e hipoxemia refractaria a ventilación convencional que se manejaron con VOAF. **Material y métodos.** Se incluyeron dos enfermos con neumonía grave e hipoxemia refractaria a ventilación convencional, que se definió como niveles de $\text{PaO}_2 < 80$ mmHg con $\text{FiO}_2 > 80\%$ durante ventilación controlada por presión con una estrategia protectora y reclutamiento máximo, con presión positiva al final de la espiración (PPFE) > 20 cmH₂O, volumen corriente (VC) entre 6 a 8 mL/kg y frecuencia respiratoria entre 15-18/min. La VOAF se programó de manera inicial con 5 Hertz (Hz), presión media de la vía aérea (Pmva) de 25 mmHg y fracción inspirada de oxígeno de 100% que se disminuyó de acuerdo con la evolución hasta llegar a 40%. Se evaluaron antes y después de la VOAF parámetros respiratorios: PaO_2 , SaO_2 , índice de Kirby (IK), presión arterial de bióxido de carbono (PaCO_2), cortocircuitos (Qs/Qt) y hemodinámicos: saturación venosa central de oxígeno (SvcO_2), gasto cardíaco (GC), índice cardíaco (IC) y volumen de variabilidad sistólica (VVS). **Resultados.** La VOAF incrementó de manera significativa la PaO_2 [de 80 a 110 mmHg ($p = 0.011$)], el índice de Kirby, la saturación venosa central de oxígeno y se asoció a disminución de los cortocircuitos intrapulmonares. Durante el procedimiento ventilatorio no se presentó deterioro hemodinámico, lo que se manifestó como normalización del VVS y el mantenimiento del GC e IC. Los dos enfermos sobrevivieron. **Conclusiones.** La VOAF es una buena alternativa ventilatoria para los enfermos con neumonía grave secundaria a virus de la influenza A H1N1 e hipoxemia refractaria a ventilación convencional.

Palabras clave. Virus de la influenza A. Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. Hipoxemia.

ABSTRACT

Introduction. Pneumonia secondary to A H1N1 can lead to primary ARDS and hypoxemia refractory to conventional ventilation. In these cases the high frequency oscillatory ventilation (HFOV) can be a good therapeutic alternative. **Objective.** To describe the evolution and response of patients with influenza A H1N1-induced pneumonia and hypoxemia refractory to conventional ventilation treated with HFOV. **Material and methods.** Two patients with severe pneumonia with hypoxemia refractory to conventional ventilation, which was defined as PaO_2 levels < 80 mmHg with $\text{FiO}_2 > 80\%$ during pressure-controlled ventilation with a protective and maximal recruitment strategy, with positive end-expiratory pressure (PEEP) of > 20 cmH₂O, tidal volume (TV) between 6 to 8 mL/kg and respiratory frequency between 15 to 18/min. The HFOV was programmed initially with 5 Hertz (Hz), mean airway pressure (MAP) of 25 mmHg and inspired oxygen fraction of 100%, which decreased in accordance to the evolution until the 40% was reached. Respiratory and hemodynamic parameters were evaluated before and after the HFOV, these parameters were: PaO_2 , SaO_2 , Kirby index (KI), arterial pressure of carbon dioxide (PaCO_2), shunts (Qs , Qt). The hemodynamic parameters were: central venous oxygen saturation ScvO_2 , cardiac output (CO), cardiac index (CI) and systolic volume variation (SVV). **Results.** The HFOV significantly increased the PaO_2 from 80 to 100 mmHg ($p = 0.011$), the KI, the ScvO_2 and was associated with the decrease of intrapulmonary shunt. During the ventilatory procedure hemodynamic deterioration was not present, which was evident due to the SVV normalization and the upkeep of the CO and CI, both patients survived. **Conclusion.** The HFOV is a good ventilatory alternative for patients with severe pneumonia secondary to the virus of A H1N1 influenza with hypoxemia refractory to conventional ventilation.

Key words. Influenza A virus. Acute respiratory distress syndrome. Hypoxemia.

* Fundación Clínica Médica Sur. ** Instituto Nacional de Rehabilitación.

Correspondencia:

Dr. Raúl Carrillo Esper

Unidad de Medicina Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur
Puente de Piedra, Núm. 150. Col. Toriello Guerra. C.P. 14050, Deleg. Tlalpan, México, D.F. Tel.: 5424-7239

INTRODUCCIÓN

En México, de finales de febrero a inicios de abril 2009,¹ ocurrieron dos hechos fuera de lo común; por una parte, se incrementó el número de hospitalizaciones y defunciones por neumonía grave y, por otra, aumentó el número de casos probables de influenza que las autoridades de salud interpretaron en un inicio como “un desplazamiento del pico estacional hacia el inicio del periodo primaveral, debido a una prolongación en el tiempo de transmisión”. Un porcentaje elevado de los pacientes que presentaron el tipo grave de la neumonía por virus de la influenza humana A H1N1 desarrollaron SIRA, caracterizado por aumento del trabajo respiratorio e índices de oxigenación bajos,²⁻⁶ por lo que se requirió apoyo mecánico ventilatorio, que en algunas ocasiones fue insuficiente para mantener la oxigenación pulmonar a pesar de diferentes maniobras ventilatorias. Como medida de rescate en estos pacientes se utilizó la ventilación oscilatoria de alta frecuencia (VOAF) como método alternativo de ventilación.

La VOAF es un modo de ventilación mecánica que ofrece el potencial de mantener un intercambio de gases alvéolo-capilares a través de volúmenes corrientes pequeños con una presión elevada en la vía aérea. En la actualidad se considera una alternativa terapéutica del SIRA que no responde a tratamiento convencional con ventilación mecánica, especialmente en pacientes con enfermedad pulmonar difusa.⁷⁻¹⁰

OBJETIVO

Reportar la experiencia relacionada con el manejo de enfermos con neumonía grave secundaria a virus de la influenza A H1N1 que se manejaron con VOAF en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) de la Fundación Clínica Médica Sur.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo, serie de casos, realizado entre marzo y agosto 2009. En este periodo se trataron en la UTI de Fundación Clínica Médica Sur a dos pacientes con casos confirmados de neumonía por virus de influenza A H1N1, que presentaron SIRA primario e hipoxemia refractaria a ventilación mecánica convencional, maniobras de apertura pulmonar, óxido nítrico y ventilación en posición prono, por lo que se implementó la VOAF como una alternativa ventilatoria de rescate en estos pacientes.

La decisión de iniciar la VOAF se hizo con base en los criterios y recomendaciones de las guías para el uso de VOAF cuando falla la ventilación mecánica convencional, cuyos criterios se definen con el PPFE ≥ 17 cmH₂O, fracción inspiratoria de oxígeno $> 70\%$ y falla con ventilación mecánica convencional para mantener pH > 7.25 y presiones medias < 30 cmH₂O con volúmenes corrientes de 4-6 mL/kg de peso.

Los objetivos del tratamiento con VOAF fueron mantener los niveles de pH entre 7.25 y 7.35. La frecuencia ventilatoria inicial fue de 10 Hz pero aumentó a 20 Hz. La fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) inicialmente fue de 100% y gradualmente disminuyó hasta 50%, la Pmva se mantuvo en promedio de 30 mmHg.

El manejo de la PaCO₂ se adecuó con el aumento de la Pmva y desinflando el globo del tubo endotraqueal, sin que este procedimiento condicionara despresurización y se continuó hasta considerar mejoría en el intercambio de gases y cuando los mecanismos pulmonares se tornaron suficientes para usar ventilación protectora pulmonar convencional, esto usualmente cuando la Pmva fue > 25 cmH₂O y la FiO₂ $< 50\%$.

La sedación fue a base de propofol y fentanil, según requerimientos para mantener RASS de -4; el empleo de bloqueadores neuromusculares no fue necesario.

La base de datos incluyó datos demográficos de los pacientes, causa del SIRA, parámetros ventilatorios con ventilación convencional, gasometría arterial, variables hemodinámicas y puntaje diario de APACHE y SOFA.

El reporte estadístico descriptivo se realizó mediante medidas de frecuencia y la comparación de datos paramétricos se realizó con la aplicación de t de Student; se consideró una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

RESULTADOS

La edad promedio de los enfermos fue de 35 años, previamente sanos, del género masculino, y desarrollaron neumonía grave secundaria a virus de influenza A H1N1 con hipoxemia refractaria a la ventilación convencional.

Una vez que se implementó la VOAF se obtuvieron los siguientes resultados:

- **Intercambio de gases.** Se observó que la presión arterial de oxígeno se incrementó de 80 a 110 mmHg con un valor de $p = 0.011$ (Figura 1); la PaCO₂ incrementó de 35 a 55 mmHg de manera significativa con un valor de $p = 0.001$ (Figura 2); el pH disminuyó de 7.46 a 7.35 con un valor de $p = 0.001$ (Figura 3).

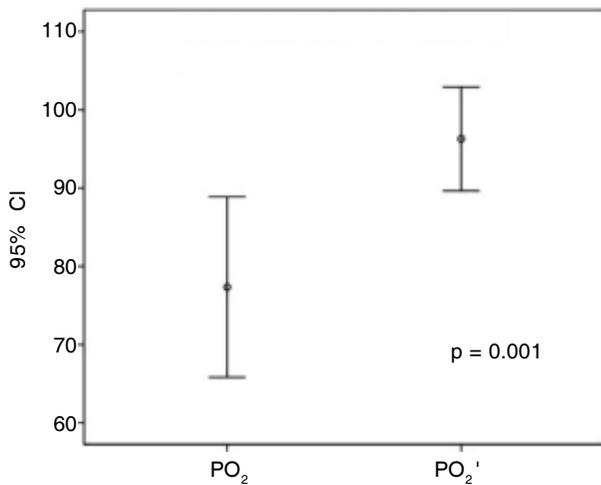


Figura 1. Mejoría de la presión arterial de oxígeno (PaO₂) con la VOAF.

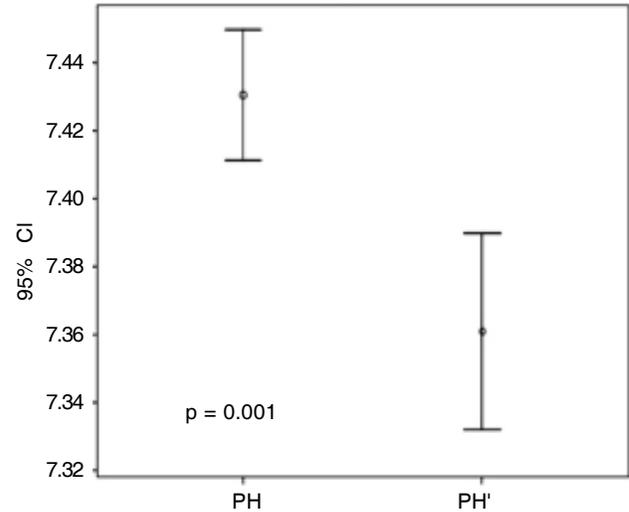


Figura 3. Disminución del pH al iniciar la VOAF.

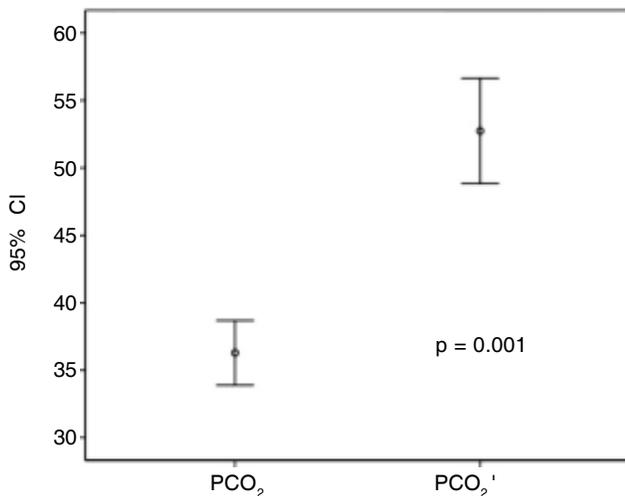


Figura 2. Aumento de la presión arterial de dióxido de carbono una vez iniciada la VOAF.

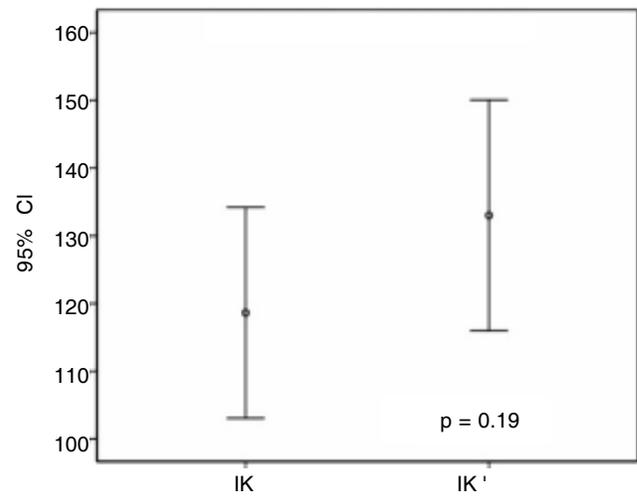


Figura 4. Tendencia a la mejoría del índice de oxigenación (Kirby) con la VOAF.

El índice de Kirby (IK) no se modificó de manera significativa ($p = 0.19$); sin embargo, la tendencia fue hacia la mejoría (Figura 4). Los cortocircuitos intrapulmonares no se modificaron ($p = 0.195$) (Figura 5).

- **Variables hemodinámicas.** No se presentó deterioro hemodinámico. El gasto e índice cardíaco no mostraron ningún cambio durante la VOAF, con un valor de significancia estadística de $p = 0.1$ y $p = 0.78$, respectivamente (Figura 6). La saturación venosa central de oxígeno y volumen de variabilidad sistólica au-

mentaron de manera significativa, con un valor de $p = 0.001$ para ambas variables (Figuras 7 y 8).

DISCUSIÓN

Los resultados demuestran que la VOAF fue eficaz en el tratamiento ventilatorio de la forma grave de influenza humana A H1N1 que condiciona una variante especialmente agresiva de SIRA primario e hipoxemia refractaria a la ventilación convencional. Las bondades de la VOAF se reflejaron en la mejoría de la PaO₂, la saturación veno-

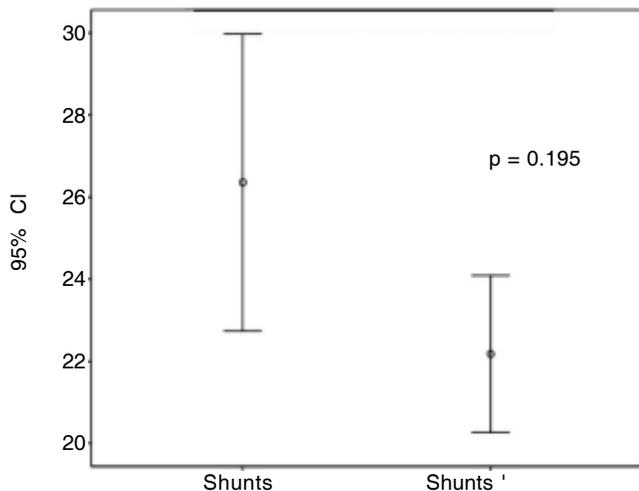


Figura 5. Tendencia a la disminución del cortocircuito intrapulmonar con la VOAF.

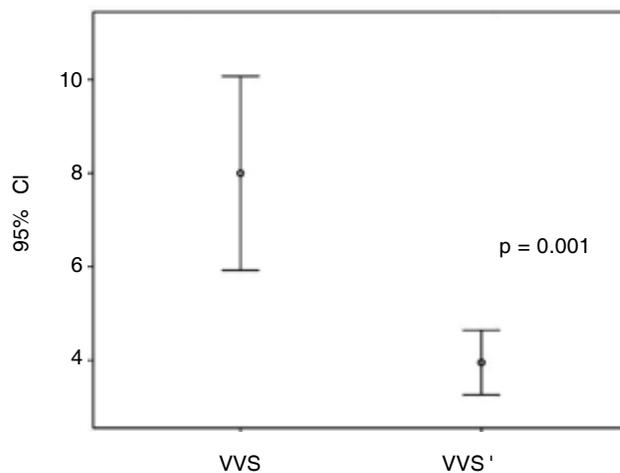


Figura 7. Disminución del volumen de variabilidad sistólica una vez iniciada la VOAF.

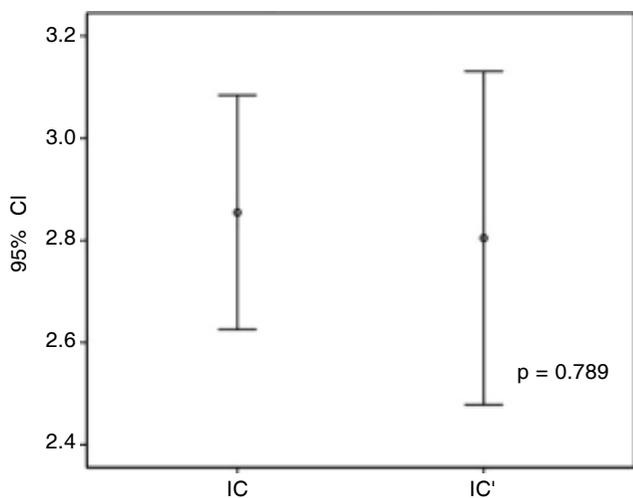


Figura 6. Comportamiento del índice cardiaco una vez implementada la VOAF.

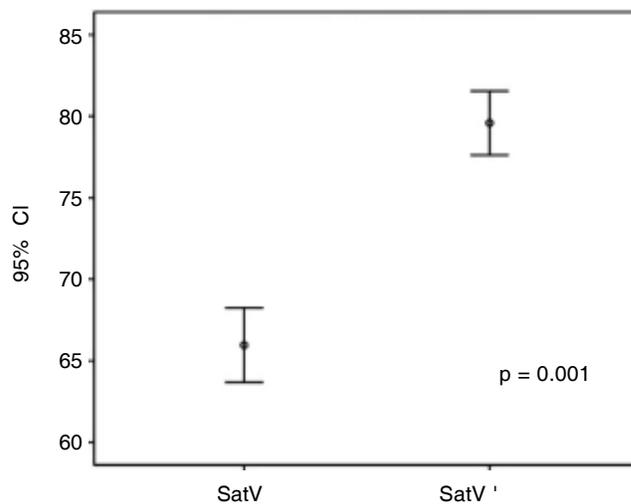


Figura 8. Incremento de la saturación venosa central de oxígeno durante el protocolo ventilatorio con VOAF.

sa central de oxígeno y volumen de variabilidad sistólica que traduce un mejor reclutamiento alveolar sin que esta maniobra ventilatoria repercutiera en el estado hemodinámico de los enfermos. Los resultados concuerdan con diferentes estudios en los que se demostró el aumento de la PaO₂ con esta modalidad ventilatoria.¹¹⁻¹⁹ En el estudio de Mehta²⁶ se observó que la VOAF en pacientes con SIRA grave incrementa la presión arterial de oxígeno y del índice de oxigenación, en comparación con la ventilación convencional, en las primeras 8 h de tratamiento. En el presente estudio no se emplearon otras medidas ady-

vantes asociadas a la VOAF como óxido nítrico o ventilación en posición prono, similar a lo realizado por Arnold,¹⁴ Bollen¹⁵ y Sha.²¹

El aumento de la PaCO₂ con la disminución consecutiva del pH son situaciones esperadas al utilizar VOAF con fundamento en manejo de volúmenes corrientes bajos similares a los del espacio muerto y frecuencias oscilatorias en hertz, lo que contribuye a una disminución del tiempo espiratorio y el aumento de la retención de CO₂.⁹

En los enfermos estudiados no se presentaron los efectos adversos descritos en la literatura: fracaso en el trata-

miento ventilatorio, hipotensión, barotrauma, obstrucción o desplazamiento del tubo endotraqueal, neumotórax o neumomediastino.^{14-16,21-23}

Con la epidemia de influenza A H1N1, en los casos de neumonía grave y SIRA primario refractarios a ventilación convencional, la VOAF presentó un repunte dentro del armamento ventilatorio para el manejo de estos enfermos, y ganó un nuevo nicho, ya que antes de este brote epidémico prácticamente estaba restringida a pediatría y neonatología y no se consideraba como parte del manejo ventilatorio en enfermos adultos con lesión pulmonar aguda y SIRA, lo que favoreció su implementación y revisión de sus fundamentos básicos.

La VOAF es una modalidad ventilatoria que consigue una ventilación alveolar adecuada utilizando volúmenes corrientes (V_c) muy bajos, iguales o inferiores a los del espacio muerto (EM) ($< 2,5 \text{ mL/kg}$) a frecuencias respiratorias (Fr) muy por encima de la fisiológica ($> 3/\text{Hz min}$) ($1 \text{ Hz} = 60 \text{ ciclos/min}$).²⁴

Mecánica del transporte de gases en VOAF

En la VOAF la distribución del gas es más uniforme y regular que en VMC, dependiendo más de la resistencia de las vías respiratorias principales y menos de la compliancia alveolar. Además, al utilizar volúmenes estables y menor

variación de presión en los ciclos de inflación-deflación, disminuye el riesgo de sobredistensión y trauma alveolar.

El transporte de gases desde los alvéolos al exterior y viceversa en VOAF es el resultado y combinación de al menos cinco mecanismos diferentes:

- La ventilación alveolar directa de las unidades alveolares más cercanas a las vías aéreas principales.
- El fenómeno de Pendelluft o mezcla interregional de gases. Debido a las diferentes constantes de tiempo que pueden existir entre unidades alveolares vecinas, el llenado y vaciado de las mismas con asincronismo en el tiempo permite paso de gas de las unidades lentas a las rápidas y viceversa según el ciclo respiratorio.¹¹
- La dispersión convectiva axial. Los perfiles de velocidad del gas en las vías respiratorias son asimétricos, acentuándose en las bifurcaciones bronquiales, presentando unos perfiles inspiratorios más alterados que los espiratorios. La presencia de turbulencias aumentadas produce un elevado grado de mezcla de gases.²⁵
- Ley de Taylor o de la dispersión aumentada. La dispersión de un gas es la resultante de la interacción de su perfil de velocidad axial y su difusión exterior. A frecuencias altas se produce dentro de la columna de gases un flujo turbulento que conlleva una gran mezcla de gas entre el flujo central y el lateral.

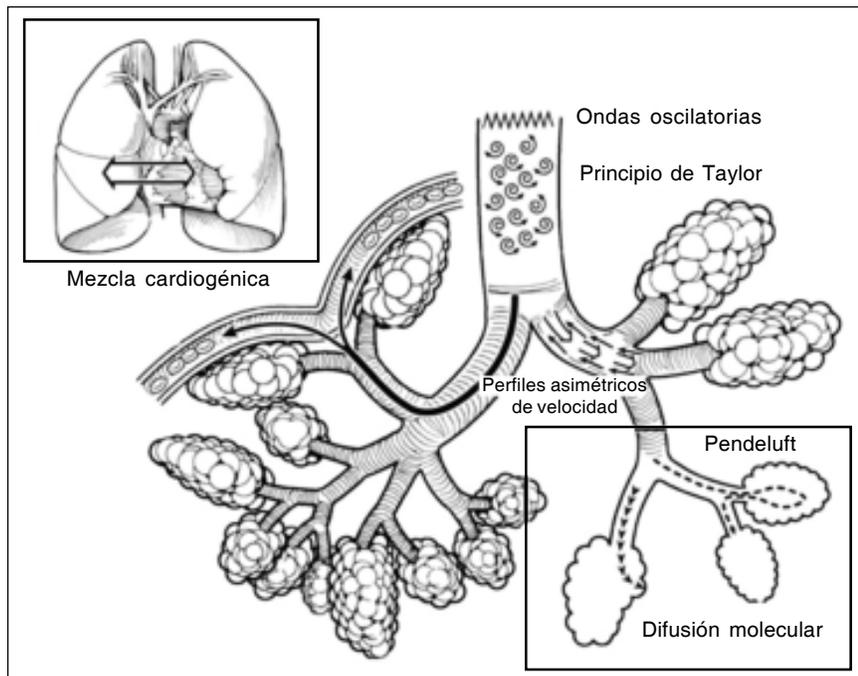


Figura 9. Mecanismo de mezcla de gases en ventilación oscilatoria de alta frecuencia.

- La difusión molecular. Se trata del transporte de gas producido por la difusión de las moléculas de O_2 y CO_2 a través de la membrana alveolo-capilar por efecto de los diferentes gradientes de presión^{26,27} (Figura 9).

Eliminación de CO_2

Durante la VOAF la ventilación y la oxigenación son independientes. La eliminación de CO_2 a frecuencias respiratorias < 3 Hz está relacionada con el volumen minuto (V_m). A frecuencias más elevadas la eliminación de CO_2 es una función lineal de la fórmula:

$$V_t^a * Fr^b$$

En donde los valores de a están entre 1.5 y 2.2 y los de b entre 0.75 y 1.2, que puede resumirse en:

$$VCO_2 = Vc^2 * Fr^1$$

Así, se observa que la eliminación de CO_2 depende mucho más del Vc suministrado por el oscilador que de la frecuencia a la que se opere. El V_c se ajusta variando el desplazamiento del oscilador por medio de la amplitud o Delta P (Dp) que regula la diferencia entre la presión máxima y mínima de los ciclos.²⁹

Oxigenación

La oxigenación en VOAF, igual que en VMC, depende de la FiO_2 y de la $Pmaw$ utilizadas. La $Pmaw$ óptima que hay que alcanzar en VOAF es la necesaria para superar la presión de cierre alveolar y que consiga reclutar el mayor número posible de alvéolos, aumentando al máximo la superficie pulmonar. Se debe de iniciar con una $MPaw$ 1-2 cmH_2O por encima de la previa en VMC. Si en unos minutos no se consigue la respuesta esperada sobre la PaO_2 transcutánea o arterial o sobre la saturación transcutánea de oxígeno ($SatO_2$) se sigue aumentando la $MPaw$ hasta observarse una mejoría de estos parámetros. En algunos casos puede ser necesario incrementar hasta 5 cmH_2O , o más, la $MPaw$ de inicio. En esta estrategia hay que dar prioridad al mantenimiento del reclutamiento alveolar evitando el desreclutamiento (maniobras de aspiración/desconexión del circuito) y la sobredistensión (las bases pulmonares no deben sobrepasar el nivel de la novena costilla en la radiografía de tórax).²⁸

Una vez que se consiga una buena oxigenación, al comenzar el proceso de mejoría de la patología pulmonar, se descenderá inicialmente la FiO_2 y sólo posteriormente se disminuirá la $Pmva$.

Repercusión hemodinámica

La repercusión hemodinámica al aplicar VOAF puede ser incluso menor a la inducida por la VMC (por los escasos cambios de volúmenes alveolares y menores presiones de pico, y porque mejora la relación ventilación/perfusión al mantener abiertas más unidades alveolares durante más tiempo), aun utilizando una presión media en vías respiratorias más alta que en VMC.

Monitoreo en VOAF

La mayoría de los parámetros de control ventilatorio que generalmente se evalúan durante la ventilación mecánica convencional no están disponibles durante el uso de VOAF, entre ellos el volumen corriente, curvas de la presión, flujo y volumen, y bucles de la presión-volumen y de flujo-volumen.

A nivel clínico la auscultación pulmonar y de los sonidos cardiacos no son audibles en la mayoría de los casos debido a la interferencia del oscilador, el ruido continuo en el pecho producido por las ondas de flujo y los tiempos inspiratorios. La evaluación los sonidos deberá centrarse en la simetría del sonido oscilatorio en todos los campos pulmonares para detectar el colapso o secreciones, así como en el movimiento del tórax el cual debe ser desde la clavícula hasta la mitad del muslo; la pérdida de este movimiento puede orientar respecto a la posible obstrucción del tubo, la intubación accidental o presencia de neumotórax. Se recomienda toma de gasometría arterial de 30 a 60 min después del inicio de VOAF o después de un cambio de configuración.

La monitorización hemodinámica es imperativa debido a que el aumento de la presión intratorácica puede contribuir a descompensación; la medición de la presión venosa central y la presión capilar pulmonar puede ser difícil de interpretar debido a la influencia de la frecuencia oscilatoria. La vigilancia del tubo endotraqueal debe de realizarse periódicamente, pues las presiones elevadas y los movimientos torácicos condicionan riesgo de migración de la sonda al bronquio derecho.^{27,29}

Aspiración

Se recomienda el uso de sistema cerrado de aspiración porque no se requiere desconexión del ventilador y así se conserva el reclutamiento; se recomienda la aspiración antes de iniciar la VOAF y evitarla por un mínimo de 12 h para evitar el desreclutamiento.

Cambios en la posición

El reposicionamiento del paciente durante las primeras 24 h de VOAF es generalmente minimizado para promover el reclutamiento alveolar, la posición adecuada de los pacientes es con elevación de la cabeza a 30 grados.

Sedación y bloqueo neuromuscular

La sedación y el bloqueador neuromuscular pueden ser necesarios debido a que la ventilación espontánea produciría grandes cambios en la presión que causa activación de la alarma del ventilador y puede detener las oscilaciones, resultando en desreclutamiento y desaturación. Las recomendaciones actuales para el uso de bloqueadores neuromusculares deben evitarse a menos que haya indicaciones para su uso que no puede ser alcanzado con la sedación y analgesia.

Retiro de VOAF

El retiro de la VOAF se inicia una vez que el estado de oxigenación del paciente se estabiliza. En la actualidad hay poca evidencia para describir el mejor método de destete. Una vez que la FIO_2 disminuya a 0.6, la $MPaw$ se puede reducir gradualmente de 2 cm H_2O hasta que un $MPaw$ de 22 cm de H_2O sea tolerado.^{27,29} Diversos estudios apoyan el hecho de que presiones sostenidas a nivel alveolar disminuyen la mortalidad en 48%.^{14,17-19,23}

Diversos estudios validaron el empleo de la VOAF en este grupo de enfermos. En Canadá, en el tratamiento de los pacientes con influenza humana A H1N1 Kumar²⁸ utilizó la VOAF y observó que mejoraba la oxigenación; sin embargo, no se evidenció mejoría en la mortalidad. Fessler¹⁰ concluyó que la VOAF de 5-6 Hz reduce la lesión inducida por el ventilador en pacientes con SIRA. Muel-lenbach⁸ valoró que el empleo de la VOAF se asocia a una disminución de la producción de citocinas proinflamatorias en comparación con técnicas convencionales de ventilación.

CONCLUSIÓN

La VOAF mostró en estos dos pacientes buenos resultados clínicos. Lo cual concuerda con la información publicada en otras series. Sin embargo, se requieren estudios mayores para realizar conclusiones categóricas en nuestra población.

REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud (SSA). Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza. México 2006 [Consulta 2009 agosto 13]. Disponible en: www.cenavece.salud.gob.mx/emergencias/flu-index.htm
2. Bridges CB, Lim W, Hu-Primmer J, Sims L, Fukuda K, Mar KH, et al. Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, Hong Kong, 1997-1998. *J Infect Dis* 2002; 185: 1005-10.
3. World Health Organization (WHO). Pandemic Influenza Preparedness and Response. The WHO Pandemic Phases. A WHO guidance document. April 2009. Available from: www.who.int/csr/disease/influenza/pipguidance2009/en/index.html
4. Díaz MP, Mújica MF, Olvera A, Gonzalez DJ, Montealegre PA, Moreno A, et al. Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA). *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2004; 18: 24-33.
5. Rüdger Kopp R, Kuhlen R, Max M, Rossaint R. Evidence-based medicine in the therapy of the acute respiratory distress syndrome. *Int Care Med* 2002; 28: 244-55.
6. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *NEJM* 2000; 342: 1334-49.
7. Lorraina B, Matthay A. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 1334-50.
8. Muellenbach RM, Kredok M, Said HM, Klosterhalfer B, Zollhofer B, Wunder C. High-frequency oscillatory ventilation reduces lung inflammation: a large-animal 24-h model of respiratory distress. *Int Care Med* 2007; 33: 1423-33.
9. Hager DN, Fessler HE, Kaczka DK, Shanholtz CB, Fuld MK, Simon BA, et al. Tidal volume delivery during high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2007; 35: 1522-9.
10. Fessler HE, Hager DN, Brower RG. Feasibility of very high-frequency ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2008; 36: 1043-8.
11. Robert Cartotto R, Walia G, Ellis S, Fowler R. Oscillation after inhalation: high frequency oscillatory ventilation in burn patients with the acute respiratory distress syndrome and co-existing smoke inhalation injury. *Journal BCR* 2009; 30: 119-27.
12. Ferguson ND, Slutsky AS. Point: high-frequency ventilation is the optimal physiological approach to ventilate ARDS patients. *J Appl Physiol* 2008; 104: 1230-1.
13. Fort P, Farmer C, Westerman J, Johannigman J, Beninati W, Dolan S, et al. High-frequency oscillatory ventilation for adult respiratory distress syndrome—a pilot study. *Crit Care Med* 1997; 25: 937-47.
14. Arnold JH, Hanson JH, Toro-Figuero LO, Gutierrez J, Berens RJ, Anglin DL. Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional mechanical ventilation in pediatric respiratory failure. *Crit Care Med* 1994; 22: 1530-9.
15. Bollen CW, Van Well GT, Sherry T, Beale RJ, Shah S, Findlay G, et al. High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2005; 9: 430-9.
16. Demory D, Michelet P, Arnal JM, Donati S, Forel JM, Gannier M, et al. High-frequency oscillatory ventilation following prone positioning prevents a further impairment in oxygenation. *Crit Care Med* 2007; 35: 106-11.
17. Derdak S, Mehta S, Stewart TE, Smith T, Rogers M, Buchman TG, et al. High-frequency oscillatory ventilation for acute respi-

- ratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 801-8.
18. Mentzelopoulos SD, Malachias S, Tzoufi M, Markaki V, Zervakis D, Pitaridis M, et al. High frequency oscillation and tracheal gas insufflation for severe acute respiratory distress syndrome. *Int Care Med* 2007; 33: 142.
 19. Samransamruajkit R, Prapphal N, Deelodegenavong J, Poovorawan Y. Plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in pediatric ARDS during high frequency oscillatory ventilation: a predictor of mortality. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2005; 23: 181-8.
 20. Mehta S, Lapinsky SE, Hallett DC. A prospective trial of high frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2001; 29: 1360-9.
 21. Shah SB, Findlay GP, Jackson SK, Smithies MN. Prospective study comparing HFOV versus CMV in patients with ARDS. *Int Care Med* 2004; 30: 84.
 22. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002; 21: 1539-58.
 23. Sachin S, Maneesh S, Jan OF, Maureen OM, Niall DF, Hannah W, et al. High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS): systematic review and meta-analysis *BMJ* 2010; 340: 1-11
 24. Hamilton PP, Onayemi A, Smyth JA. Comparison of conventional and high-frequency oscillatory ventilation: oxygenation and lung pathology. *J Appl Physiol* 1983; 55: 131-8.
 25. Cartotto R, Walia G, Ellis S, Fowler R. Oscillation after inhalation: high frequency oscillatory ventilation in burn patients with the acute respiratory distress syndrome and co-existing smoke inhalation injury. *Journal BCR* 2009; 30: 119-27.
 26. Imai Y, Nakagawa S, Ito Y, Kawano T, Slutsky AS, Miyasaka K. Comparison of lung protection strategies using conventional and high-frequency oscillatory ventilation. *J Appl Physiol* 2001; 91: 1836-44.
 27. Kolton M, Cattran CB, Kent G, Volgyesi G, Froese AB, Bryan AC. Oxygenation during high-frequency ventilation compared with conventional mechanical ventilation in two models of lung injury. *Anesth Analg* 1982; 61: 323-32.
 28. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009; 302: 1872-9.
 29. Ferguson ND, Chiche JD, Kacmarek RM, Hallett DC, Mehta S, Findlay GP, et al. Combining high-frequency oscillatory ventilation and recruitment maneuvers in adults with early acute respiratory distress syndrome: the treatment with oscillation and an open lung strategy (TOOLS) trial pilot study. *Crit Care Med* 2005; 33: 479-86.