

FUNDAMENTOS HISTÓRICOS DE LA VENTILACIÓN PROTECTORA.

Introducción

Desde su primera descripción, hace más de 30 años, el síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) sigue siendo una entidad fisiológicamente compleja, de alta mortalidad y que se presenta al clínico como un desafío terapéutico. El pronóstico y su evolución dependen del origen y la gravedad del insulto inicial, del estado inmunitario del paciente y de la presencia o desarrollo de otros órganos en falla. Todos estos factores son difíciles de modificar en el curso de la enfermedad. Con la probable excepción del uso de esteroides en la fase tardía, múltiples drogas (anticuerpos antimedidores, prostaglandinas, ibuprofeno, ketoconazol, etc) han sido utilizadas sin éxito en estudios clínicos en un intento de modificar la evolución del síndrome. Sin embargo, en lo que sí ha habido un avance notable es en la ventilación mecánica (VM) y en el soporte ventilatorio de estos pacientes a tal punto que hoy podemos afirmar, casi con certeza, que la terapia ventilatoria influye positiva o negativamente en la evolución y pronóstico de estos pacientes y en el presente artículo, trataremos de fundamentarlo.

Es difícil precisar donde está o cuál es el factor de la terapia ventilatoria en que se establece el cambio en la evolución de la enfermedad. Más bien parece ser un proceso secuencial que obedece tanto a avances en los equipos disponibles para apoyar la ventilación como a una mejor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad. El impresionante avance de la tecnología en los últimos años, en particular la informática, ha sido sin duda un pilar fundamental en este proceso. Los conceptos de pulmón de niño (baby lung) y de daño inducido por la ventilación mecánica (DIVM o VILI, ventilator induced lung injury) son en gran parte fruto de la tomografía axial computarizada (TAC), la cual nos ha permitido gozar de elegantes estudios morfológicos, principalmente por grupos europeos, que nos muestran los efectos mecánicos del soporte ventilatorio sobre el pulmón. Al mismo tiempo, la nueva generación de ventiladores microprocesados, cada vez más sofisticados sin ser complejos, incorporan estos conceptos y nos permiten una manipulación total del ciclo ventilatorio, adaptando la máquina a las necesidades del paciente y no viceversa. El resultado final es que hoy sabemos que la terapia ventilatoria influye en la evolución del paciente con insuficiencia respiratoria aguda (IRA), pudiendo agravar la falla respiratoria o retardar la curación del pulmón dañado. Sin embargo, también puede influir positivamente en la evolución del SDRA al aplicar ciertos principios básicos de los que hoy conocemos como estrategia ventilatoria protectora, que consiste en evitar o disminuir el impacto nocivo de la ventilación con presión positiva (VPP) sobre el tejido pulmonar.

Historia

Ya desde los primeros trabajos de Ashbaugh en 1967, se demostró que los pacientes con ARDS ventilados con soporte de presiones, no fueron adecuadamente oxigenados, 11 de los 12 pacientes de la primera serie de pacientes ventilados, fueron inicialmente manejados con ventiladores ciclados por presiones, lo cual no garantizó un adecuado volumen tidal.

Esta mala experiencia reforzó la limitación de los ventiladores ciclados por presión en el tratamiento del ARDS. Debido a la baja distensibilidad de los pulmones, y la fluctuación de las presiones en las vías aéreas, el volumen minuto, no podía garantizarse. Estos resultados fueron quizás erróneamente sobrealorados y se convirtió en recomendación y práctica habitual el uso de ventilación con volumen control (VC), en todo paciente con injuria pulmonar severa. Se trató de todas formas, de garantizar un

volumen y frecuencia respiratoria ideal, en independencia de las presiones generadas por el volumen inspiratorio liberado. Sin duda alguna la incidencia de barotraumas en aquel entonces y el uso de drogas neuromusculares fue muy superior al actual, con el consiguiente aumento de los eventos negativos asociados a la ventilación mecánica (VM) que hoy conocemos.

El desarrollo de ventiladores más avanzados, con posibilidades de suministrar un volumen de aire prefijado de respaldo, motivó la realización de nuevas investigaciones, donde se demostraba que la ventilación con soporte de presiones (PS) interactuaba con el paciente y aplicada adecuadamente podía alcanzar un alto grado de sincronización al paciente. Con la aplicación de la ventilación con soporte de presiones, se logró más confort del paciente y una menor mortalidad. Estas investigaciones enfatizaron la importancia de la ventilación con soporte de presiones (PS) dentro del ámbito de la ventilación protectora.

En un estudio prospectivo, randomizado, en 27 pacientes ventilados por hipoxemia aguda Rappaport SH, se demostró que:

- El subgrupo ciclado con presiones, alcanzó una mejoría significativa de la complacencia estática a las 72 horas.
- Los sobrevivientes del subgrupo ventilado con presiones fueron extubados más rápidamente.
- La mortalidad fue menor en el subgrupo ventilado con presiones (56% vs 64%).

Ventilación con soporte de presiones.

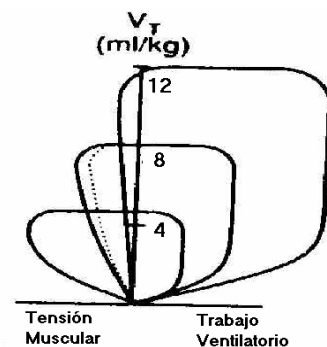
Debido a que el paciente ventilado con soporte de presiones, posee considerable control sobre las características de la embolada (por ejemplo, flujo y tiempo), esta es considerada una forma de ventilación interactiva.

La presión soporte PS posee características similares de diseño sobre el control de las válvulas de demanda que la presión positiva continua en las vías aéreas CPAP, la única diferencia es que la presión ventilatoria límite en PS es mucho mayor que la basal, mientras que con CPAP es igual a la basal.

Los efectos fisiológicos de la ventilación con soporte de presiones pueden resumirse en dos amplias áreas:

1. Interacción con la función de los músculos ventilatorios.

Figura # 1: Curvas de volumen presión con diferentes niveles de presión soporte (PS). El esquema representa la cantidad y características del trabajo ventilatorio del paciente y el trabajo del ventilador durante varios niveles de presión soporte. El trabajo para cada volumen inspiratorio se representa por el área de cada curva, durante cada ventilación.



2. Interacción con las demandas de flujo del paciente (sincronismo).

Debido a que la presión soporte (PS) es una forma de ventilación interactiva, deben considerarse tres fases en el sincronismo de la ventilación mecánica con el paciente: trigger, flujo y ciclo:

1. Sincronización del trigger: Se refiere a los procesos que aseguren el pronto inicio de la ventilación ante la demanda del paciente. Existe una cierta cantidad de dis-sincronismo en todos los ventiladores mecánicos, debido a la separación física de la musculatura ventilatoria de los sensores y controladores de flujo del ventilador.
2. Sincronismo de flujo: Se refiere al proceso de dispensación de la embolada por parte del ventilador acorde con el esfuerzo del paciente. Esto es de suma importancia debido a que con cada ventilación interactiva, cuando el esfuerzo inspiratorio del paciente ha comenzado, continúa a través de todo el periodo inspiratorio. El dis-sincronismo de flujo es el resultado de la inadecuada dispensación del flujo inspiratorio.

Esta situación constituye un problema particular con el uso de los ventiladores convencionales ciclados por volumen, los cuales poseen parámetros fijos de flujo. Durante las maniobras de destete, las emboladas mandatorias a flujo constante, dis-sincronizan con las ventilaciones asistidas con soporte de presiones, produciendo disconfort en el paciente y alargando el tiempo total de destete.

Una de las principales ventajas de la ventilación con soporte de presiones es su flujo rápido y variable que se correlaciona mejor con las demandas del paciente.

3. Sincronismo del ciclo: Se refiere a la sincronización entre la terminación de la ventilación mecánica con el final del esfuerzo inspiratorio del paciente. Los sistemas actuales, usualmente ciclan el flujo, en la ventilación con soporte de presiones (PS), al 25-30% del flujo pico. Aunque esto parece razonable en la mayoría de los pacientes, tanto la terminación prematura como demorada de la embolada, pueden producir dis-sincronismo de ciclo.

De forma específica, la terminación prematura del ciclo inspiratorio puede ser el resultado de un nivel muy bajo de PS, de un flujo inicial particularmente rápido (de forma tal que el corte de la inspiración al alcanzar el 25 al 35% del flujo, ocurre muy temprano en la inspiración), o si los esfuerzos espiratorios del paciente se desarrollan rápido en respuesta a la presión.

Por otro lado, la terminación demorada de la inspiración puede producir otro tipo de dis-sincronismo de ciclo, usualmente resulta de un excesivo nivel de presión soporte (PS), pero también puede ocurrir si el nivel de entrega del flujo inicial es muy bajo, esta situación además de producir considerable disconfort en el paciente, conlleva a un inadecuado tiempo espiratorio, con atrapamiento de aire y producción de auto PEEP.

Aplicaciones actuales de la presión soporte (PS):

1. Bajos niveles de PS: Para revertir el componente resistivo del trabajo inspiratorio del paciente asociado con el tubo endotraqueal (Automatic Tube Compensation ATC).
2. Altos niveles de PS:
 - 2.1 Para alcanzar el nivel deseado de presión inspiratoria que garantice un adecuado volumen corriente V_T . La selección de un soporte de presión adecuado (PS) reduce el trabajo ventilatorio del paciente prácticamente a cero y se acerca al nivel de soporte que proporciona la ventilación asistido –controlada ciclada por volumen.
 - 2.2 Para destetar al paciente utilizando PS: Un indicador de la disminución acelerada de la PS durante el destete, es la observación de la frecuencia respiratoria del paciente, la cual aumenta al disminuir de forma incorrecta los niveles de soporte inspiratorio. La elevación de la frecuencia respiratoria, indica una sobrecarga excesiva de los músculos ventilatorios e implica la necesidad de una mayor asistencia ventilatoria y un destete menos acelerado.

Una práctica común en muchas unidades de cuidados intensivos, es la combinación de IMV y niveles moderados o altos de PS. Este enfoque, en esencia, aplica dos modalidades de soporte parcial y de forma inherente conlleva a una estrategia de destete mucho más compleja, e inadecuada para el paciente. En pacientes con un centro respiratorio intacto, y con mecánica ventilatoria estable, raramente resulta necesario adicionar IMV más PS. Cuando utilizamos la PS como modalidad única de destete, debe prestarse atención especial a la posibilidad potencial de ventilación alveolar subóptima, sobre todo en pacientes con centro respiratorio inestable, o rápidos cambios de la impedancia pulmonar. En esta situación se aconseja ajustar con mucho celo las alarmas de hipoventilación y garantizar una adecuada selección del volumen ventilatorio de respaldo (back up).

La experiencia acumulada permite concluir que:

- a. Las enfermedades de resolución rápida se benefician más de un protocolo de destete agresivo (como pieza en T).
- b. Las enfermedades de resolución más lenta, se benefician más de un protocolo de destete gradual que proporciona más confort al paciente (como Presión soporte PS).

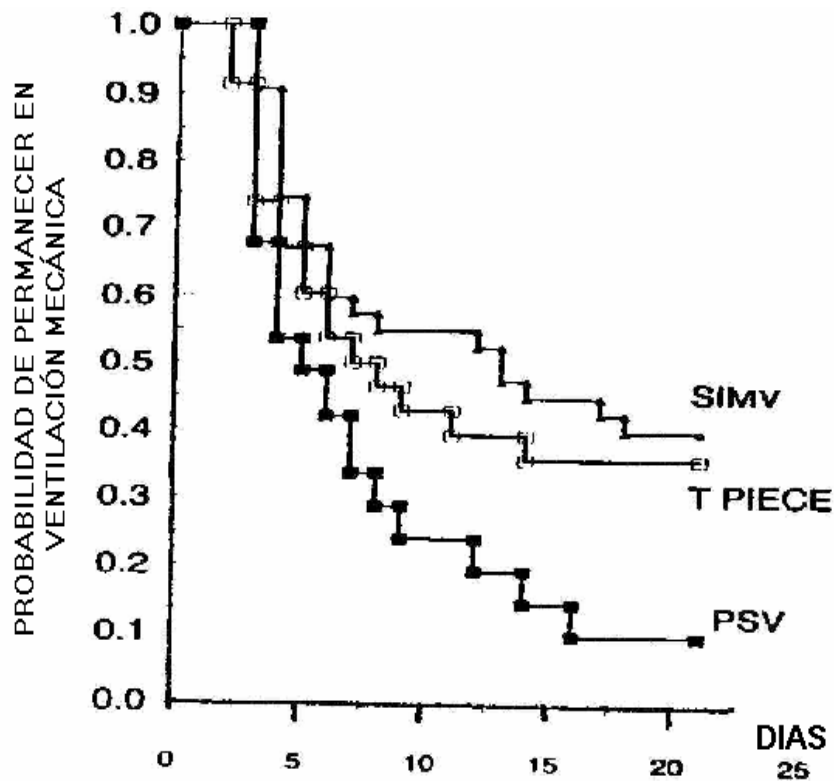


Figura # 2: Efectos de varias estrategias de destete, en pacientes con larga dependencia del ventilador.

3. Aplicación de PS no invasiva: La PS puede ser utilizada mediante máscaras en pacientes no intubados, que requieran de soporte ventilatorio transitorio, (como por ejemplo, sobre dosis de medicamentos, asma y post-operatorio de pacientes con EPOC). En la actualidad existen sistemas de ventilación que pueden proporcionar más de 20 cm H₂O de PS.

Tabla # 1: Resumen de la aplicación de la ventilación con soporte de presiones:

- I. Bajos niveles: Compensación del tubo endotraqueal ATC.
- II. Altos niveles: Disminuir el trabajo ventilatorio
 - Durante la ventilación: Presión soporte
 - Durante el destete
- III. Aplicación de ventilación no invasiva con soporte de presiones.

Tabla #2: Clasificación de las modalidades de ventilación interactivas.

Modalidad	Trigger	Límite	Ciclo
Volumen asistido	Paciente	Flujo	volumen
Presión soporte	Paciente	presión	flujo
Presión asistida	paciente	presión	tiempo
Volumen asegurado con soporte de presiones VAPS	paciente	presión	flujo y volumen
IPPB ^a	paciente	flujo	presión
CPAP ^b	paciente	presión ^c	flujo
Soporte proporcional de presiones PAV ^d	paciente	presión	Auto-flujo

a. Intermittent Positive Pressure Breathing IPPB.

b. Continuous Positive Airway Pressure CPAP.

c. Cercana a la basal.

d. Proportional Assist Ventilation PAV.

Ventilación no Invasiva.

La ventilación no invasiva, cada día gana más en reputación dentro del marco de acciones de la ventilación protectora. Dentro de sus principales ventajas de destacan, el hecho de hacer posible la ventilación y una correcta oxigenación de pacientes cooperativos, evitando otras modalidades ventilatorias más agresivas que implicarían ingreso hospitalario, aumentarían los costos y se asocian a una mayor mortalidad.

Tabla # 3: Ventajas de la ventilación no invasiva:

1. Preserva la deglución, la alimentación y la palabra.
2. Preserva la humidificación fisiológica del aire al entrar en la vía aérea.
3. Permite el reflejo de la tos.
4. Elimina la necesidad de intubación o traqueostomía.
5. Previene el daño sobre las cuerdas vocales y la tráquea.
6. Evita las infecciones nosocomiales del paciente ventilado.

La intubación endotraqueal puede precipitar la parada cardiaca, puede ocasionar broncoaspiración y producir daño sobre laringe y tráquea, además de secuelas irreversibles a largo plazo, como estenosis y necrosis de cartílagos traqueales.

Tabla # 4: Modalidades de ventilación no invasiva:

1. Ventilación no invasiva con presiones negativas.
2. Ventilación con presiones positivas:
 - Ventilación no invasiva ciclada con volumen (VS).
Usualmente con volúmenes inspiratorios de 250-500 ml (4-8 ml/kg).
Presiones variables.
 - Ventilación mecánica con presiones (PS + PEEP).
Usualmente con presiones entre 8-20 cm H₂O
PEEP de 0-6 cm H₂O..
Volumen variable.
 - Soporte de presiones inspiratorias y espiratorio (Bilevel PAP).
Presión inspiratoria de 6-14 cm H₂O.
Presión espiratoria de 3-5 cm H₂O.
Volumen variable.
 - Presión continua en vía aérea (CPAP).
Usualmente de 5-12 cm H₂O.
Presión constante, volumen variable.

Comentarios:

Ventilación no invasiva ciclada con volumen:

La tolerancia de los pacientes a esta modalidad ventilatoria es pobre, en parte porque la presión inspiratoria puede ser elevada, resultando poco confortable y originando fugas aéreas del circuito.

Ventilación no invasiva con presiones positivas:

Comúnmente aplicada como bilevel PAP; la presión positiva de soporte se inicia tan pronto el ventilador percibe el esfuerzo inspiratorio del paciente y termina tan pronto detecta la caída del flujo inspiratorio o después de un periodo de tiempo prefijado. En pacientes con riesgo de apnea, resulta esencial utilizar ventiladores capaces de dar frecuencias de respaldo (backup). Bilevel PAP ofrece un flujo aéreo continuo y elevado, que se cicla entre una mayor y una menor presión positiva.

Cuando el ventilador detecta la inspiración, la mayor presión es liberada durante un periodo de tiempo fijo, o hasta que el flujo caiga por debajo de determinado umbral. El modo espontáneo de Bilevel PAP es similar en concepto a la ventilación con soporte de presiones. La terminología difiere, quizás, en que la presión espiratoria con Bilevel PAP es equivalente a la presión positiva al final de la espiración PEEP y la presión inspiratoria es equivalente a la suma de PEEP más el nivel de soporte de presiones.

Por tanto una Bilevel PAP prefijada de 12 cm H₂O, para la presión inspiratoria y 5 cm H₂O para la presión espiratoria, es equivalente a una ventilación estándar con presión soporte de 7 cm H₂O sobre un nivel de PEEP de 5 cm H₂O.

Con la ventilación Bilevel PAP, el oxígeno suplementario se diluye por el alto flujo de aire a través del sistema. Por lo cual los pacientes requieren de altas concentraciones de oxígeno al igual que cuando utilizan cánulas nasales.

La ventilación no invasiva con presiones positivas necesita de pacientes cooperativos y resulta difícil de aplicar en pacientes ansiosos que luchan con el ventilador.

Indicaciones de la ventilación no invasiva.

Criterios de inclusión:

- Insuficiencia respiratoria aguda o crónica.
- Edema agudo del pulmón.
- Insuficiencia cardíaca congestiva crónicas con desordenes del sueño (sleep apnea).

Contraindicaciones relativas.

- Fracasos con intentos previos de ventilación no invasiva.
- Inestabilidad hemodinámica y arritmias.
- Alto riesgo de broncoaspiración.
- Desordenes mentales.
- Inadaptación a las máscaras faciales y nasales.
- Hipoxemia refractaria.

Complicaciones:

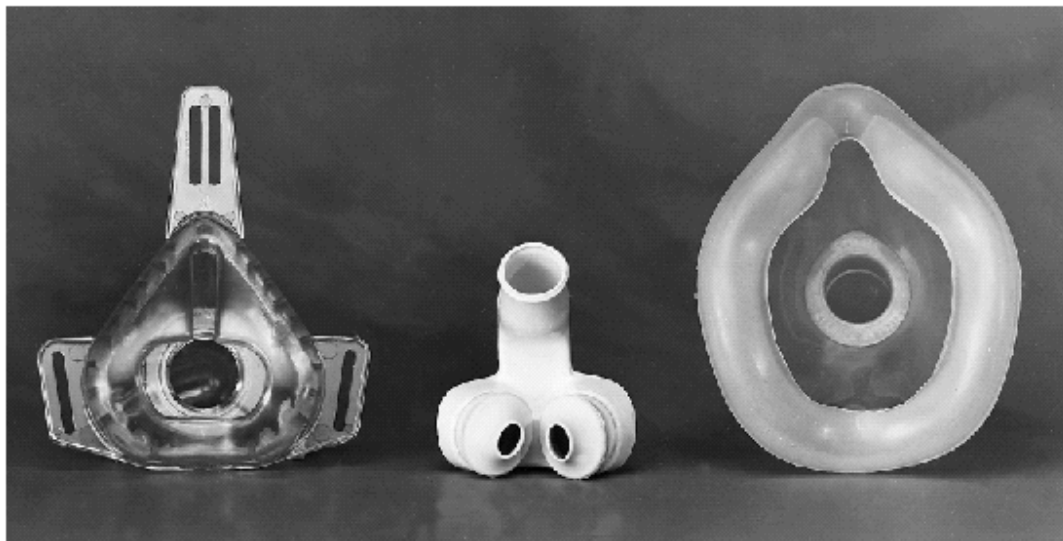
- Distensión gástrica.
- Irritación ocular.
- Necrosis de la piel facial.

Brochard et al encontraron en un estudio prospectivo utilizando soporte de presiones por máscara facial (presión inspiratoria 20 cm H₂O, presión espiratoria 0 cm H₂O) en 85 de 275 pacientes tratados por EPOC los siguientes resultados:

	Grupo con PS, 43 pacientes.		Grupo control, 42 pacientes.		Significación estadística
	#	(%)	#	(%)	
Complicaciones globales		16%		48%	p=0.001
Necesidad de intubación	11	26%	31	74%	p<0.001
Estadía hospitalaria promedio (± SD)	23	±17 días	35	± 33días	p= 0.005
Mortalidad	4	(9%)	12	29%	p= 0.02

Quizás algunos de los beneficios de la ventilación no invasiva en las descompensaciones agudas de los pacientes con EPOC se deban a la aplicación de presión positiva al final de la inspiración, que puede facilitar el flujo espiratorio en presencia de PEEP intrínseca.

Figura # 3: Máscaras para la aplicación de ventilación no invasiva.



Laurent Brochard et al. N. Eng. J. Med september 28, 1995. Vol 333 No. 13.

Daño inducido por la ventilación mecánica

La relación entre la ventilación con presión positiva (VPP) y el barotrauma macroscópico ha sido reconocida desde los primeros tiempos de la ventilación mecánica. Sin embargo, en los últimos quince años se ha detectado una forma más sutil de barotrauma secundaria a la sobredistensión alveolar, la cual produce infiltración intersticial leucocitaria, aumento de la permeabilidad y edema pulmonar. Múltiples estudios experimentales han mostrado que la ventilación con presión positiva y presiones pico de 30 a 50 cmH₂O inducen un daño severo e irreversible sobre la función pulmonar, en lo que ha sido llamado daño inducido por la ventilación mecánica (DIVM). Uno de los estudios clásicos es aquel de Dreyfuss y colaboradores que demostró que barotrauma y volutrauma son el mismo problema.

Grupo control: Ventilación con baja presiones.

Grupo II: V_T elevado y altas presiones.

Grupo III: V_T similar al grupo II y presiones negativas.

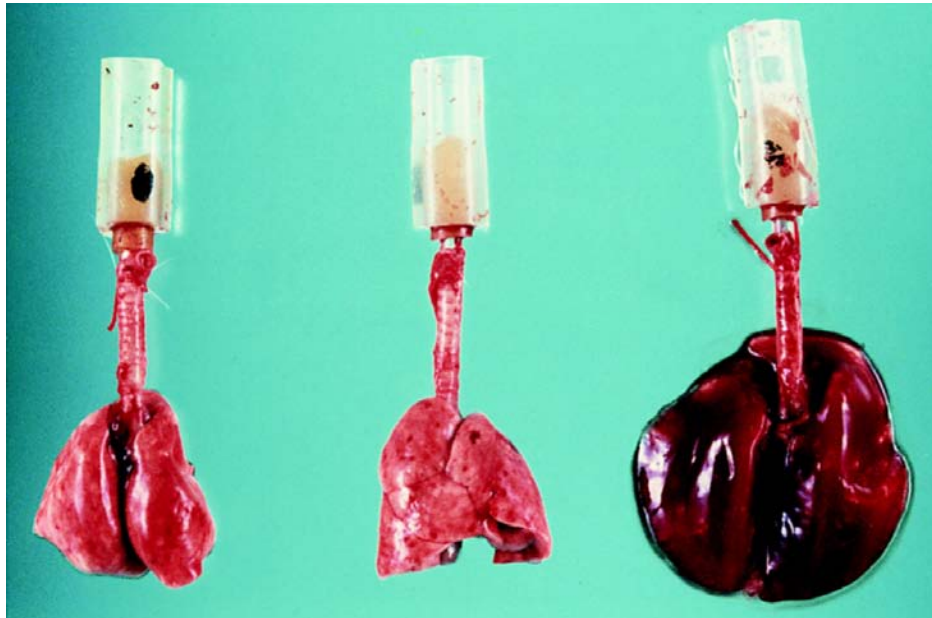
Grupo IV: Altas presiones y V_T pequeños, (vendaje torácico).

Los resultados mostraron mayor daño pulmonar en los grupos ventilados con V_t elevados, lo cual es consecuencia de una presión transpulmonar elevada y no de la presión que uno observa en la vía aérea. De este modo, volumen-trauma o barotrauma es equivalente mientras se considere la presión transpulmonar (presión en la vía aérea menos presión pleural).

Un amplio número de estudios en animales ha demostrado que la utilización de elevados volúmenes tidálicos y presiones producen deterioro de la función pulmonar. El mayor determinante de esta injuria pulmonar inducida por el ventilador es el nivel de volumen pulmonar al final de la inspiración. Debido

a que el volumen pulmonar absoluto no puede determinarse en la práctica clínica, se recomienda limitar la presión alveolar pico, estimada a la cabecera del paciente a partir de mediciones de la presión meseta al final de la inspiración. La conferencia de consensus recomienda que la presión alveolar pico debe mantenerse por debajo de 35 cm de H₂O y que la presión transalveolar máxima, no debe exceder de 30 a 35 cm de H₂O. En varios estudios, el uso de PEEP ha mostrado disminuir este daño secundario a la ventilación mecánica.

El DIVM es hoy ampliamente reconocido en clínica y los objetivos de la terapia ventilatoria han variado en consecuencia. Si bien el DIVM aparece principalmente secundario a Vt elevados y altas presiones sobre la vía aérea, también se desarrolla como consecuencia de las fuerzas de tensión producidas en la confluencia de alvéolos atelectásicos y normales. El tópico del colapso pulmonar y el reclutamiento alveolar ha asumido gran importancia en los años recientes, debido a la inquietud de que este colapso pudiera impedir o retardar la curación del pulmón edematoso.



Laurent Brochard et al. N. Eng. J. Med september 28, 1995. Vol 333 No. 13.

Figura # 4: Comparación de pulmones de ratas después de la ventilación durante un periodo experimental de 60 minutos, con diferentes presiones en la vía aérea:

Estrategia A: Presión Inspiratoria Pico PIP de 14 cm de H₂O, y PEEP de 0 cm de H₂O.

Estrategia B: Presión Inspiratoria Pico PIP de 45 cm de H₂O, y PEEP de 10 cm de H₂O.

Estrategia C: Presión Inspiratoria Pico PIP de 45 cm de H₂O, y PEEP de 0 cm de H₂O.

Al examen macroscópico, se observó disrupción perivascular con la estrategia B y pulmones negros y congestivos después de la estrategia C. No hubo cambios histológicos en pulmones no ventilados utilizados como control, y pulmones ventilados con la estrategia A. Después de la estrategia B, se observó edema perivascular aumentado. Después de la estrategia C, se observó marcado edema y hemorragias perivascuales en los espacios alveolares y las ratas murieron entre los primeros 15 a 35 minutos de iniciada la ventilación mecánica.

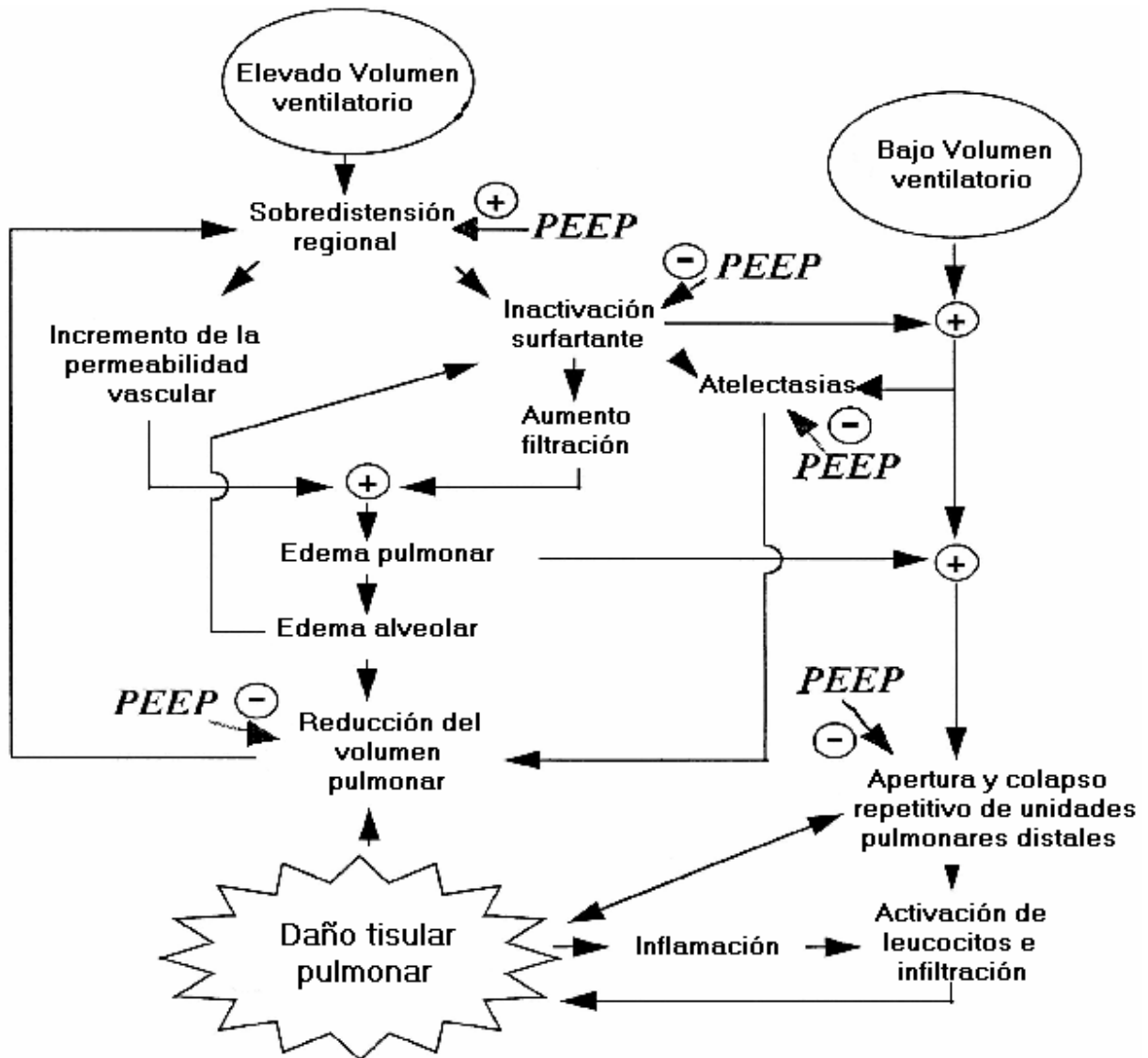
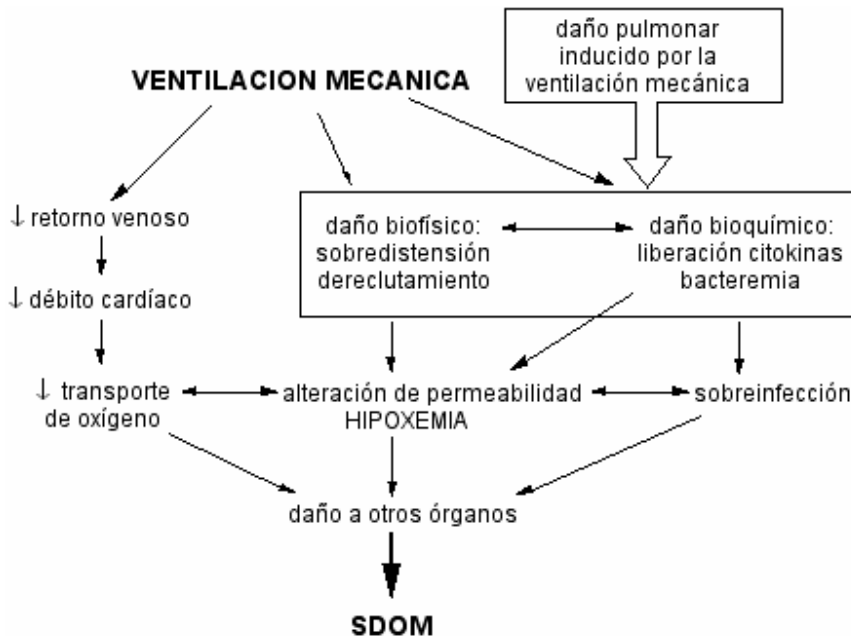


Figura # 5: Diagrama que resume la contribución de la ventilación mecánica al daño inducido por la ventilación. La aplicación de PEEP generalmente se opone a la formación de edema (signo negativo), excepto cuando contribuye a la sobreinsuflación (signo positivo).



SDOM: Síndrome de Disfunción Multiorgánica.

Figura # 6: Diagrama que muestra los mecanismos postulados por los cuales la ventilación mecánica contribuye a la falla multisistémica.

Relación I-E inversa

El concepto de fase inspiratoria prolongada, fue investigado por primera vez en 1971 por Reynolds, en neonatos afectos de membrana hialina. Los ventiladores pediátricos eran ventiladores controlados por presiones y ciclados por tiempo, donde el tiempo inspiratorio y espiratorio podía ser manipulado fácilmente.

Reynold, concluyó que el uso de una fase inspiratoria prolongada, resulta en un incremento de la presión parcial de oxígeno PO_2 y una disminución de los shunt de derecha a izquierda. Los infantes con membrana hialina, frecuentemente experimentan cambios en la compliance en breves periodos de tiempo, ocasionando que las presiones y volúmenes ventilatorios inicialmente prefijados en el ventilador, resulten excesivos de forma súbita, causando mayor incidencia de barotraumas. Como consecuencia de este fenómeno, el entusiasmo inicial por la aplicación de I-E inversa decayó rápidamente.

No es hasta 1976, que Fuelihan, logra demostrar el valor de la I-E inversa en pacientes adultos con ARDS, adicionando pausa inspiratoria al final de cada embolada logró disminuir el espacio muerto V_D/V_T y mejoró la eficiencia inspiratoria.

Técnicas para incrementar la relación I-E.

No ha sido establecido el método más apropiado para incrementar el tiempo inspiratorio.

Se dispone de tres formas de aplicación de la ventilación con relación I-E inversa:

1. Disminuyendo la velocidad de flujo, mientras se mantiene constante el tiempo inspiratorio. En la modalidad controlada por volumen (VC) éste método sub-utiliza la porción inspiratoria inicial, permitiendo que las unidades pulmonares más inestables, continúen colapsadas a pesar de encontrarse en la porción inspiratoria del ciclo.
2. Añadiendo pausa al final de la liberación del volumen inspiratorio prefijado. De este método resulta, una mayor presión pico que puede sobredistender las áreas pulmonares de mayor compliance, justo antes de iniciarse la pausa (presión estática) que puede resultar inferior a la presión crítica necesaria para mantener las unidades pulmonares más inestables abiertas.
3. Insuflación rápida con flujo decelerante, que mantiene la presión prefijada a lo largo de toda la fase inspiratoria. Este método frecuentemente se aplica junto con la presión control PC-IVR. De la apropiada selección de la relación I/E y la frecuencia respiratoria resulta un efecto semejante a la PEEP, donde cada nuevo ciclo comienza justo antes de que el flujo espiratorio quede completado. Esta maniobra produce atrapamiento de aire e incrementa la capacidad residual funcional.

En esencia, el atrapamiento de gas conduce a un efecto semejante a la PEEP, con el consiguiente aumento de la presión media en vías respiratoria.

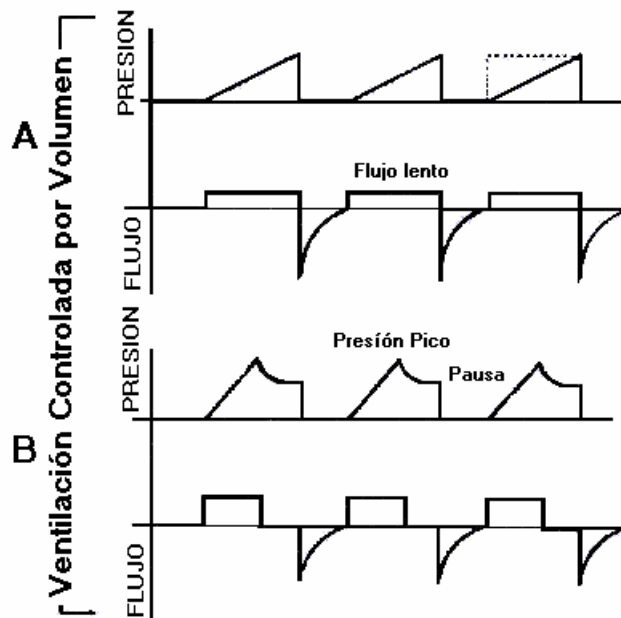


Figura # 7 A y B: Métodos utilizados para aumentar la relación I-E: A. Disminuyendo la velocidad de flujo, mientras la frecuencia respiratoria se mantiene constante. B. Prolongación progresiva de la pausa

inspiratoria final, de este método resulta un aumento de la presión inspiratoria pico que produce sobreinsuflación de las regiones pulmonares de mayor complacencia.

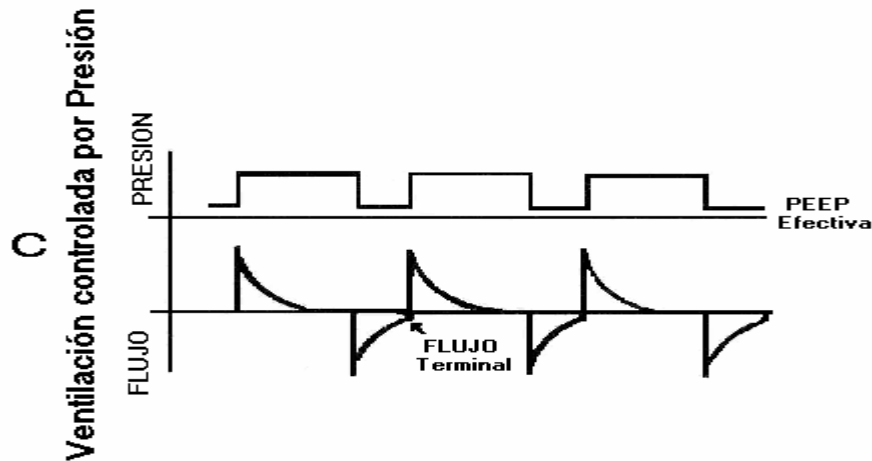


Figura # 7C: Insuflación rápida con flujo decelerante manteniendo la presión prefijada a través de toda la inspiración.

Beneficios potenciales de la ventilación con relación I:E inversa:

- Al liberar el volumen tidal más lentamente, la presión inspiratoria pico P_1 , se reduce y la presión media en vías respiratorias aumenta P_M .
- Del aumento P_M resulta un aumento en la oxigenación del paciente, al mejorar la relación ventilación perfusión V/Q y disminuir el espacio5 muerto V_D/V_T .

Desventajas:

- Se ha demostrado que la presión media en las vías aéreas P_M , es el determinante más crítico en la producción de barotrauma.
- La relación de ventilación inversa, de forma típica produce un incremento en la presión media.
- Mal tolerada por los pacientes, produce discomfort y necesita altas dosis de neuromusculares.
- Desarrollo potencial de auto PEEP difícilmente mensurable.

La mejor oxigenación producida por la ventilación con relación I-E inversa, se debe a la producción de auto PEEP. Algunos autores recomiendan la aplicación deliberada de PEEP, que posee menos efectos sobre la presión media en vías aéreas y resulta más fácil de cuantificar.

Hipercapnia Permisiva

Estudios clínicos

En 1990, Hickling describe 50 pacientes con SDRA a quienes ventiló limitando las presiones de la vía aérea a 30 cm de H_2O y volúmenes corrientes promedios cercanos a 5 ml/Kg, en esta serie la $PaCO_2$ alcanzó valores promedios de 62 torr, ambos hechos revolucionarios para entonces. A pesar de ser un estudio retrospectivo, la mortalidad obtenida por Hickling con el uso de "hipercapnia permisiva" fue de 16%, bastante menor a las cifras reportadas de 40 a 60% para pacientes con ARDS. Estas

observaciones clínicas fueron avaladas por la abundante evidencia experimental acerca del DIVM y motivó varios estudios prospectivos y randomizados.

En los últimos dos años, han aparecido cuatro estudios randomizados y prospectivos que comparan dos estrategias ventilatorias: una ventilación mecánica convencional con volúmenes corrientes superiores a 10 ml/Kg y una estrategia ventilatoria protectora que consiste, fundamentalmente, en limitar los volúmenes y las presiones aplicadas sobre la vía aérea y permitir hipercapnia moderada. De ellos, sólo el estudio de Amato mostró una disminución en la mortalidad con la estrategia protectora y los llevó a terminar anticipadamente el estudio. ¿Cómo explicar estos resultados tan dispares? La respuesta parece estar en la forma de aplicación de la PEEP. Mientras los otros estudios utilizaban niveles similares de PEEP en ambos grupos de acuerdo a un algoritmo secuencial, Amato fijó la PEEP sobre el punto de inflexión en la curva presión-volumen, de modo que su grupo en estudio recibió 16 cm de H₂O de PEEP mientras el grupo control sólo 9. De este modo, el optimizar el reclutamiento alveolar con un adecuado nivel de PEEP parece ser mucho más importante que evitar la sobredistensión producida por el uso de volúmenes corrientes elevados. No obstante, acaba de ser presentado en la American Thoracic Society (ATS) los resultados de un estudio prospectivo, randomizado y multicéntrico patrocinado por el National Heart, Lung & Blood Institute (NHLBI), que fue suspendido al evaluar los primeros 800 pacientes ya que la mortalidad disminuyó en un 25% (de 40 a 30%) al aplicar V_t de 6 ml/Kg con relación a un grupo ventilado con V_t de 12 ml/Kg. Estas investigaciones sin duda alguna han generado nuevas interrogantes y perspectivas en términos de soporte ventilatorio

Tres publicaciones seriadas de Hickling K. G. demostraron:

1. Que la disminución del volumen tidal se acompañaba de una disminución de la ventilación alveolar e hipercapnia, aunque la reducción de la ventilación alveolar y por ende el aumento de la PaCO₂ fue menor que el esperado, debido a que el espacio muerto se redujo en proporción al V_T.

n=11 pacientes

Volumen minuto en l/min..	PaCO ₂ en mmHg.
12	38
5.4	65

2. La mortalidad en dos series, ventilados utilizando bajos volúmenes e hipercapnia, fue significativamente menor que la calculada por APACHE II.

Año de publicación	Mortalidad APACHE II	Mortalidad real
1990	39.6%	16%
1994	53.3%	26.4%

Contraindicación absoluta de la Hipercapnia Permisiva: hipertensión endocraneana.

Contraindicaciones relativas de la Hipercapnia Permisiva: cardiopatía isquémica.

En sujetos normales el gasto cardiaco aumenta durante la hipercapnia como resultado del incremento de la actividad simpática, la liberación de catecolaminas y el aumento en la contractilidad del miocardio. Se produce aumento del flujo esplácnico y renal. La presión en la arteria pulmonar (PA) sólo aumenta ligeramente.

El pH intracelular se compensa más rápidamente que el pH extracelular durante la hipercapnia. Además, la inadecuada perfusión tisular se asocia con una marcada acidosis intracelular hipercápnica que no se refleja en la sangre arterial, por esta razón puede considerarse que el pH arterial no refleja el pH intracelular, especialmente durante la hipercapnia de comienzo gradual.

Se considera que la acidosis puede resultar beneficiosa en ciertas circunstancias y que su corrección mediante el uso de bicarbonato puede ser perjudicial.

Está bien demostrado, que la acidosis intracelular, resulta citoprotectora durante la anoxia tisular y las investigaciones sugieren que las enzimas degradativas como las fosfolipasas y las proteasas (que se activan durante la depleción de ATP), resultan inactivadas por el pH ácido. La utilización de ácidos fijos para generar acidosis de reperfusión, aumentan la recuperación del miocardio tras la reperfusión. Este efecto quedó demostrado en la acidosis por hipercapnia y no se apreció en la acidosis metabólica. Además, con la hipercapnia máxima, se presentó un mayor flujo por las arterias coronarias debido a las propiedades vasodilatadoras del CO₂. La acidosis extracelular también puede disminuir el daño miocárdico mediante la reducción de la sobrecarga de Na⁺ y Ca²⁺.

La HPC previene el aumento de la permeabilidad capilar que sigue al daño pulmonar agudo, y se ha demostrado que inhibe in vitro la actividad de la xantina oxidasa, una enzima pivote en la injuria por reperfusión isquémica. Otros autores han sugerido que los efectos citoprotectores de la HPC se deben a la acidosis que genera y no al aumento de la PaCO₂ per se.

Se ha demostrado que el flujo sanguíneo cerebral resulta mejor preservado durante niveles bajos de hipercapnia, y que el mayor aporte de oxígeno acelera la utilización de la glucosa cerebral y el metabolismo oxidativo para una mayor conservación de las reservas de fosfatos de alta energía. Hubo un nivel pico de protección que quedó demostrado para una PaCO₂ de 54 mmHg. Además, los niveles de glutamato en animales sometidos a hipercapnia, fueron inferiores lo cual sugiere que la inhibición de los aminoácidos neurotransmisores excitatorios puede ser uno de los mecanismos de protección neuronal.

Conclusiones:

- 1) La hipercapnia permisiva en el ARDS, puede potenciar la oxigenación tisular, mediante el aumento del gasto cardiaco, además de facilitar la liberación tisular de oxígeno al desviar hacia la derecha la curva de disociación HbO₂.
- 2) La HPC resulta altamente protectora en modelos experimentales de injuria por reperfusión de pulmones, cerebro y corazón.
- 3) La hipercapnia puede alterar la regulación del flujo sanguíneo microvascular y la distribución del flujo sanguíneo entre los órganos, por efectos directos o por estímulos simpáticos.

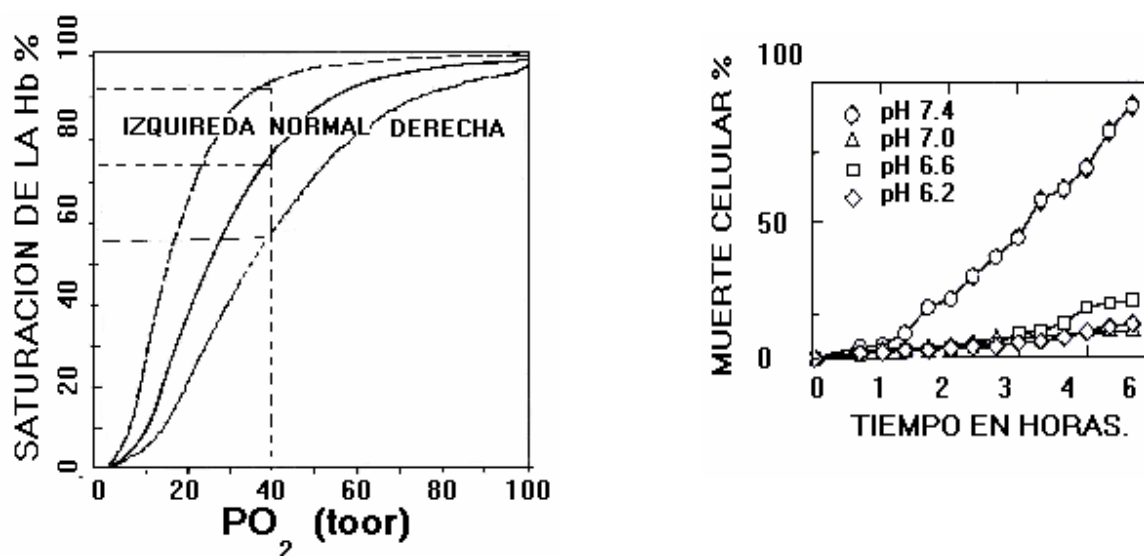


Figura # 8: Desviación hacia la derecha de la curva de disociación de la HbO₂ en un paciente con hipoxemia.

Figura # 8 a: Protección por el pH ácido contra la muerte celular inducida por anoxia en células de corazón.

Estudios tomográficos (TAC) en el ARDS

A principios de los ochenta, Gattinoni y col. iniciaron sus estudios con TAC de tórax en pacientes con falla respiratoria, permitiendo estudiar aspectos morfológicos del pulmón durante la enfermedad, hasta entonces desconocidos. El área del pulmón en los cortes obtenidos en la TAC genera una imagen que puede ser segmentada en pequeños cuadros (voxels) y analizada cuantitativamente por su densidad media. La densidad del tejido pulmonar oscila entre 0 (líquido) y -1000 (gas) unidades de Hounsfield (HU), siendo -500 HU la densidad de un voxel que contiene 50% aire y 50% tejido. Un voxel compuesto mayoritariamente de alvéolos sobredistendidos posee una densidad entre -900 a -1000 HU, mientras densidades de -500 a -100 y -100 a +100 corresponden a tejidos pobremente aireados y no aireados, respectivamente. Así, la morfología pulmonar puede ser finamente analizada mediante un histograma de densidades o por la relación gas/tejido de un determinado segmento del pulmón.

Resulta interesante mostrar el estudio secuencial de las investigaciones publicadas por Gattinoni, basada en estudios tomográficos de pacientes ventilados con ARDS, ya que las mismas constituyen un modelo lógico y didáctico para el aprendizaje científico de la morfología del pulmón en el ARDS.

Síntesis cronológica de los trabajos investigativos de Gattinoni L:

1984: Se establece que los hallazgos morfológicos más consistentes detectados por TC en el ARDS, son la presencia de densidades en las regiones dependientes del pulmón.

1985: Pone en evidencia que el mayor determinante de oxigenación es la presión media en las vías aéreas Paw y no el nivel de PEEP. Aunque niveles de PEEP ligeramente superiores al punto de inflexión inferior (Pflex), resultan necesarios para garantizar la oxigenación para una Paw constante.

1986: Demuestra que al aumentar la PEEP, las densidades en el hilio y bases disminuyen ostensiblemente, mientras que los cambios en el ápex fueron no significativos.

1987: Obtiene una curva de volumen-presión V/P, del sistema respiratorio total en pacientes paralizados asumiendo que los cambios de volumen del sistema respiratorio (ΔV_{resp}), es igual al desplazamiento de volúmenes medidos por el ventilador utilizando el método de la superjeringa.

1991: El autor estudia por medio de la TAC, los cambios inducidos por la posición, en la densidad de las regiones ventrales y dorsales. Concluye que el nivel de Qs/Qt (venous admixture) no se modifica con los cambios de posición.

Establece el concepto de masa tisular excesiva: como la “cantidad de tejido” incluyendo edema, células y sangre por encima de los valores normales esperados. Encuentra que la masa pulmonar excesiva es independiente de los cambios de posición.

Sin embargo, en pacientes en posición supina, la densidad tomográfica pulmonar se incrementa y la inflación regional decrece desde la región ventral a la dorsal. Un patrón de deflexión ventro-dorsal similar ocurre durante los primeros 10 minutos en pacientes en posición prona. Se concluye que los pulmones de los pacientes con ARDS se comportan de forma semejante a un cuerpo elástico, con un incremento de la masa difusible, las regiones dependientes del pulmón resultan comprimidas por la presión de las estructuras suprayacentes.

1993: Demuestra que el aumento de la presión hidrostática a lo largo del eje vertical causa atelectasias por compresión que pueden revertirse cuando se aplican niveles de PEEP superiores a estas presiones.

1994: Establece diferencias estructurales y funcionales en los diferentes estadios evolutivos del ARDS.

n = 87 pacientes (1979-1992).

	1 – 7 días	8 – 14 días	Más e 14 días.
Complacencia	↑		↓
Espacio Muerto.	↓		↑
PaCO ₂	↓		↑
Qs/Qt Shunt	↑		↓
Neumotórax	30%	46%	87%
Número de Bullas	1.9	4.3	8

Las estructuras pulmonares y su funcionamiento cambian marcadamente con la duración del ARDS, el estado más tardío se describe como una enfermedad pulmonar restrictiva, con lesiones sobreañadidas

semejantes al enfisema (bullas distribuidas preferentemente en las regiones dependientes del pulmón). La presencia de neumotórax afecta de forma directa la supervivencia y parece estar relacionada con los cambios pulmonares estructurales que ocurren en los estadios tardíos del ARDS.

1998: El autor obtiene un estimado cuantitativo del peso tisular de los pulmones en regiones normales, pobremente insufladas y no insufladas. El aumento de PEEP, causa aclaramiento progresivo de las densidades radiológicas e incrementa la masa de tejido normalmente insuflada (reclutamiento anatómico), mientras reduce el Q_s/Q_t (venous admixture).

Las densidades tomográficas y la eficiencia del intercambio de oxígeno, están correlacionadas, el principal efecto del aumento de la PEEP, es reclutar unidades alveolares perfundidas previamente colapsadas.

1998: Realiza estudios tomográficos en 43 pacientes ventilados en posición prona:

- a. Sujetos normales (n=17): en sujetos normales la posición prona no altera la complacencia del sistema respiratorio $C_{rs,st}$ y aumenta la tensión arterial de oxígeno, este aumento resulta paralelo al incremento de la capacidad residual funcional (CRF).
- b. Sujetos obesos (n=10): la CRF y la complacencia pulmonar (CL_{st}) se incrementan en la posición prona, mientras que la complacencia de la pared torácica ($C_{cw,st}$) decrece y la complacencia del sistema respiratorio ($C_{rs,st}$) permanece sin variaciones sustanciales. En este grupo de pacientes, el aumento de la CRF y (CL_{st}) fue siempre paralelo a un incremento en la presión arterial de oxígeno PaO_2 .
- c. Pacientes con insuficiencia respiratoria aguda (n=16): no se encontraron diferencias posicionales de la capacidad residual funcional (CRF). Ni en la $C_{rs,st}$ o CL_{st} a pesar de una reducción significativa en $C_{cw,st}$. En este grupo la ventilación prona produjo un aumento significativo en la PaO_2 estando el aumento de la oxigenación inducido por la posición prona relacionado con los valores basales de $C_{cw, st}$ de acuerdo a la siguiente relación:

$$P_aO_2 = -32.4 + 0.24 \times C_{CW,ST}$$

1998: Establece diferencias entre la elastancia de los ARDS de etiología pulmonar ARDS_p y los de etiología extrapulmonar ARDS_{exp}. Y concluye que las diferencias observadas en los mecanismos respiratorios y el uso de PEEP, resultan consistentes con la prevalencia de consolidación en el ARDS_p opuesta a la prevalencia de edema y colapso alveolar en ARDS_{exp}.

1999: Demuestran que la ventilación con suspiro resulta más efectiva en el ARDS de causa extrapulmonar, y concluye que la ventilación protectora utilizando solamente PEEP, no proporciona un reclutamiento pulmonar total y una máxima oxigenación, la aplicación de suspiro durante la estrategia protectora puede aumentar el reclutamiento y la oxigenación. Después de una hora de interrupción del suspiro todas las variables fisiológicas regresan a sus valores originales.

La TC ha jugado un importante papel en el mejor conocimiento de la fisiopatología del ARDS, y en la determinación de las relaciones morfológicas y funcionales de las diferentes maniobras comúnmente utilizadas en el manejo terapéutico de este síndrome.

Durante la fase temprana del ARDS, los pulmones se caracterizan por una alteración homogénea de la permeabilidad vascular. Por tanto, se produce una distribución uniforme del edema en todas las regiones del pulmón sin influencias gravitacionales (pulmón homogéneo). El aumento de peso del pulmón, debido al incremento del edema, causa el colapso regional del mismo a lo largo del eje vertical, secundario a la transmisión de las fuerzas hidrostáticas (atelectasia compresiva), es en este momento evolutivo del ARDS cuando las densidades tomográficas aparecen principalmente en las regiones dependientes del pulmón (pulmón dishomogéneo).

Durante la inspiración, las unidades alveolares se reabren, y si el nivel aplicado de PEEP es adecuado, las mismas permanecen abiertas durante la siguiente espiración. El nivel seleccionado de PEEP se considera óptimo, cuando el mismo resulta igual o ligeramente superior a las fuerzas hidrostáticas que comprimen las unidades alveolares.

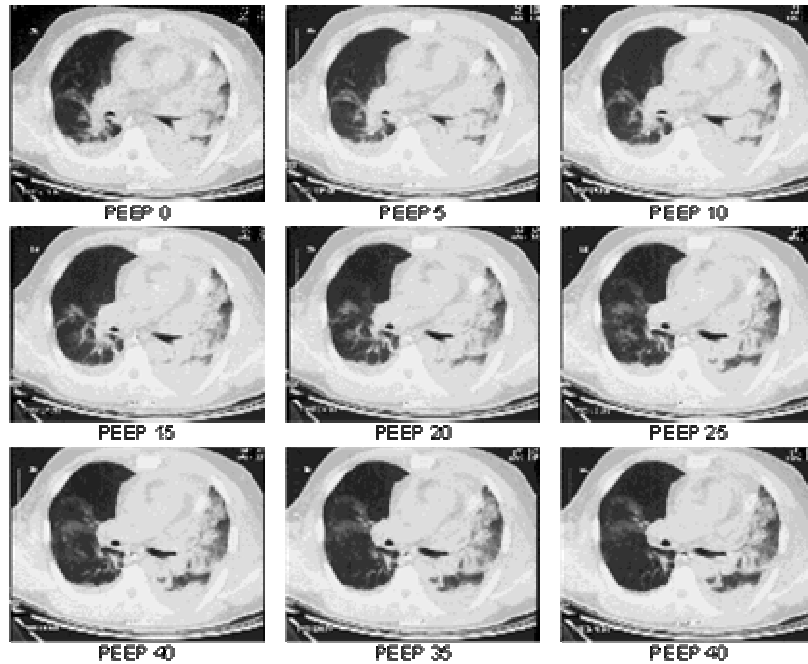
La posición prona es otra maniobra que permite la reapertura de las regiones del pulmón previamente colapsadas y de forma contraria, comprime las regiones previamente aireadas, revirtiendo la distribución de las fuerzas gravitacionales.

Durante la fase tardía del ARDS, debido a la reducción del edema, existen menos atelectasias por compresión y los pulmones experimentan cambios estructurales, semejantes a los encontrados en los procesos restrictivos, este estadio se asocia con retención de CO₂, y el desarrollo de lesiones semejantes al enfisema.



(Tomado de Medscape Internal Medicine Home page).

Figura # 9: TAC de un paciente con ARDS ventilado en posición supina, obsérvese la mayor densidad de las regiones basales.



(Tomado de Medscape Internal Medicine Home page).

Figura # 9: TAC de tórax en paciente con mediastinitis y SDRA primario (pulmonar). Se aprecia la heterogeneidad de las lesiones y el mayor compromiso del pulmón izquierdo. Este sólo a niveles de presión superiores a 25 cm H₂O empieza distenderse. El pulmón derecho presenta un claro gradiente gravitacional y recluta a sólo 10 cm de H₂O. El paciente fue manejado con toracotomía y drenajes, manteniéndose 72 horas con ventilación diferencial con PEEP de 10 y 20 cm de H₂O en el pulmón derecho e izquierdo, respectivamente, su evolución fue favorable.

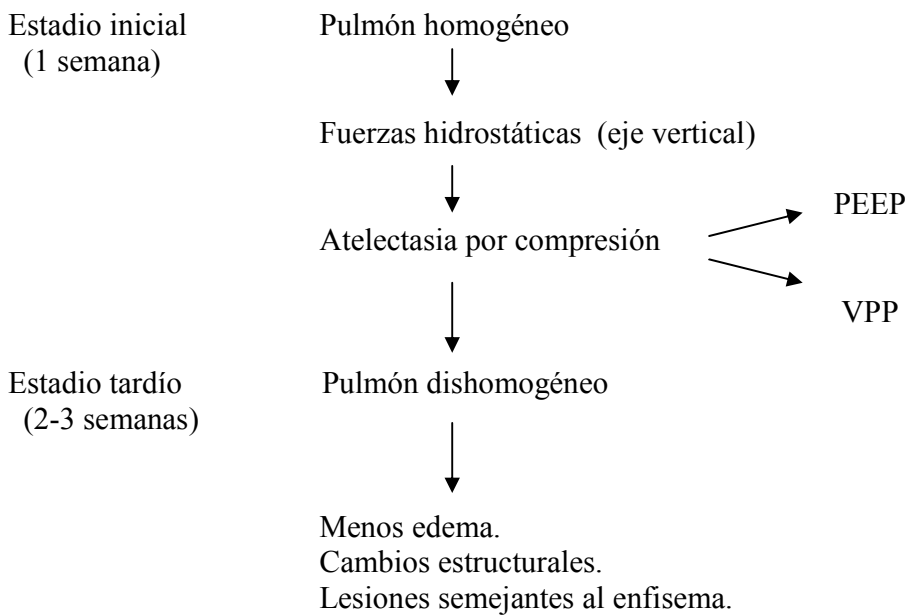


Figura # 10. Esquema de las alteraciones tomográficas en el ARDS, atendiendo a su estadio evolutivo. Se indica el momento más apropiado para la aplicación de PEEP y la ventilación prona.

Gattinoni y colaboradores han demostrado de forma convincente que la TC es un medio que permite no sólo avances en la esfera investigativa, es además, una herramienta útil para el mejor entendimiento de los cambios progresivos en la estrategia necesaria para ventilar a los pacientes con ARDS en los diferentes estadios de la enfermedad.

Los principales aportes científicos de los estudios de Gattinoni han servido para:

1. Demostrar la heterogeneidad tomográfica de densidades en el ARDS.
2. Determinar los cambios gravitacionales de las atelectasias y el edema pulmonar, originados por el aumento y transmisión de las presiones hidrostática a lo largo del eje vertical.
3. Establecer los cambios estructurales y funcionales del pulmón con relación a la etiología del ARDS (causa pulmonar o extrapulmonar) y el estadio evolutivo de la enfermedad.
4. Demostrar que los niveles adecuados de PEEP, producen reclutamiento anatómico.
5. Investigar los cambios de las densidades tomográficas y el reclutamiento anatómico durante la ventilación en posición prona.

Conclusiones:

1. Desde sus primeras aplicaciones, la ventilación mecánica se asoció con gran número de eventos negativos que aumentaban la morbimortalidad de los pacientes. Originalmente se pensó que este efecto negativo se relacionaba únicamente con la toxicidad del oxígeno y el aumento de las presiones en las vías respiratorias.
2. El daño inducido por la ventilación ha sido ampliamente investigado y actualmente se considera un síndrome clínico donde además del volu y barotrauma (fenómenos puramente mecánicos), se asocia un daño histológico por mediadores, indistinguible de la respuesta inflamatoria sistémica SRIS, mecanismo que relaciona el síndrome con la falla multisistémica.
3. El conjunto de estrategias y acciones encaminados a disminuir el daño inducido por la ventilación se conoce como Ventilación Protectora.
4. Los estudios fisiopatológicos y tomográficos, han permitido demostrar una gran heterogeneidad dentro del síndrome de ARDS. Las mismas se establecen fundamentalmente sobre la base de su etiología (pulmonar o extrapulmonar) y el estadio evolutivo.
5. La experiencia científica acumulada no sólo ha hecho posible el diagnóstico del daño inducido por la ventilación, sino que ha subrayado la necesidad de particularizar cada una de las estrategias terapéuticas dentro del contexto de la Ventilación Protectora (VP).

Abreviaturas utilizadas en el texto:

1. EELV: End-expiratory lung volume.
2. Cst,rs: Complacencia sistema respiratoria total.
3. Cst,L: Complacencia pulmonar.
4. Cst,w: Complacencia de la caja toraco-abdominal.
5. Ccw,st: Complacencia de la pared torácica.

6. Est_{rs}: Elastancia del sistema respiratorio total.
7. Est_w: Elastancia de la pared torácica.
8. Est_L: Elastancia del pulmón.
9. PPV: Prone Position Ventilation.
10. HPC: Hipercapnia.
11. VP: Ventilación Protectora.
12. PS: Presión Soporte.
13. IPPB: Intermittent Positive Pressure Breathing.
14. CPAP: Continuous Positive Airway Pressure.
15. PAV: Proportional Assist Ventilation.

BIBLIOGRAFIA:

1. Ashbaugh DG. *Lancet*. 1967; 146: 319-323.
2. Rappaport SH. *Crit Care Med*. 1994; 22: 22-32.
3. Robert E. Hillberg, Douglas C. Johnson: *Current Concepts: 1997, Noninvasive ventilation*. *New Eng J. Med*. 337: 1746-1752.
4. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, Simonneau G, Benito S et al. *Noninvasive ventilation for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. *N Eng J Med* 1995;333:817-822.
5. Dreyfuss, D; G. Basset; P.S. Soler; and G. Saumon:. *Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats*. *Rev. Respir. Dis* 1985; 132: 311-315.
6. Dreyfuss; D; P. Soler; G. Basset and G. Saumon:. *High inflation pressure pulmonary edema: respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end expiratory pressure*. *Am. Rev. Respir DIS*. 1988; 137:1159-1164.
7. Dreyfuss D, Saumon G:. *What is the mechanism of pulmonary edema during high volume ventilation?*. *Am Rev Respir Dis* 1991 May;143(5 Pt 1):1198-200. Dreyfuss D, Saumon G.. *Barotrauma is volutrauma, but which volume is the one responsible?*. *Intensive Care Med*. 1992, 18: 139-141.
8. Dreyfuss D, Saumon G: *Role of tidal volume, FRC, and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation*. *Am Rev Respir Dis* 1993 Nov;148(5):1194-203.
9. Dreyfuss D, Soler P, Saumon G: *Mechanical ventilation-induced pulmonary edema. Interaction with previous lung alterations*. *Am J Respir Crit Care Med* 1995. May;151(5):1568-75.
10. VII. Dreyfuss D, Saumon G: *Deleterious effects of mechanical ventilation on the lower lung*. *Rev Mal Respir* 1995;12(6):551-7.

11. Dreyfuss D, Saumon G: Experimental changes in the alveolo-capillary barrier induced by artificial ventilation. *Schweiz Med Wochenschr* 1997 Jun 14;127(24):1023-9.
12. Dreyfuss D, Saumon G: From ventilator-induced lung injury to multiple organ dysfunction?. *Intensive Care Med* 1998 Feb;24(2):102-4.
13. Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L: The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2. Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies and issues related to recovery and remodeling. *Intensive Care Med* 1998 Apr;24(4):378-98.
14. Rynolda EOR. Effect of alterations in mechanical ventilator settings on pulmonary gas exchange in hialine membrane disease. *Arch Dis Child* 46:152-159, 1971.
15. Fuelihan SF, Wilson RS, Pontoppidan H. Effect of mechanical ventilation with end-expiratory pause on blood gas exchange. *Anesth Analg* 55: 122-130, 1976.
16. Shanholtz y Brower. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994; 149:1354-1358.
17. The Acute Respiratory Syndrome Network. Ventilation wiht Lower Volumes as Compared with Traditional Tida Volumes for Acute Liung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Eng J Med* 2000;342:1301-8.
18. Hickling K G, Joyce C: Permissive hypercapnia in ARDS and its effect on tissue oxygenation *Acta Anaesthesiol Scand* 1995: 39 Supplementum 107,201-208.
19. Hickling K G,Henderson S J, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1990:16:372-377.
20. Hickling K G,Henderson S J, Walsh J el al. Low mortality using low voumen pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in ARDS: a prospective study. *Crit Care Med* 1994: 22: 1568-1578.
21. Nomura F, Aoki M, Forbess J M, Mayer J E. (1994). Effects of hypercarbic reperfusion on recovery of myocardial funtion after cardioplegic in neonatal lambs. *Circulation* 90:321-327.
22. Shibata Kshibata K et al. hypercapnic acidosis may attenuate acute lung injury by inhibition of endogenous xanthine oxidase. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 1578-1584.
23. Vannucci R C, Towfighi J, Heitjan D F, brucklacher R M (1995). Carbon dioxide protecs the perinatal brain from hypoxic-isquemic damage: an experimental study in the immature rat. *Ediatrics* 95: 868-874.
24. Gattinoni L, Bombino M, Pelosi P, Lissoni A, Pesenti A, Fumagalli R, Tagliabue M. Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 1994 Jun 8;271(22):1772-9.

25. Gattinoni L, D'Andrea L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, Fumagalli R. Regional effects and mechanism of positive end-expiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 1993 Apr 28;269(16):2122-7.
26. Pelosi P, D'Andrea L, Vitale G, Pesenti A, Gattinoni L. Vertical gradient of regional lung inflation in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 Jan;149(1):8-13.
27. Gattinoni L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, D'Andrea L, Mascheroni D. Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1991 Jan;74(1):15-23.
28. Torresin A, Gattinoni L, Pesenti A, Baglioni S, Brambilla R, Eulisse G, Natri G. Quantitative analysis of the lung CT in normal subjects and in patients with noncardiac pulmonary edema. *Radiol Med (Torino)* 1989 Dec;78(6):626-31.
29. Gattinoni L, Pesenti A, Bombino M, Baglioni S, Rivolta M, Rossi F, Rossi G, Fumagalli R, Marcolin R, Mascheroni D, et al. Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1988 Dec;69(6):824-32.
30. Pelosi P, Cadringer P, Bottino N, Panigada M, Carrieri F, Riva E, Lissoni A, Gattinoni L. Sigh in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 Mar;159(3):872-80.
31. Vesconi S, Rossi GP, Pesenti A, Fumagalli R, Gattinoni L. Pulmonary microthrombosis in severe adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1988 Feb;16(2):111-3.
32. Vesconi S, Rossi GP, Pesenti A, Fumagalli R, Gattinoni L. Pulmonary microthrombosis in severe adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1988 Feb;16(2):111-3.
33. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis* 1987 Sep;136(3):730-6.
34. Gattinoni L, Mascheroni D, Basilico E, Foti G, Pesenti A, Avalli L. Volume/pressure curve of total respiratory system in paralysed patients: artefacts and correction factors. *Intensive Care Med* 1987;13(1):19-25.
35. Gattinoni L, Mascheroni D, Torresin A, Marcolin R, Fumagalli R, Vesconi S, Rossi GP, Rossi F, Baglioni S, Bassi F, et al. Morphological response to positive end expiratory pressure in acute respiratory failure. Computerized tomography study. *Intensive Care Med* 1986;12(3):137-42.
36. Gattinoni L, Pesenti A, Caspani ML, Pelizzola A, Mascheroni D, Marcolin R, Iapichino G, Langer M, Agostoni A, Kolobow T, et al. The role of total static lung compliance in the management of severe ARDS unresponsive to conventional treatment. *Intensive Care Med* 1984;10(3):121-6.