

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

TESI DOCTORAL

EFFECTES FISIOLÒGICS DEL DECÚBIT PRON I DE LA
INHALACIÓ D'ÒXID NÍTRIC EN MALALTS AMB LA
SÍNDROME DEL DESTRET RESPIRATORI AGUT

Tesi presentada per Gemma Rialp i Cervera per optar al grau de
Doctora en Medicina.

Barcelona, Setembre de 2001

Dr. Jordi Mancebo i Cortés, Professor Associat de Medicina de
la Universitat Autònoma de Barcelona,

CERTIFICO: Que la tesi presentada per na Gemma Rialp i
Cervera titulada: “*Efectes fisiològics del decúbit pron i de
la inhalació d’òxid nítric en malalts amb la síndrome del
destret respiratori agut*” ha estat realitzada sota la meua
direcció, i que reuneix les condicions per a ser presentada
per optar al grau de Doctor en Medicina.

I perquè consti, signo el present certificat.

Dr. Jordi Mancebo i Cortés

Barcelona, Setembre de 2001.

A la meva família, pares i germans,
al Joan Maria,
i a el nostre petit fill/a

AGRAÏMENTS

A les Infermeres del Servei de Medicina Intensiva de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau pel seu ajut a peu de llit en la realització d'aquest estudi, en especial a *Mireia Subirana*.

Al Dr. *Antoni Betbesé* i Dr. *Manuel Pérez*, per ser uns companys de residència formidables i per la seva disponibilitat en tot moment.

Al Dr. *Jordi Mancebo*, per ser un investigador incansable, per l'estímul que d'ell he rebut, i per tot el que m'ha ensenyat.

Al Dr. *Àlvar Net* i als Adjunts del Servei de Medicina Intensiva de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, per ajudar-me a forjar com a metge intensivista: Dr. *Lluís Marruecos*, Dra. *Bet Quintana*, Dr. *Antoni Roglan*, Dr. *Joan Maria Segura*, i Dra. *Imma Valverdú*.

A l'Ignasi Gich per assessorar-me en matèria d'estadística en la realització d'aquesta tesi.

Als meus companys de feina del Servei de Medicina Intensiva del Complex Hospitalari de Mallorca, pel recolzament que m'han donat, especialment per la realització d'aquesta tesi: Dr. *Antonio García*, Dr. *Pedro Ibáñez*, Dra. *Caterina Rubert* i Dr. *Llorenç Socías*.

Als meus amics, en especial la Lola, pel seu constant bon humor i alè en els moments difícils.

ÍNDEX

ÍNDIX

<i>Índex de taules</i>	8
<i>Índex de figures</i>	9
<i>Abreviatures</i>	10
1) INTRODUCCIÓ	12
a) SDRA	13
i) <i>Definició</i>	13
ii) <i>Epidemiologia</i>	17
iii) <i>Fisiopatologia</i>	18
iv) <i>Anatomia patològica de la SDRA</i>	23
v) <i>Característiques de la SDRA segons les corbes</i> <i>pressió-volum i la tomografia computada helicoidal</i>	26
vi) <i>Manifestacions clíniques i factors de risc</i>	36
vii) <i>Mortalitat i pronòstic de la SDRA</i>	39
b) Tractament de la SDRA	42
i) <i>Tractament de suport</i>	42
ii) <i>Tractament específic</i>	44
(1) <i>Ventilació mecànica</i>	45
(2) <i>Altres tractaments</i>	54
c) Tractament amb òxid nítric inhalat	60
i) <i>Efectes fisiològics</i>	60
ii) <i>Tractament de la SDRA</i>	62
iii) <i>Toxicitat de l'NOi</i>	66
iv) <i>Efectes adversos de l'òxid nítric inhalat</i>	69
v) <i>Administració de l'òxid nítric</i>	70
vi) <i>Monitoratge</i>	71
vii) <i>Ajustament de la dosi d'òxid nítric inhalat</i>	72
d) Tractament de la SDRA amb decúbit pron	74
i) <i>Fisiopatologia. Estudis experimentals i clínics</i>	74
(1) <i>Redistribució del flux sanguini pulmonar</i>	74
(2) <i>Redistribució de la ventilació</i>	76
(3) <i>Canvis en les relacions V/Q regionals</i>	78
(4) <i>Canvis regionals de la motilitat diafragmàtica</i>	79
(5) <i>Canvis en les característiques mecàniques</i> <i>del sistema respiratori</i>	80
(6) <i>Influència del tamany i pes del cor sobre el pulmó</i>	83
(7) <i>Protecció pulmonar</i>	84
ii) <i>Ús clínic del decúbit pron en la SDRA</i>	85
(1) <i>Percentatge de resposta</i>	86
(2) <i>Rapidesa de resposta</i>	87
(3) <i>Tipus de resposta</i>	87
(4) <i>Repetició de la maniobra de decúbit pron al llarg de la SDRA</i>	88
(5) <i>Predictors de resposta</i>	89
(6) <i>Efectes adversos</i>	90
(7) <i>Contraindicacions del decúbit pron</i>	91

(8) Aplicació del decúbit pron	91
iii) Tractament combinat amb decúbit pron i òxid nítric	93
2) HIPÒTESI I OBJECTIUS	95
a) Hipòtesi	97
b) Objectius	98
3) PACIENTS I MÈTODE	99
a) Elecció dels pacients	100
b) Protocol	101
c) Realització de les corbes pressió-volum	102
d) Càlcul el volum reclutat	104
e) Recollida de dades	106
f) Estudi estadístic	107
4) RESULTATS	108
a) Estudi dels efectes a curt termini del tractament combinat iNO i decúbit pron	109
i) Característiques generals	109
ii) Intercanvi de gasos i hemodinàmica	113
iii) Resposta al tractament combinat segons l'etiologia de la SDRA	116
iv) Canvis individuals en la PaO ₂ induïts pel decúbit pron i la inhalació d'NO	120
b) Canvis induïts pel decúbit pron en la mecànica respiratòria	121
5) DISCUSSIÓ	130
a) Característiques clíniques dels pacients	131
b) Crítica del mètode	132
c) Factors que podrien influenciar la resposta del decúbit pron en l'oxigenació	135
d) Efectes combinats del decúbit pron i de la inhalació d'NO	138
e) Efectes del decúbit pron sobre la mecànica respiratòria	144
f) SDRA pulmonar vs extrapulmonar	147
6) CONCLUSIÓ	151
7) BIBLIOGRAFIA	154

ÍNDIX DE TAULES

Taula 1: Mediadors en la SDRA.....	19
Taula 2: Característiques principals observades en la SDRA segons la distribució de les densitats pulmonars	33
Taula 3: Efectes de la PEEP en la SDRA	48
Taula 4: Estudis randomitzats amb modalitat protectora pulmonar	53
Taula 5: Principals estudis publicats sobre el tractament combinat amb NOi i DP en la SDRA	94
Taula 6: Etiologia de la SDRA i característiques basals de la mostra	110
Taula 7: Característiques clíniques i evolució	111
Taula 8: Dades clíniques, microbiològiques i histològiques dels pacients	112
Taula 9: Intercanvi de gasos i hemodinàmica en les quatre situacions	114
Taula 10: Característiques generals segons l'etiologia de la SDRA	117
Taula 11: Dades gasomètriques i hemodinàmiques segons l'etiologia de la SDRA	118
Taula 12: Percentatge de resposta a la iNO i al decúbit pron segons l'etiologia	121
Taula 13: Dades gasomètriques i hemodinàmiques	123
Taula 14: Canvis individuals en la PaO ₂ i Vrec en DS i DP	126

ÍNDEX DE FIGURES

Figura 1: Distribució de les pressions pleurals regionals en DS i DP	77
Figura 2: Protocol per l'aplicació del decúbit pron	92
Figura 3: Càlcul de l'increment de CRF (CRF)	105
Figura 4: Càlcul del volum reclutat	105
Figura 5: Increment de PaO ₂ /FiO ₂ entre les diferents situacions	115
Figura 6: Diferència de Qs/Qt entre les diferents situacions	115
Figura 7: PaO ₂ /FiO ₂ en les diferents situacions segons l'etiologia	119
Figura 8: Canvis individuals de PaO ₂ /FiO ₂ entre les diferents situacions	119
Figura 9: Volum reclutat per la PEEP en DS i DP	124
Figura 10: Volum reclutat en cada pacient en DS i DP	125
Figura 11: Correlació entre el canvi de PaO ₂ /FiO ₂ i el canvi de Vrec entre DS i DP	125
Figura 12: Csr,est amb ZEEP en DS i DP	127
Figura 13: Csr,est amb PEEP en DS i DP	127
Figura 14: Corba PV amb ZEEP en DS i DP	128
Figura 15: Corba PV amb PEEP en DS i DP	128
Figura 16: Corba PV en DS amb ZEEP i amb PEEP	129
Figura 17: Corba PV en DP amb ZEEP i amb PEEP.....	129

ABREVIATURES

ALI	<i>acute lung injury</i> , lesió pulmonar aguda (LPA)
Corba PV	corba pressió volum del sistema respiratori
CPAP	(<i>continuous positive airway pressure</i>), pressió positiva contínua a la via aèria
CRF	capacitat residual funcional
Csr	compliança del sistema respiratori
Csr,est	compliança estàtica del sistema respiratori
Csr,qst	compliança quasiestàtica del sistema respiratori
CRF	canvi de CRF induït per l'aplicació de PEEP
DP	decúbit pron
DPA	dany pulmonar agut.
DP+NO	(o DPNO) decúbit pron amb inhalació d'òxid nítric
DS	decúbit supí
DS+NO	(o DSNO) decúbit supí amb inhalació d'òxid nítric
iNO	inhalació d'NO
IRVP	índex de resistències vasculars perifèriques
IRVS	índex de resistències vasculars sistèmiques
LIP	(<i>lower inflexion point</i>), punt d'inflexió inferior en la corba pressió-volum del sistema respiratori
LPA	lesió pulmonar aguda, <i>ALI</i>
NO	òxid nítric
NOi	NO inhalat

$P_{(A-a)O_2}$	diferència alvèolo-arterial d'oxigen
PCP	pressió capil·lar pulmonar
PEEP	(<i>positive end-expiratory pressure</i>), pressió positiva al final de l'expiració
$P_{plateau}$	pressió <i>plateau</i> , pressió de vies aèries mesurada després d'una pausa teleinspiratòria de 3-5 segons
ppm	parts per milió
ppb	parts per bilió
Q_s/Q_t	<i>shunt</i> intrapulmonar
RVP	resistències vasculars pulmonars
RVS	resistències vasculars sistèmiques
SAPS	<i>simplified acute physiological score</i>
SDRA	síndrome del destret respiratori agut
TC	tomografia computada
UIP	(<i>upper inflexion point</i>), punt d'inflexió superior de la corba pressió-volum del sistema respiratori
V_{rec}	volum alveolar reclutat
V_T	volum circulat
ZEEP	(<i>zero end-expiratory pressure</i>), PEEP de zero

INTRODUCCIÓ

1) INTRODUCCIÓ

a) *SÍNDROME DEL DESTRET RESPIRATORI AGUT (SDRA)*

i) *Definició*

La síndrome del destret respiratori agut (SDRA) és un trastorn que es caracteritza per una insuficiència respiratòria aguda hipoxèmica deguda a un edema pulmonar de tipus no hidrostàtic causat per l'augment de permeabilitat de la barrera alveolocapil·lar secundària a un dany pulmonar agut (DPA).

La SDRA és una complicació greu que apareix com a conseqüència d'una agressió alveolar directa (SDRA pulmonar o primari) o indirecta (SDRA extrapulmonar o secundari) a través del llit capil·lar pulmonar. El DPA s'instaura de seguida, una vegada produïda la lesió inicial causant de la resposta inflamatòria (sovint en 90 min). Més de la meitat dels casos comencen dintre de les primeres 24 hores des de l'agressió inicial. En el cas d'una agressió sistèmica el pulmó adquireix una enorme importància ja que rep tot el cabal cardíac i les alteracions en la seva funció es reflecteixen ràpidament a la clínica. La probabilitat de desenvolupar una SDRA varia segons la causa desencadenant, des d'un 13 % en els casos de sobredosi farmacològica a un 43 % en la sèpsia.

El primer cop que va descriure's aquesta síndrome va ser en 1967 quan Ashbaugh et al ¹ descriuen en dotze pacients un quadre clínic de presentació aguda caracteritzat per hipoxèmia refractària a les mesures terapèutiques convencionals i que cursa amb cianosi i infiltrats pulmonars bilaterals, sense evidència d'insuficiència cardíaca, acompanyada de taquipnea i disminució de la compliança pulmonar. Aquesta síndrome recordava la síndrome del destret respiratori dels

nadons (malaltia de la membrana hialina) i per això va ser anomenada *síndrome del destret respiratori de l'adult* ². Els estudis necròpsics descrits per Ashbaugh mostraven atelèctasis, congestió vascular, hemorràgia intersticial i intraalveolar, edema, i la presència de membranes hialines i fibrosi. No va ser fins 1994 quan es va publicar la primera Conferència de Consens Americana-Europea sobre la SDRA ³ en la que va unificar-se els criteris diagnòstics de la síndrome i es va establir un pronòstic. També va modificar-se el nom a *síndrome del destret respiratori agut* (SDRA) ja que va considerar-se que no només els pacients adults eren substrat d'aquesta patologia i en canvi sempre es presentava de forma aguda. Donat que el compromís pulmonar de la malaltia cursa amb un empitjorament progressiu de la gasometria i de les anomalies en la radiografia de tòrax va acceptar-se el terme *lesió pulmonar aguda* (LPA), també anomenada *acute lung injury* (ALI), i es va reservar el terme SDRA pels casos més greus. Segons es va decidir en la Conferència de Consens publicada en 1994, es diagnostica la SDRA quan es compleixen els següents criteris:

- (1) *Presentació aguda*. Les malalties pulmonars cròniques com la fibrosi pulmonar intersticial, sarcoïdosi, i altres patologies que complirien tècnicament els criteris de SDRA, són excloses de la definició degut al seu caràcter de tipus crònic.
- (2) *Obtenció d'un quocient entre PaO₂ i FiO₂ (PaO₂/FiO₂) ≤ 200 mm Hg, independentment dels valors de PEEP aplicada.*
- (3) *Presència d'infiltrats alveolars bilaterals en la radiografia de tòrax, i*

(4) *Presentació d'una pressió enclavada pulmonar ≤ 18 mm Hg, o haver descartat clínicament la presència d'insuficiència cardíaca.*

La lesió pulmonar aguda (LPA) es diferencia de la SDRA per una menor gravetat en la hipoxèmia i es defineix amb els mateixos criteris que la SDRA però amb una $PaO_2/FiO_2 < 300$ mm Hg.

L'índex de gravetat de la SDRA utilitzat més universalment ha estat el *Lung Injury Score* (LIS) proposat per Murray en 1988⁴ on s'efectua la següent puntuació:

Valors		
Puntuació segons radiografia de tòrax:		
Sense consolidació alveolar		0
Consolidació alveolar limitada a 1 quadrant		1
Consolidació alveolar limitada a 2 quadrants		2
Consolidació alveolar limitada a 3 quadrants		3
Consolidació alveolar als 4 quadrants		4
Puntuació segons hipoxèmia		
PaO ₂ /FiO ₂	300 mm Hg	0
PaO ₂ /FiO ₂	225 – 299	1
PaO ₂ /FiO ₂	175 – 224	2
PaO ₂ /FiO ₂	100 – 174	3
PaO ₂ /FiO ₂	< 100	4
Puntuació segons PEEP (si ventilació mecànica)		
PEEP	5 cm H ₂ O	0
PEEP	6 – 8	1
PEEP	9 – 11	2
PEEP	12 – 14	3
PEEP	15	4
Compliança del sist. respiratori (si es disposa)		
Compliança	80 mL/cm H ₂ O	0
Compliança	60-79	1
Compliança	40-59	2
Compliança	20-39	3
Compliança	19	4

El valor final s'obté dividint la suma de tots els valors pel número de components avaluats. Així:

	<u>Puntuació</u>
Sense lesió pulmonar	0
Lesió pulmonar lleu/moderada	0,1-2,5
Lesió pulmonar greu	> 2,5

ii) Epidemiologia

La incidència de la LPA és de 17,9 casos / 100.000 habitants /any mentre que la incidència de la SDRA es situa entre 1-13,5 casos / 100.000 habitants / any segons diferents publicacions ^{5 6 7}.

Entre els pacients sota ventilació mecànica a una unitat de cures intensives, la SDRA n'és la causa en un 16-18 % dels casos ^{8 7 9}, representant el 31 % dels pacients ventilats amb hipoxèmia.

La SDRA predomina en homes (3:2) sense diferències en la mortalitat entre sexes. La SDRA de tipus pulmonar és més freqüent que la extrapulmonar (78 % vs 22 %) ⁷. Dintre de la SDRA pulmonar destaca per freqüència la pneumònia (més d'un 40 % dels casos) i la broncoaspiració, mentre que entre les causes de la SDRA extrapulmonar destaca la sèpsia (origen abdominal o origen desconegut), el traumatisme no toràcic i el xoc ^{8 7 10}.

iii) Fisiopatologia

La SDRA és una conseqüència de l'expressió excessiva i sense regulació de les respostes inflamatòries generals i habituals a la infecció, l'agressió o ambdues. La lesió afecta l'epiteli alveolar i l'endoteli capil·lar pulmonar. Els esdeveniments travessen tres etapes: *iniciació*, en la que el factor desencadenant activa la cascada inflamatòria; *amplificació*, en la que es recluten i activen les cèl·lules efectores; i *lesió*, en la que els esdeveniments s'expressen als teixits. La resposta inflamatòria es compon d'alteracions cel·lulars i d'alteracions humorals. A la resposta cel·lular s'involucra neutròfils, macròfags, monòcits i limfòcits, que presenten alteracions en les propietats d'adhesió, quimiotaxi, quimiocinètica i activació. Les cèl·lules activades produeixen una sèrie de mediadors inflamatoris com són els oxidants, les proteases, les quinines, els factors de creixement, els neuropèptids, els activadors de la cascada del complement, la coagulació i la fibrinòlisi. Tots aquests factors estan considerats com a responsables del dany cel·lular i dels defectes en l'equilibri del surfactant. Els neutròfils s'acumulen en el pulmó en fases precoces de la SDRA. Els leucotriens i la interleuquina-8 estan implicats en l'influx i l'activació dels neutròfils. El pèptid-leucotriè incrementa la permeabilitat vascular contribuint a l'edema. El leucotriè B₄ produeix un reclutament massiu de neutròfils que contribuiran a la resposta inflamatòria. El pèptid-leucotriè i el leucotriè B₄ es troben en altes concentracions en el rentat broncoalveolar dels pacients amb SDRA i s'ha suggerit llur acció sobre les alteracions de la permeabilitat capil·lar associades amb l'edema pulmonar. Aquests agents quimiotàctics són produïts per neutròfils i macròfags causant l'amplificació de la citotoxicitat mediada pels leucòcits. Hi ha dades que

donen suport a la hipòtesi que els leucotriens estan implicats en la patofisiologia de la SDRA ja que s'ha descrit efectes beneficiosos amb antagonistes de leucotriens en models animals de SDRA ^{11 12}. En la següent taula queden reflectits diferents mediadors de la SDRA i la seva funció.

Taula 1: Mediadors en la SDRA (adaptada de ¹³)

Mediadors	Comentaris
<i>Mediadors cel·lulars</i>	
Neutròfils	Alliberació de proteases i metabòlits que reaccionen amb l'oxigen, expressió de molècules d'adhesió; concentracions elevades correlacionades amb la gravetat del dany pulmonar
Macròfags	Productors de citoquines; la seva elevació en el BAL s'associa amb la resolució del dany pulmonar
Plaquetes	No són predictors específics de desenvolupament de SDRA; la trombocitopènia s'observa en el 50 % dels pacients amb dany pulmonar
Endoteli	Mediadors de l'adhesió cel·lular, que és el pas inicial en la migració leucocitària; alliberació de substàncies que alteren la permeabilitat de la barrera endotelial
Epiteli	Responsables de la síntesi, secreció i recaptació de surfactant (cèl·lules alveolars tipus II), modula la funció dels limfòcits i dels macròfags, allibera mediadors
<i>Mediadors humorals</i>	
Citoquines: TNF- α i IL-1	Estimulen la producció d'altres citoquines, tenen efectes proinflamatoris potents; no són específics per la SDRA
IL-8	Factor quimiotàctic dels neutròfils; els nivells en el BAL es correlacionen amb la concentració de neutròfils
IL-6	Pirògen, estimula les fases inicials en el fetge; els nivells plasmàtics es correlacionen amb la supervivència en la sèpsia; nivells elevats en el BAL de pacients amb SDRA però no és cap predictor
IL-10	Inhibeix la producció de citoquines; concentracions baixes en el BAL afavoreixen al producció de citoquines

Factor Inhibidor dels macròfags (MIF)	Paper indeterminat en la SDRA; concentracions en el BAL elevades en pacients amb SDRA prolongat
Complement	Facilita la fagocitosi, la quimiotaxi, augmenta la permeabilitat vascular; funció citotòxica; els nivells plasmàtics no són predictius de SDRA
Fct. activador plaquetes	Estimula la quimiotaxi i l'activació de neutròfils i macròfags
Metabolits de l'àcid araquidònic	Els derivats de la ciclooxigenasa i la lipooxigenasa biològicament actius causen hipoxèmia i hipertensió pulmonar; augmenten la permeabilitat vascular
Endotoxina	El lipopolissacàrid serveix com a desencadenant de l'estímul, causa alliberació de TNF, IL-1, IL-6, IL-8, i factor activador de les plaquetes, activa la cascada del complement
<i>Molècules d'adhesió</i>	Involucrades en les interaccions entre el neutròfil i l'endoteli, ajuda a l'adhesió, localització i regulació de la migració leucocitària
Selectines:	
L-selectina	S'expressa en limfòcits i polimorfonuclears
E-selectina	S'expressa en les cèl·lules endotelials, s'activa per citoquines
P-selectina	Emmagatzemada en les cèl·lules endotelials i plaquetes, estimula la trombina, la histamina i el peròxid d'hidrogen
Integrines dels leucòcits:	Família de les integrines -2
CD11a/CD18	Expressat en tots els leucòcits
CD11b/CD18	S'expressa en neutròfils
CDc/CD18	
<i>Molècula d'adhesió intercel·lular-1 (ICAM-1)</i>	S'expressa en les cèl·lules endotelials

En la SDRA es produeix un augment de la permeabilitat capil·lar per les proteïnes que determina la manca d'oposició al gradient hidrostàtic. És per això que àdhuc elevacions discretes de la pressió capil·lar augmenten de forma considerable l'edema intersticial i alveolar. Aquest efecte additiu de la permeabilitat i els factors hidrostàtics es produeix de forma heterogènia en el pulmó però es fa més palès, per

raons gravitacionals, en les zones declivis com s'ha observat en estudis amb TC toràcica ¹⁴. L'augment entre la relació del teixit pulmonar i el gas situat en les zones afectades determina que les pressions de tancament alveolar excedeixin les pressions transpulmonars locals i es produeixi el tancament i col·lapse alveolar. La tendència al col·lapse s'aguditza per la disminució en la síntesi de substància tensioactiva (surfactant), degut a l'agressió dels pneumòcits tipus II i a altres anomalies en la composició i metabolisme de la resta de substàncies tensioactives dipositades. Aquestes zones atelectàsiques del pulmó contribueixen a una reducció de la distensibilitat del pulmó en el seu conjunt, però les zones del pulmó respectades tenen propietats mecàniques i d'intercanvi gasós normals. Gran part de la ventilació i de l'intercanvi gasós es desplaça cap aquestes zones pulmonars intactes. És el que s'anomena *baby lung*, és a dir, la funció respiratòria adulta queda substituïda pel que equivaldria a dos pulmons de nadó ¹⁵. En el curs de la SDRA, es produeix una disminució progressiva de la compliança pulmonar sobretot com a conseqüència de la disminució del volum pulmonar. Donada la poca distensibilitat pulmonar, els músculs respiratoris han de generar altes pressions inspiratòries, amb el que el treball respiratori es troba augmentat. Aquesta càrrega mecànica afegida associada a la dispnea intensa i a la hipoxèmia expliquen que sovint aquests malalts necessitin intubació i ventilació mecànica.

Les resistències de les vies respiratòries en la SDRA augmenten perquè el volum minut ha de circular per un número inferior de vies respiratòries ventilades ja que es produeix un col·lapse alveolar (degut a atelèctasis regionals o a ocupació dels alvèols

per infiltrat inflamatori, sang o edema) i un col·lapse de les vies respiratòries petites (degut a infiltrat intersticial i obstrucció bronquial).

Les resistències vasculars pulmonars en la SDRA es troben elevades per causes funcionals i estructurals. Inicialment augmenten com a conseqüència d'una vasoconstricció hipòxica induïda per mediadors de la inflamació presents de forma local. Posteriorment les resistències vasculars augmenten per compressió mecànica dels vasos degut a l'augment de pressió que genera l'interstici per cúmul d'aigua extravascular, per obstrucció vascular secundària a agregacions endotelials, plaquetars i leucocitàries ¹⁶, per fibrosi intersticial i per hipertròfia de la capa mitja de les artèries pulmonars. La hipertensió pulmonar pot tenir conseqüències nefastes en la funció ventricular dreta. L'augment de les resistències vasculars ocasiona amb el curs de la malaltia un augment de l'espai mort per ventilació d'àrees no perfoses, i que en fases avançades es tradueix en un augment de la PaCO₂.

El principal factor causant de la hipoxèmia en la SDRA és la presència d'àrees pulmonars no ventilades (pels motius que hem exposat prèviament) però sí perfoses, produint-se un desequilibri en la relació ventilació i perfusió (V/Q) igualant el quocient a zero, és a dir, un curtcircuit dreta-esquerra o *shunt* intrapulmonar. També coexisteixen, encara que en menys magnitud, àrees amb una relació V/Q baixa (àrees perfoses però insuficientment ventilades) que també contribueixen a la hipoxèmia. A més, hi ha present en la SDRA una atenuació de la vasoconstricció hipòxica que contribueix a la persistència de perfusió d'àrees no ventilades. Aquestes alteracions ocasionen una hipoxèmia refractària a fraccions d'oxigen inspirat (FiO₂) elevades.

iv) Anatomia patològica de la SDRA^{17 18 19 20}

El quadre morfològic del pulmó amb SDRA ha estat definit amb el nom de dany alveolar difús (DAD). El DAD és un terme descriptiu de la seqüència anatomopatològica que segueix una lesió pulmonar aguda greu causada per diferents insults.

L'aparença histològica del DAD canvia en funció de l'interval de temps entre la instauració dels símptomes i el moment de la biòpsia. Així, les alteracions anatomopatològiques de la SDRA cursaran en tres fases: *fase exsudativa* (edema i hemorràgia), *fase proliferativa* (organització i reparació), i *fase fibròtica* (fibrosi avançada). Els canvis del DAD no són necessàriament progressius, el procés destructiu pot remetre i evolucionar cap a recuperació total des de qualsevol de les fases. Les lesions es corresponen més amb aquestes fases que amb la causa subjacent del dany pulmonar, ja que el pulmó només respon de forma limitada als diferents tipus d'agressió. Des d'un punt de vista macroscòpic, el pulmó augmenta de pes (1000 g o més) i sofreix edema, a més de mostrar regions amb hemorràgia, atelèctasi i consolidació.

(1) *Fase exsudativa* aguda:

Es produeix dintre els set primers dies després del dany pulmonar, apareixen membranes hialines composades per fibrina i altres proteïnes de la matriu dels conductes alveolars i espais respiratoris, així com hemorràgia intraalveolar. La lesió de les cèl·lules epitelials es caracteritza per una àmplia necrosi dels pneumòcits de tipus I i una membrana basal alterada que facilita el pas lliure de líquids i

macromolècules als espais alveolars. El dany endotelial es tradueix en un edema cel·lular i un eixamplament de les unions intercel·lulars. Dintre dels vasos sanguinis s'observa tromboembòlies així com a trombus *in situ* i agregats de neutròfils..

(2) *Fase proliferativa:*

Al cap d'una setmana, l'exsudat alveolar i intersticial s'organitza. Les cèl·lules cúbiques de tipus II proliferen ja a partir del tercer dia. L'epiteli escamós es regenera cobrint la membrana basal alterada. Els fibroblasts i els miofibroblasts comencen a penetrar a la membrana hialina i sintetitzen col·lagen. Es produeix un fenomen de fibrosi, que és el mecanisme més important en la remodelació de la SDRA. La fibrosi no serà aparent fins al desè dia.

(3) A les 3-4 setmanes apareixen les lesions típiques de la *fase fibròtica:*

Els petits espais quístics s'eixamplen fins produir els quists i alteracions en forma de patró intersticial en les regions declivis del pulmó. Els espais i els conductes alveolars sofreixen una fibrosi, mentre que els bronquis perifèrics es dilaten. Les petites artèries musculars, les venes i els limfàtics pulmonars mostren una proliferació fibrocel·lular de la capa íntima. A més, es produeix un ampli remodelat del llit capil·lar pulmonar i una transformació muscular dels vasos sanguinis dels àcins. En pacients sota ventilació mecànica que arriben a la tercera-quarta setmana d'evolució de la SDRA, el pulmó està completament remodelat per teixit cel·lular col·lagen.

Molt sovint, i des d'un punt de vista histològic, el DAD i la pneumònia són difícils de diferenciar, particularment si ens trobem en les fases exsudativa o proliferativa inicials ¹⁷. Els cúmuls de neutròfils localitzats en els bronquíols

terminals i al voltant dels alvèols poden trobar-se en les dues entitats. Els trets diferencials més rellevants en els estadis inicials del DAD són les anomalies de les parets capil·lars alveolars i dels pneumòcits, amb engruiximent del septe alveolar i acumulació de restes cel·lulars dintre l'alvèol, que precedeix a la formació de la membrana hialina. Aquestes troballes són diferents de les trobades en la pneumònia on no hi ha destrucció de les estructures pulmonars però sí dilatació capil·lar i acumulació d'exsudat fibrinós. La fase proliferativa del DAD és un procés de regeneració amb fibrosi, mentre que en la pneumònia es troba una lesió intraalveolar que retornarà a la morfologia anatòmica normal després de la fagocitosi.

El diagnòstic clínic d'infecció pulmonar en pacients amb SDRA és difícil ja que els infiltrats pulmonars, la febre i la leucocitosi són presents freqüentment quan no hi ha infecció, i en canvi, es pot trobar pneumònia en l'estudi necròptic sense que clínicament n'hagi hagut sospita. Donat que clínicament es fa difícil de detectar infecció pulmonar, caldrà recórrer a cultius pulmonars que augmentin la sensibilitat i especificitat del diagnòstic de pneumònia (fibrobroncoscòpia amb catèter telescopat protegit i rentat broncoalveolar) ²¹. Un dels problemes amb el que ens trobarem seran els possibles resultats falsos negatius degut a l'antibioteràpia d'ampli espectre que acostumen a rebre aquests pacients. Després de 5 i 15 dies de ventilació mecànica per SDRA, la incidència de pneumònia associada a la ventilació mecànica oscil·la entre el 36 % i el 60 % ^{22 23} però la seva presència no comporta un augment en la mortalitat ²².

v) Característiques de la SDRA segons les corbes pressió-volum^{24 25} i la tomografia computada helicoidal

La realització de les corbes pressió-volum del sistema respiratori en la insuficiència respiratòria aguda en pacients intubats és un mètode utilitzat per definir les propietats mecàniques estàtiques del sistema respiratori i el seu monitoratge i per determinar els paràmetres ventilatoris a escollir. Per la seva realització cal sedar i relaxar els pacients. Actualment hi ha diverses tècniques descrites i validades com són la tècnica de la *superxeringa*²⁶ (és la primera tècnica descrita i és tècnicament més complicada i no permet la realització de corbes amb PEEP), la tècnica d'*oclusions múltiples a flux constant*²⁷ (més simple de realització que la darrera i sí permet la realització de les corbes amb PEEP), i la tècnica de *baix flux continu* proposada recentment per Servillo et al²⁸ (que suposa encara més agilitat i rapidesa en la seva realització a peu de llit).

En la representació gràfica de les corbes PV el volum es mostra en l'eix d'ordenades i la pressió estàtica del sistema respiratori en l'eix d'abscisses, de manera que el volum a valors de pressió de zero és el volum de repòs del sistema respiratori i ve determinat per l'oposició de les forces elàstiques dels pulmons i la paret toràcica. En condicions normals, aquest volum correspon al final d'una espiració passiva i prolongada i s'anomena *capacitat residual funcional* (CRF). Amb els pacients intubats i amb ventilació mecànica, el volum al final de l'espiració pot no coincidir amb la CRF degut als paràmetres ventilatoris emprats o per la pròpia patologia pulmonar que comporti hiperinsuflació dinàmica de manera que aquest

volum s'anomena *volum pulmonar al final de l'expiració (end-expiratory lung volume, EELV)*.

La corba PV és típicament de morfologia sigmoïdal, amb un punt d'inflexió inferior (LIP) i un punt d'inflexió superior (UIP). Per sobre la CRF, en l'interval de volum on es produeix el volum circulant, la pendent de la corba esdevé gairebé lineal. La tangent de la corba en aquest nivell correspon a la compliança del sistema respiratori (C_{sr}), i la seva inversa, l'elastància ($E_{sr} = 1 / C_{sr}$). La compliança s'expressa en unitats de volum dividit per unitats de pressió (i. e. mL/ cm H₂O) i reflecteix l'elasticitat del sistema respiratori. En cas de pulmons rígids (i. e. pulmó en la SDRA) el valor de compliança del sistema respiratori pot assolir valors de 20 mL/ cm H₂O o inferiors, i en la representació gràfica s'observa una corba molt aplanada (grans canvis de pressió per petits canvis de volum).

Donat que la forma de la corba no és lineal, la posició de la corba on es mesura la compliança a la corda ($V_T / P_{plateau} - PEEP_T$) pot induir errors substancials en la seva mesura. És per això que la representació de la corba PV dona més informació que el càlcul numèric de la compliança. En pacients amb SDRA s'ha descrit diferents característiques mecàniques en funció de la fase de la SDRA, així Matamis et al ²⁹ descriuen la presència d'un punt d'inflexió inferior en la corba PV amb compliança gairebé normal en fases precoces, mentre que en fases tardanes, la compliança disminueix de forma significativa i desapareix el punt d'inflexió inicial.

Les corbes PV són clínicament demostratives per mostrar com els paràmetres ventilatoris utilitzats afecten el sistema respiratori i han demostrat ser útils en la

estimació del valor de PEEP i dels volums circulants a aplicar en la SDRA ^{30 31 15 32}

^{33 34 35 36 37 38 39}

En el moment actual, un dels millors sistemes per conèixer la distribució de les lesions pulmonars en la SDRA és la tomografia computada helicoidal pulmonar. Els primers estudis amb TC pulmonar en pacients amb SDRA van ser realitzats per l'equip de Gattinoni a finals dels anys 80 ^{40 15 14 41} i aquest va ser l'inici de tot un seguit d'estudis tomogràfics realitzats en aquests pacients fins a l'actualitat ^{42 43 44 38}

^{45 46 47 48 49}

Els estudis de Gattinoni van revelar per primera vegada que la reducció del volum pulmonar airejat (condensacions i atelèctasis) s'observa preferentment en les àrees dependents (o declivis) del pulmó, és a dir, en les regions dorsals quan el pacient està en decúbit supí, i en les regions ventrals quan el pacient està en decúbit pron. En la majoria de pacients, la proporció gas/teixit disminueix segons un eix ànteroposterior en decúbit supí. Aquest gradient va explicar-se inicialment per un col·lapse bronquiolar superior en les zones declivis degut a l'excés de pes del parènquima pulmonar subjacent ¹⁴. Donat que les tomografies de primera generació eren molt lentes, només es feia un número limitat de talls per estudi (i cada un dels talls era d'un centímetre de gruix) i per tant, només una petita part del pulmó podia ser avaluada. Amb el pas del temps, els escàners han sofert un canvi tecnològic important fins arribar als escàners helicoidals que permeten una adquisició espiral de tot el pulmó en un temps molt reduït i una valoració molt més exacta del tipus i distribució d'afectació pulmonar.

(1) *Dimensions pulmonars*

Al comparar les dimensions pulmonars entre voluntaris sans i pacients amb la SDRA, s'ha observat una reducció de fins un 15 % en les dimensions de l'eix cèfalocaudal en els pacients amb la SDRA ⁴⁴, mentre que no hi ha diferències en les dimensions dels eixos ànteroposterior i transversal pulmonars ^{14 44 45}.

(2) *Volums pulmonars*

En voluntaris sans, la capacitat residual funcional (CRF) mitja és aproximadament 2100 mL, i es reparteix entre lòbuls superiors (1200 mL) i lòbuls inferiors (900 mL). El volum pulmonar total (que compren pulmó airejat i pulmó no airejat) es veu reduït entre un 17-27 % en els pacients amb SDRA sobretot a expenses dels lòbuls inferiors ^{44 45 50}. Quan es compara els canvis en la CRF respecte a voluntaris sans, la reducció global és del 58 % ⁴⁵, sent aquesta reducció sobretot a expenses dels lòbuls inferiors on arriba a ser de 84 % (- 756 mL) mentre que en els lòbuls superiors la reducció és del 38 % (- 440 mL).

(3) *Distribució regional dels infiltrats pulmonars en decúbit supí*

En decúbit supí, els pacients amb SDRA presenten infiltrats pulmonars de predomini en les regions basals i posteriors ^{42 14 44}. Aquest augment de densitats mostra un gradient ànteroposterior i cèfalocaudal, amb una situació preferent de les àrees no airejades en la zona juxtadiafràgmàtica ⁴⁵. Els factors que contribueixen a aquesta distribució dorsal de densitats en decúbit supí són: la posició declivi dels lòbuls

inferiors en relació a un augment del pes pulmonar degut a la pròpia SDRA^{50 51}, la predominància anatòmica de la vascularització pulmonar en els lòbuls inferiors, l'augment de la pressió abdominal per cirurgia abdominal ò en relació a dany pulmonar agut, el desplaçament cefàlic de la cúpula diafragmàtica en relació a l'anestèsia o paràlisi^{52 53}, i els efectes compressius del cor^{54 48}.

(4) *Característiques dels infiltrats pulmonars*⁴⁵

Segons el tipus d'atenuació en la tomografia pulmonar en la SDRA, es defineix:

- *Consolidació*: Augment homogeni de les atenuacions del parènquima pulmonar que borra els marges dels vasos i les parets de les vies aèries. Pot haver broncograma aeri.
- *Opacitats en vidre esmerilat*: Augment d'atenuacions pulmonars en les que es preserva els marges dels vasos i de les parets de les vies aèries. També pot haver broncograma aeri.

Segons la distribució d'aquestes atenuacions, es defineix tres patrons:

- *Patró lobar*: distribució lobar o segmentària de les atenuacions i on es visualitza la cissura major o el septe interlobular.
- *Patró difús*: les atenuacions pulmonars es distribueixen de forma difusa.
- *Patró clapejat*: s'observa àrees amb atenuacions lobars o segmentàries en algunes parts del pulmó que coexisteixen amb atenuacions en les que no pot visualitzar-se límits anatòmics.

Les àrees pulmonars no airejades es defineixen com atelèctasis. S'ha definit dos tipus d'atelèctasis:

- les *atelectasis per compressió*, on es produeix una pèrdua d'aireació sense un excés de teixit pulmonar, i
- les *atelectasis per inflamació*, on la pèrdua d'aireació s'acompanya d'un excés de teixit pulmonar. Aquest darrer tipus d'atelectasi s'ha observat a aproximadament dos terços dels pacients amb SDRA ⁴⁵.

Aquestes diferenciacions en la distribució dels infiltrats i en el tipus d'atelectasi tindran repercussions terapèutiques que s'exposaran més endavant.

(5) Efectes de la PEEP analitzats amb tomografia computada helicoidal toràcica

L'estudi dels efectes de la PEEP amb tomografia computada helicoidal permet diferenciar el reclutament alveolar de la sobredistensió de forma regional basant-se amb la quantificació de les densitats pulmonars. El reclutament d'un territori pulmonar col·lapsat és possible si la pressió transpulmonar aplicada és superior a la pressió d'obertura crítica. A la vegada que es produeix un fenomen de reclutament amb l'aplicació de PEEP, donada l'afectació heterogènia del parènquima pulmonar, un 54 % dels pacients amb SDRA que presenten reclutament presenten també fenòmens de sobredistensió alveolar d'àrees prèviament ben ventilades ⁴⁷. La sobredistensió pulmonar amb l'aplicació de PEEP s'observa gairebé de forma exclusiva en els lòbuls superiors. El reclutament alveolar exercit per una PEEP de 10 cm H₂O en pacients amb SDRA predomina en les àrees no-dependents i cefàliques

del pulmó (àrees amb volum de repòs superior), mentre que, fins i tot, pot produir-se un fenomen de desreclutament en les àrees més dependents com a conseqüència de la compressió local per sobredistensió dels lòbuls superiors ⁴⁴.

Els efectes de la PEEP són diferents segons la distribució de les lesions pulmonars: els pacients SDRA amb patró difús presenten reclutament alveolar sense gairebé sobredistensió, mentre que els pacients amb patró lobar presenten reclutament alveolar discret amb sobredistensió d'àrees prèviament ventilades. Segons han demostrat Vieira et al ³⁸ el reclutament induït per la PEEP depèn de la presència o absència d'un punt d'inflexió inferior en la corba P/V realitzada amb PEEP 0 cm H₂O, de manera que els pacients que presenten un punt d'inflexió inferior presenten més tendència a reclutar alvèols amb nivells de PEEP creixents, i en canvi, els pacients sense punt d'inflexió inferior presenten més tendència a la sobredistensió amb nivells de PEEP creixent. Vieira et al ³⁸ van observar també que els pacients amb punt d'inflexió inferior eren pacients amb SDRA amb distribució de densitats amb patró de tipus difús en la seva majoria mentre que els pacients sense punt d'inflexió inferior eren pacients amb SDRA amb distribució de densitats de tipus lobar. En aquest estudi no va poder-se demostrar cap correlació entre el tipus de distribució de les densitats per tomografia pulmonar i l'etiologia de la SDRA. De totes maneres, un 88 % de pacients amb distribució de densitats amb patró de tipus difús presenten una SDRA de causa pulmonar, així com un 79 % de pacients amb patró de tipus clapejat, mentre que només un 54 % de pacients amb patró lobar presenten SDRA de tipus pulmonar. En la **Taula 2** pot observar-se les

característiques principals dels diferents patrons de distribució de densitats observades per Rouby et al en els estudis tomogràfics.

Taula 2: Característiques principals observades en la SDRA segons els patrons de distribució de les densitats pulmonars:

	Patró lobar	Patró difús	Patró clapejat
SDRA pulmonar	54 %	88 %	79 %
Supervivència	58 %	25 %	59 %
PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	110 ± 39	76 ± 12	82 ± 30
Compliança sr (mL/cm H ₂ O)	64 ± 16	47 ± 12	56 ± 18
Pflex (cm H ₂ O)	5 ± 2	9 ± 2	7 ± 2
Reclutament alveolar	+	+++	++
Sobredistensió alveolar	+++	+	++

Pflex: pressió corresponent al punt d'inflexió inferior en la corba PV del sistema respiratori en ZEEP i supí.

Els efectes de la PEEP, segons aquests autors, es veuen més influenciats per la distribució de les atenuacions pulmonars per TC que per la causa de la SDRA, a diferència del que defensen altres autors ⁵⁵.

A més de la distribució regional de la pèrdua d'aireació, el tipus d'atelèctasis dels lòbuls inferiors és també un factor determinant en els efectes de la PEEP ^{47 44}. El reclutament alveolar és més pronunciat en els lòbuls inferiors amb atelèctasis per inflamació que en els lòbuls amb atelèctasis per compressió (61 ± 67 mL vs 10 ± 53 mL, p<0,0001) ⁴⁷.

Segons aquests autors, en les atelèctasis per compressió, la pèrdua d'aireació no va acompanyada d'un augment de teixit pulmonar produint-se una important pèrdua de volum al final de l'inspiració, i una PEEP de 10 cm H₂O resulta insuficient per reclutar alvèols. Per reclutar aquests alvèols es requereix una pressió d'obertura superior a 30 cm H₂O. En canvi, quan la pèrdua d'aire s'acompanya d'un excés de teixit (atelèctasis per inflamació), el volum al final de l'inspiració està força preservat i valors moderats de PEEP són capaços de reclutar el pulmó col·lapsat. En aquest cas, el col·lapse dels bronquíols de les zones dependents depèn bàsicament del gradient de pressió ànteroposterior en relació a l'augment del pes pulmonar. Donat que el diàmetre ànteroposterior del tòrax és menor de 15 cm en la majoria de pacients, no és sorprenent que valors baixos de PEEP siguin capaços de reobrir aquests bronquíols per la reversió de les forces gravitacionals.

En resum, els efectes de la PEEP es veuen més afectats per la morfologia del pulmó que per la causa desencadenant de la SDRA ⁴⁷:

- L'aplicació de PEEP és poc efectiva en pacients amb SDRA de tipus lobar en l'estudi tomogràfic i sovint s'acompanya de sobredistensió d'àrees prèviament ventilades, particularment quan hi ha una reducció del volum pulmonar al final de l'inspiració (atelèctasis per compressió). En aquest grup de pacients, estratègies com el decúbit pron són atractives.
- Al contrari, pacients amb distribució difusa dels infiltrats pulmonars mostren un reclutament alveolar important amb aplicació de PEEP sense associar-se a sobredistensió i s'aconsella augmentar les pressions de la via aèria a valors per

sobre del punt d'inflexió inferior de la corba pressió-volum a fi de ventilar en la porció lineal de la corba.

(6) Efectes de la PEEP analitzats amb corbes PV i segons l'etiologia de la SDRA

Gattinoni et al comparen les característiques de mecànica pulmonar mitjançant corbes de pressió-volum entre 12 pacients amb SDRA de tipus pulmonar (o primari) i 9 pacients amb SDRA de tipus extrapulmonar (o secundari) ⁵⁵. Els pacients amb SDRA pulmonar presenten una compliança pulmonar més baixa i una compliança de la paret toràcica més alta que els pacients amb SDRA extrapulmonar. El reclutament alveolar induït per una PEEP de 15 cm H₂O és només present en el grup de pacients amb SDRA de tipus extrapulmonar ($0,293 \pm 0,241$ mL en SDRA extrapulmonar vs $-0,031 \pm 0,092$ mL en SDRA pulmonar, $p < 0,01$) i seria el grup de pacients que més es beneficiaria de l'aplicació de PEEP. Els autors expliquen aquestes diferències argumentant fenòmens consolidatius en els pulmons dels pacients amb SDRA pulmonar i d'edema intersticial i col·lapse en els pulmons dels pacients amb SDRA extrapulmonar.

Resultats contradictoris van obtenir el grup de Jonson et al ³³ en el que els pacients estudiats presentaven SDRA de causa pulmonar i sí s'observava reclutament alveolar mesurat amb corbes pressió-volum. Els treballs de Puybasset et al ⁴⁷ tampoc varen trobar diferències en el reclutament dels pacients segons la causa de la SDRA tal com hem mencionat prèviament, tot i que el càlcul del volum reclutat es va

realitzar mitjançant la tomografia computada i això podria explicar les diferències entre els dos estudis.

vi) *Manifestacions clíniques⁵⁶ i factors de risc*

La clínica de la SDRA pot ser variable i dependrà de la causa que ha desencadenat la SDRA. En el moment de produir-se l'agressió inicial i durant unes hores després, el pacient pot no mostrar símptomes ni signes respiratoris. El signe més precoç és l'augment de la freqüència respiratòria, seguit poc després de la dispnea. En el període inicial, la determinació de gasos en sang mostra una disminució de la PaO₂ i pot mostrar una disminució en la PaCO₂.

L'exploració física pot ser poc rellevant però pot posar de manifest discrets estertors inspiratoris fins. Radiològicament, els camps pulmonars poden ser clars o mostrar només mínims infiltrats intersticials focals. A mesura que avança la malaltia, el pacient pot esdevenir cianòtic, amb dispnea i taquipnea creixents. Els estertors poden augmentar i a més auscultar-se un buf tubari. La radiografia mostra extensos infiltrats intersticials i alveolars de caràcter bilateral i difús. En aquest moment la hipoxèmia no pot corregir-se augmentant la fracció inspirada d'oxigen i sovint s'ha d'iniciar ventilació mecànica.

Hi ha diverses complicacions que poden esdevenir en la SDRA, entre elles destaquem la toxicitat pulmonar deguda a fraccions inspirades d'oxigen superiors a 0,5 durant un temps prolongat, la presència de barotraumatisme, la pneumònia nosocomial associada a ventilació mecànica, la lesió pulmonar associada a la

ventilació mecànica, la fibrosi pulmonar, la hipertensió pulmonar irreversible i el fracàs multiorgànic. Les tres últimes afegeixen un mal pronòstic a la malaltia.

Segons el factor de risc desencadenant de la SDRA, aquesta pot classificar-se en dos grans grups, la SDRA de causa pulmonar (per agressió directa sobre el pulmó, o SDRA primària) i la SDRA de causa extrapulmonar (per agressió indirecta, a través de la circulació sanguínia, o SDRA secundària). Aquesta distinció té implicacions terapèutiques i pronòstiques que s'exposaran en aquest estudi. Els principals factors de risc coneguts són els descrits a continuació:

(1) Associats a una lesió pulmonar directa:

- Broncoaspiració de material gàstric.
- Pneumònia: virus (citomegalovirus, influença,...), bacteris (legionel·la, pneumococ, tuberculosi,...), *Pneumocystis carinii*, ...
- Quasi-ofegament.
- Inhalació tòxica: fums, oxigen a altes concentracions, substàncies químiques corrosives com amoni (NH₄), diòxid de nitrogen (NO₂), fosgen (COCl₂), diòxid de sofre (SO₂), ozó (O₃) i derivats del clor, entre d'altres.
- Pneumonitis post-irradiació.
- Contusió pulmonar.
- Hemorràgia pulmonar difusa.

(2) *Associats a una lesió pulmonar indirecta:*

- Sèpsia, associada o no a hipotensió o a evidència d'infecció extrapulmonar.
- Xoc de qualsevol etiologia.
- Politraumatisme no toràcic.
- Hipertensió endocranial.
- Politransfusió d'hemoderivats.
- Fenòmens embòlics: embolisme de líquid amniòtic, greixós, aire, trombus.
- By pass cardiopulmonar: edema pulmonar per reperfusió.
- Sobredosi o administració de diferents drogues o tòxics: etilenglicol, hidroclortiacida, lidocaïna, narcòtics, fenitoïna, nitrofurantoïna, paraldehid, arabinòsid de citosina, etclorvinol, paraquat, protamina, salicilats, oli tòxic, heroïna, metadona, morfina, colxicina, radiocontrast, entre d'altres.
- Alteracions inflamatòries o neoplàsiques: Pancreatitis aguda greu, isquèmia intestinal, leucèmia granulocítica, púrpura trombòtica trombocitopènica, malaltia de Goodpasture, lupus eritematós disseminat, coagulació vascular disseminada.
- Eclàmpsia
- Grans cremades.

vii) Mortalitat i pronòstic de la SDRA

Malgrat els més de trenta anys que han transcorregut des de la primera definició de la SDRA, aquesta patologia encara s'associa actualment a una mortalitat que es manté en xifres al voltant del 50 % (10-90 %) ^{57 58 59 60 8 45}. Darrerament, s'ha observat una millora en l'evolució dels pacients amb SDRA ^{61 62 63} que ha estat atribuït a diversos factors, incloent-hi una millora en la organització de les unitats de cures intensives, un millor maneig de la ventilació mecànica, un monitoratge més sofisticat, un millor suport alimentari i antibiòtic.

La causa de mort en els pacients amb SDRA no és, en la majoria de casos, la insuficiència respiratòria ⁶⁴. La sèpsia justifica la major part de les morts prematures, mentre que el fracàs multiorgànic és la causa més freqüent de mortalitat en fases tardanes. En el treball de Montgomery et al ⁶⁵ es mostra que la insuficiència respiratòria irreversible com a causa de mort explica només un 16 % de totes les morts per SDRA, sent la sèpsia incontrolada la causa més freqüent. Cal mencionar, però, que aquest estudi és de caràcter retrospectiu i compta només amb 47 pacients amb SDRA i cap d'ells presenta pneumònia com factor de risc. Dades similars són les publicades per Ferring et al ⁶⁶. En contraposició amb aquests treballs, Suchyta et al ⁶⁷ atribueixen el 40 % de la mortalitat observada a la insuficiència respiratòria refractària. Aquest estudi és de tipus prospectiu i compta amb 215 pacients amb SDRA, 45 d'ells amb pneumònia com a factor de risc. Probablement, les diferències en les proporcions dels factors de risc de SDRA entre els estudis expliquen les diferències.

No ha pogut demostrar-se una relació entre la gravetat en l'oxigenació mesurada com la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ a l'ingrés i la mortalitat en la SDRA ^{68 59 8 7}. Doyle et al ⁵⁹ van observar que la mortalitat dels pacients amb $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mm Hg al moment de l'inclusió era la mateixa que la dels pacients amb $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 150$ mm Hg (59 vs 56 %). A més, la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ és un paràmetre que pot presentar canvis significatius en poques hores de manera que pacients que a l'ingrés són classificats dins del grup SDRA poden ser reclassificats a les 24 hores dins el grup LPA com ha demostrat l'equip de Villar et al ⁶⁸ on va reclassificar-se a LPA un 76 % de pacients amb SDRA després de 24 hores d'ingrés. El fet que el valor de PEEP aplicada no es tingui en compte a l'hora de valorar la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ per classificar els pacients en SDRA o LPA explica aquestes variacions.

Com hem exposat anteriorment, la causa principal de mort descrita en la SDRA és la sèpsia (70 – 73 % dels casos) ^{8 65 60 58 59}. També s'associa amb mortalitat més elevada el fet de presentar una edat > 65 anys, ser un pacient amb òrgan trasplantat, infecció per VIH, cirrosi ⁵⁹, malignitat activa ^{60 69}, més dies de ventilació mecànica previs a l'inici de la SDRA, disfunció ventricular dreta ⁵⁷, tractament amb vasopressors ⁵⁸, i causa extrapulmonar de SDRA ^{58 7 63}.

Els índex de gravetat no són acurats per establir un pronòstic en la SDRA. Pel que fa als índex pulmonars, trobem treballs on el valor obtingut en el *Lung Injury Score* ⁴ sí s'associa amb mortalitat ⁸ i altres treballs on no s'ha confirmat aquesta relació ^{59 60 46 68}. El mateix passa amb altres índex de gravetat d'avaluació sistèmica com el SAPS II i l'APACHE II en el que trobem treballs on sí existeix correlació amb mortalitat ⁵⁷ i altres en els que no es troba correlació ⁶⁸. A més, s'ha vist també

que la puntuació obtinguda en els índex de gravetat de la SDRA no difereixen significativament quan es compara els pacients supervivents dels no supervivents⁵⁷⁶⁰⁴⁶ el que indica que la mortalitat depèn en gran mesura de l'evolució de la pròpia malaltia i de les malalties subjacents a més de la gravetat de la SDRA⁵⁷⁵⁸⁵⁹⁶⁰⁸ sent difícil de comparar grups de pacients amb SDRA entre els diferents estudis. El pronòstic de la SDRA depèn, doncs, en gran mesura de la comorbilitat, l'edat i de la causa desencadenant de la SDRA.

Entre els pacients supervivents a una SDRA, el pronòstic dels pacients amb funció pulmonar prèvia normal és força bo. Als 8 mesos, hi ha aproximadament un 69 % de pacients amb alteracions en la capacitat de difusió del CO, i un 31 %, un 13 % i un 6 % de pacients amb valors baixos de capacitat vital forçada, VEMS i volum residual, respectivament. Els gasos arterials es normalitzen casi completament en 6 mesos⁷⁰⁷¹. De tota manera, hi ha pacients que resten amb una fibrosi pulmonar residual que impedeix el restabliment complet.

b) TRACTAMENT DE LA SDRA

i) Tractament de suport

Segons la Conferència de Consens de 1998 ⁷² el tractament de suport en pacients amb SDRA ha d'incloure:

(1) Suport cardiovascular

Cal un monitoratge invasiu mentre sigui necessari en aquests pacients. El suport cardiovascular està dirigit a mantenir una estabilitat hemodinàmica. Els valors dels paràmetres cardiovasculars desitjables i la forma de com aconseguir-los no han pogut ser definits ja que s'estableixen relacions molt complexes entre el flux sanguini global i regional, l'oxigenació tissular i les necessitats metabòliques locals. L'augment del transport d'oxigen no ha demostrat millorar l'evolució en els pacients crítics.

Pel que fa al maneig de líquids i de drogues vasopresores en la SDRA hi ha treballs que recolzen la idea que la reducció de l'aigua pulmonar extravascular pot millorar el pronòstic dels pacients amb SDRA. En un treball de Mitchell et al ⁷³ es va randomitzar 101 pacients de manera que a 52 pacients es tractava la hipotensió amb vasopressors i la normotensió normovolèmica amb diürètics o vasodilatadors, i a 49 pacients la hipotensió es tractava amb aportament de líquids si la pressió capil·lar pulmonar era inferior a 18 mm Hg. Els pacients que van rebre tractament amb preferència per l'aportament hídric va presentar un balanç positiu superior, amb valors d'aigua extravascular pulmonar superior i, malgrat no presentar diferències en

la supervivència, van necessitar més dies de ventilació mecànica (28 dies vs 9 dies). S'aconsella mantenir la pressió pulmonar capil·lar el més baix possible per mantenir un adequat volum sanguini circulant, un bon cabal cardíac i un bon transport d'oxigen en pacients amb SDRA ⁷⁴.

En la SDRA es produeix un augment de les resistències vasculars pulmonars pels mecanismes explicats en l'apartat de fisiopatologia. Quan es produeix la resolució de la SDRA s'observa un descens de les pressions pulmonars, mentre que la hipertensió pulmonar progressiva s'associa a un mal pronòstic ¹⁰. A més, la hipertensió vascular pulmonar contribueix a l'edema intersticial pulmonar (si existeix augment de la permeabilitat vascular) i a disfunció ventricular dreta. La utilització de vasodilatadors per via endovenosa com el nitroprussiat, la nitroglicerina, prostaglandina E₁ (PGE₁) i prostaglandina I₂ (PGI₂ o prostaciclina) disminueixen la pressió vascular pulmonar i les resistències pulmonars, però poden provocar hipotensió en més del 15 % dels pacients. La vasodilatació pulmonar que produeixen no és selectiva d'àrees ventilades i pot augmentar el *shunt* intrapulmonar empitjorant la hipoxèmia. Actualment no s'utilitza vasodilatadors per via sistèmica en el tractament de la SDRA.

(2) *Control de les infeccions*

Cal tractar amb antibiòtics sistèmics de forma dirigida o empírica però es desaconsella la profilaxi antibiòtica en aquests pacients per via sistèmica. Cal fer cultius quan se sospiti infecció.

(3) *Suport nutricional*

Sempre és preferible la nutrició per via enteral. Els requeriments calòrics i la relació carbohidrats / lípids / proteïnes tampoc estan ben especificats pels pacients amb SDRA.

ii) Tractament específic

El tractament específic pulmonar està dirigit a millorar el dany pulmonar, millorar l'intercanvi gasós i disminuir la mortalitat. Diversos tractaments han demostrat una millora en l'oxigenació i/o una reducció en els dies de ventilació mecànica o en els marcadors de la inflamació a nivell pulmonar però, fins a l'actualitat, només la ventilació protectora pulmonar amb volums circulants baixos ha demostrat una reducció de la mortalitat en la SDRA.

Molts estudis han mostrat que la hipoxèmia en la fase precoç de la SDRA està relacionada fonamentalment amb el *shunt* intrapulmonar dreta-esquerra, i de forma menys important amb les relacions V/Q baixes i amb l'efecte del descens en la PvO₂. La vasoconstricció pulmonar hipòxica, que apareix a les àrees pulmonars poc o gens ventilades en presència d'una PvO₂ baixa, és un fenomen que tendeix a l'homogeneïtzació de les relacions V/Q per mantenir la PaO₂. Els estímuls de la vasoconstricció hipòxica són la P_AO₂ i la PvO₂. La correcció de la hipoxèmia arterial en les fases precoces de la SDRA se centra en la millora de les relacions V/Q. Podem intervenir millorant la ventilació alveolar mitjançant tècniques de reclutament (aplicació de PEEP, decúbit pron, maniobres de reclutament, etc...) o bé per manipulació del cabal sanguini pulmonar (vasodilatació de zones amb V/Q normal o

elevat, vasoconstricció de les zones no ventilades o amb relacions V/Q baixes), o l'associació dels dos mecanismes.

A continuació exposem un seguit de tractaments proposats en la SDRA en humans. El tractament amb òxid nítric inhalat i la ventilació en decúbit pron, donat que són l'objecte d'estudi d'aquest treball, es desenvoluparan en més extensió en apartats posteriors.

(1) Ventilació mecànica

La ventilació mecànica és una mesura terapèutica que salva vides en pacients amb SDRA però a qui també se li atribueix el risc d'augmentar la lesió pulmonar preexistent o àdhuc provocar una lesió pulmonar en pulmons prèviament sans ⁷⁵ com a conseqüència del sotmetiment del pulmó a pressions de vies aèries elevades o bé a fenòmens repetitius d'obertura i tancament de vies aèries petites. Les alteracions histològiques induïdes per la ventilació mecànica són similars a les alteracions produïdes per la pròpia SDRA i és el que s'anomena VILI (ventilator-induced lung injury) en models experimentals ⁷⁶ o VALI (ventilator-associated lung injury) en estudis clínics ⁷⁵.

(a) Ventilació no invasiva

Aquesta tècnica ha demostrat ser efectiva sobretot en pacients amb malaltia pulmonar obstructiva crònica o malalties neuromusculars atribuïnt-se una disminució de la morbiditat i la mortalitat. Els pacients que més se'n beneficien són els pacients

hipercàpnics mentre que en pacients amb insuficiència respiratòria hipoxèmica és més discutible. Les contraindicacions de la tècnica inclouen inestabilitat hemodinàmica, arítmies, impossibilitat d'expectoració, incapacitat per mantenir la via aèria permeable, risc de broncoaspiració, sagnat gastrointestinal o mal acoblament de la màscara. Entre les complicacions s'ha descrit necrosi cutània, distensió abdominal, broncoaspiració o conjuntivitis.

La indicació de la ventilació no invasiva en la insuficiència respiratòria aguda hipoxèmica en pacients no MPOC és un tema encara controvertit. En l'estudi d'Antonelli et al ⁷⁷ amb 64 pacients amb insuficiència respiratòria aguda (cap d'ells amb MPOC) que requereixen ventilació mecànica es randomitza el tractament amb ventilació no invasiva amb pressió suport o intubació orotraqueal i connexió a ventilació mecànica. La ventilació no invasiva no demostra ser més efectiva que la ventilació convencional en la millora de l'intercanvi de gasos ni en la mortalitat però s'associa a menys número de complicacions greus i a estada a UCI més curta. El treball de Wysocki et al ⁷⁸ inclou 41 pacients hipoxèmics sense MPOC i es randomitza l'ús de ventilació no invasiva enfront a teràpia convencional. No s'observa diferències en la necessitat d'intubació, la mortalitat i la durada de l'estada a UCI. Només els pacients que presenten hipercàpnia acompanyant presenten benefici amb la tècnica. En un estudi realitzat amb 123 pacients amb insuficiència respiratòria aguda hipoxèmica no hipercàpnica on es randomitza tractament convencional i CPAP amb màscara facial (sense suport de pressió inspiratori) ⁷⁹ no s'observa una reducció en la necessitat d'intubació orotraqueal ni canvis en la mortalitat ni en l'estada mitjana a UCI, i en canvi sí es detecta un número d'efectes

adversos superior amb l'ús de CPAP. Altres treballs observen un descens en el número d'intubacions en els pacients hipoxèmics per causes heterogènies ⁸⁰ però són estudis amb pocs malalts. En un estudi randomitzat i controlat amb 61 pacients amb insuficiència respiratòria (23 d'ells amb MPOC) ⁸¹ a qui s'aplica pressió suport amb modalitat no invasiva enfront a una teràpia convencional no demostra diferències en la mortalitat hospitalària entre els dos grups de pacients, però sí detecta una disminució en la necessitat d'intubació en el grup amb ventilació no invasiva (un cop exclosos els pacients amb MPOC), suggerint que la ventilació no invasiva amb pressió suport aplicada a pacients amb insuficiència respiratòria diferent a MPOC pot reduir el número d'intubacions traqueals. En altres estudis randomitzats amb pacients que han estat trasplantats o bé presenten neutropènia i a més presenten insuficiència respiratòria ^{82 83 84} també es descriu efectes beneficiosos amb l'aplicació de la ventilació no invasiva, amb disminució dels números d'intubacions i de la mortalitat a UCI, i escurçament de l'estada a UCI. Un aspecte important i poc estudiat que s'ha de valorar és l'evolució dels pacients que han rebut ventilació no invasiva i aquesta ha fracassat. En aquesta circumstància s'ha descrit un retardament en el temps de la intubació i un augment del número d'òrgans que presenten fracàs al llarg de l'ingrés ⁸⁵. La ventilació no invasiva amb pressió de suport inspiratori i PEEP és una tècnica que en grups seleccionats de malalts amb LPA o SDRA incipient pot ser útil.

(b) Ventilació invasiva: ajustament dels valors de PEEP i de volum circulant

L'aplicació de PEEP profilàctica de 8 cm H₂O a pacients amb ventilació mecànica amb risc de desenvolupar una SDRA no és clarament efectiva en la prevenció de la SDRA ⁸⁶.

En pacients amb la SDRA instaurada s'accepta l'ús de la PEEP de forma generalitzada malgrat que no es coneix realment la influència de la PEEP en l'evolució dels pacients en quant a la durada de la ventilació mecànica, les complicacions derivades del ventilador o la supervivència. La primera vegada que es menciona l'ús de la PEEP en pacients amb SDRA és en 1967 per Ashbaugh et al ¹. En la SDRA l'ús de PEEP s'associa a un augment en la PaO₂ que s'explica per diferents mecanismes com són l'augment del volum tele-espilatori, el reclutament d'alvèols no ventilats, la disminució de la perfusió dels alvèols no ventilats, la millora de les relacions V/Q i la disminució del *shunt* intrapulmonar. A més, la PEEP pot prevenir del dany pulmonar addicional evitant les grans excursions de volums durant la ventilació mecànica i el col·lapsament alveolar durant l'expiració. En la següent taula es mostra els efectes beneficiosos i adversos que poden esdevenir amb l'aplicació de PEEP en la SDRA.

Taula 3: Efectes de la PEEP en la SDRA

Efectes beneficiosos	Efectes adversos
Reclutament alveolar	Sobredistensió alveolar
Desreclutament vascular	Disminució del cabal cardíac
Disminució del <i>shunt</i> intrapulmonar	
Millora de la PaO ₂	
Protecció del dany associat a ventilació mecànica	

El nivell de PEEP adequat ha d'establir-se de forma individual per cada pacient i està en funció de l'equilibri entre el benefici i el perjudici que podem obtenir amb el seu ús. No hi ha unes directrius úniques per establir el valor de PEEP que s'ha d'aplicar. Així, hi ha diferents formes d'ajustar els valors de PEEP acceptades àmpliament segons els experts:

(i) Ajustament de la PEEP en funció de la corba pressió-volum

El valor de PEEP aconsellat equival a un valor de pressió per damunt del punt d'inflexió inferior de la corba P/V. D'aquesta manera el volum circulant s'iniciarà a pressions dintre de la porció lineal de la corba P/V i s'haurà de limitar de manera que la pressió *plateau* es trobi per sota del punt d'inflexió superior de la corba. Amb aquest valor de PEEP s'evita el col·lapse alveolar al final de l'expiració. Valors superiors de PEEP poden provocar distensió alveolar. Aquesta metodologia és vàlida però possiblement no és exacta ja que hi ha estudis que demostren que el punt d'inflexió inicial en la corba P/V del sistema respiratori no depèn únicament del reclutament alveolar sinó que es veu influenciat per la compliança de la paret toràctica. Així, en l'estudi de Mergoni et al ³⁴ 13 pacients amb LPA presenten un punt d'inflexió inferior en la corba P/V del sistema respiratori però 7 dels quals presenten el punt d'inflexió inferior en la corba P/V de la paret toràctica i no en la corba P/V pulmonar. Aquests pacients no van presentar un augment de la PaO₂ amb l'aplicació de PEEP. A més, s'ha observat un reclutament alveolar continu al llarg de la corba pressió-volum, independentment del punt d'inflexió inferior i superior de la corba ³⁵

³⁰. Efectivament, Richard et al ³⁷ ha demostrat com per un mateix nivell de PEEP, el volum reclutat quan els pacients són ventilats amb volums circulants baixos (6 mL/kg) és inferior que al ventilar amb volums circulants convencionals (10 mL/kg), o el que és el mateix, que la reducció de volum circulant pot comportar desreclutament. Aquest desreclutament pot ser revertit amb maniobres de reclutament o aplicant nivells de PEEP 4 cm H₂O per sobre del LIP.

(ii) Ajustament de la PEEP en funció de la PaO₂

S'aplica valors de PEEP en increments de 3 – 5 cm H₂O monitoritzant-se la SaO₂, la pressió de vies aèries i la tensió arterial. S'escull el valor de PEEP que mostra millor PaO₂ sense deteriorament hemodinàmic. S'intenta aconseguir una PaO₂ entre 60 i 70 mm Hg amb FiO₂ < 0,6. Aquest mètode és més senzill que l'anterior però presenta el problema de l'efecte temps-dependent de la PEEP ja que el reclutament alveolar no és immediat sinó que es produeix al llarg del temps i els canvis en l'oxigenació poden no traduir-se immediatament.

(iii) Ajustament de la PEEP en funció de la TC toràcica

És el mètode més complex però és molt útil per comprendre el comportament dinàmic del sistema tòracopulmonar en el curs de la ventilació mecànica.

(iv) Ajustament del volum circulant i la PEEP. Ventilació protectora del pulmó

La *hipercàpnia permissiva* va ser introduïda per primera vegada a la clínica en 1990 per Hickling et al ⁸⁷ i consisteix en limitar el volum circulant a 6–8 mL/kg a fi de disminuir les pressions de la via aèria petita (mantenir una pressió plateau 35 cm H₂O) per protegir el pulmó però produeix un inevitable augment de la PaCO₂. És una tècnica ben tolerada i entre els seus efectes adversos s’ha descrit un augment de la pressió de l’artèria pulmonar, una disminució de la contractilitat miocàrdica, l’aparició d’arítmies cardíacques, mala perfusió renal o un augment de la pressió intracranial. Per disminuir els nivells de CO₂ en la hipercàpnia permissiva pot aplicar-se la insuflació de gas traqueal ⁸⁸.

La tècnica de *mantenir el pulmó obert* (“*open lung approach*”) és una estratègia dintre de la ventilació protectora pulmonar que es basa en mantenir un nivell de PEEP per sobre del nivell a partir del qual es col·lapsa l’alvèol (calculat segons el punt d’inflexió inferior en la corba pressió-volum del sistema respiratori) a més de limitar la pressió assolida a les vies aèries i el volum circulant ⁸⁹.

En la **Taula 4** pot veure’s els paràmetres utilitzats i els resultats obtinguts en els set treballs clínics randomitzats i controlats realitzats fins a l’actualitat per avaluar l’eficàcia de l’aplicació d’una estratègia ventilatòria protectora pel pulmó (hipercàpnia permissiva, mantenir el pulmó obert) en comparació a un grup control (volums circulants 6-8 mL/kg vs 10-12 mL/kg) en pacients amb SDRA ^{89 39 90 91 92 93} ⁹⁴. Entre aquests treballs destaca l’estudi del National Institutes of Health ⁹⁴ pel número de pacients inclosos (432 en el grup intervenció i 429 en el grup control) i per la seva rellevància clínica ja que s’observa un descens en la mortalitat hospitalària en el grup de pacients tractats amb reducció del volum circulant (31 %

vs 40 %, $p=0,01$). En aquest estudi, el volum circulant mig en el grup intervenció és de $6,2 \pm 0,8$ mL/kg i en el grup control de $11,8 \pm 0,8$ mL/kg, i les pressions *plateau* són 25 cm H₂O i 33 cm H₂O ($p < 0,05$), respectivament. Una conclusió important d'aquest treball és que confirma que la forma de ventilar els pacients amb SDRA sí pot canviar la seva evolució, confirmant així la potencial iatrogènia que pot associar-se amb aquesta tècnica. S'aconsella no superar pressions *plateau* per sobre de 32 cm H₂O ⁹⁵. Excepte l'estudi d'Amato et al ³⁹, els cinc estudis restants no mostren diferències en la mortalitat. En aquests estudis, les diferències en les pressions *plateau* entre els dos grups de pacients són més petites i els grups control no superen valors de pressió *plateau* per sobre de 38 cm H₂O.

Taula 4: Diferents estudis randomitzats amb modalitat protectora pulmonar en la SDRA. En les columnes, apareix en primer lloc el grup intervenció i al costat, el grup control

	Amato et al ⁸⁹	Brochard et al ⁹¹ ¶	Amato et al ³⁹	Stewart et al ⁹²	Brower et al ⁹³	ARDSnet ⁹⁴	Ranieri et al ⁹⁰
Núm. pacients	15 vs 13	58 vs 58	29 vs 24	60 vs 60	26 vs 26	432 vs 429	18 vs 19
Pes	-----	pes real – pes guanyat	-----	Pes ideal	Pes ideal	Pes ideal	Pes ideal
Corba PV	Si vs no	No vs no	Si vs no	No vs no	No vs no	No vs no	Si vs si
Objectius: Control	V _T 12 ml/kg A/CMV PaCO ₂ 25-38 PEEP per FiO ₂ 0.6	V _T 10-15 ml/kg PaCO ₂ 38-42 Ppic < 60 cm H ₂ O	V _T 12 ml/kg PaCO ₂ 35-38 PIP unlimited	V _T 10-15 ml/kg Ppic ≤ 50 cm H ₂ O	Pplat 45-55 V _T 10-12 ml/kg	V _T = 12 mL/kg, Reduir si Pplat > 50	Pplat < UIP (ò V _T 5-8 mL/kg) PEEP > LIP (ò 15)
Intervenció	V _T 6 ml/kg PC-PS PIP < 40 cm H ₂ O PEEP LIP	V _T 6-10 ml/kg Pplat ≤ 25-30	V _T < 6 ml/kg PIP < 40 Pdriving < 20 CPAP recruiting	V _T ≤ 8 ml/kg Ppic ≤ 30 cm H ₂ O	Pplat ≤ 30 V _T 8 ml/kg	V _T ≤ 6 mL/kg, Reduir si Pplat > 30	PaCO ₂ 35-40 Pplat < 35 PEEP trial
V _T (mL ò mL/kg)	311 vs 781*	7 vs 10*	350 vs 770*	7 vs 11*	462(7) vs 621(10)*	6 vs 12*	7,6 vs 11,1*
Fr	-----	-----	20 vs 16*	22 vs 16*	-----	29 vs 16*	-----
PEEP (cm H ₂ O)	±18 vs 9,5*	11 vs 11ns	16 vs 7*	9 vs 7*ns	10 vs 9 ns	9 vs 9	15 vs 7 *
Pplat (cm H ₂ O)	±31 vs 38*	26 vs 32*	30,1 vs 36,8*	22,3 vs 26,8*	24,9 vs 30,6*	25 vs 33*	25 vs 31*
ΔPplateau (cmH ₂ O)	7	6	6,7	4,5	5,7	8	6
Ppeak (cm H ₂ O)	±31 vs 46*	-----	32 vs 44*	24 vs 32*	-----	32 vs 39*	-----
PaO ₂ /FiO ₂	235 vs 130*	98 vs 101ns (PaO ₂)	220 vs 135*	-----	80 vs 83ns (PaO ₂)	158 vs 176*	155 vs 163ns (PaO ₂)
PH	7,26 vs 7,45*	7,28 vs 7,4*	7,25 vs 7,40*	7,29 vs 7,34*	7,34 vs 7,38 ns	7,38 vs 7,41*	7,35 vs 7,43*
PaCO ₂	53 vs 34 ns	60 vs 41*	55 vs 33*	54 vs 46*	50 vs 40*	40 vs 35*	47 vs 37*
Dies connexió VM	(FiO ₂ més baixes)	23 vs 21 dies ns	-----	17 vs 10 dies ns	11 vs 11 dies ns	8 vs 8 ns (vius)	-----
Weaning	71 h vs 70 h ns 87 vs 46% pts*	-----	66 % vs 29 % *	-----	dies weaning (5) ns	Dies lliures de VM en els primers 28 d: 12 vs 10*	Dies lliures de VM en els primers 28 d: 12 vs 8*
Sedació	-----	11 vs 11 dies ns	-----	-----	Dosis totals idem	65 vs 65% dies ns	-----
Relaxants	-----	74 % vs 59% pts ns	59% vs 33% ns	38% vs 22%*	Dosis totals idem	6 vs 6% dies ns	-----
Citoquines	-----	-----	-----	-----	-----	IL-6 plas. i descens superior en ↓ V _T	Interv: ↓ PMN, αTNF, IL-1β, IL-8, IL-6
Barotrauma (%)	13 vs 31 ns	14 vs 12 ns	7 vs 42*	10 vs 7 ns	4 vs 8 ns	10 vs 11 ns	-----
Mortal. Hospit (%)	33 vs 54 ns	47 vs 38 ns	45 vs 71*	50 vs 47 ns	50 vs 46 ns	31 vs 40*	38 vs 58 %ns
Canvis en mortalitat	- 39 %	24 %	- 37 %	6 %	8 %	- 22 %	- 66%

Tots els estudis han calculat el volum tidal segons el pes ideal en funció de la següent equació:

$$homes = 50 + 0,91 (alçada [cm] - 152,4)$$

$$dones = 45,5 + 0,91 (alçada [cm] - 152,4)$$

excepte ¶, que ho ha calculat segons: *pes real – pes guanyat (estimat per retenció de sal i volum)*

*: diferència significativa entre el grup control i el grup intervenció. ns: absència de diferència significativa. Corba PV: corba pressió-volum

(2) *Altres tractaments*

(i) *Ventilació líquida*

Els perfluorocarbons són substàncies biològicament inerts que es caracteritzen per presentar una tensió superficial molt baixa, una alta densitat i una alta solubilitat pels gasos respiratoris. S'ha assajat la *ventilació líquida total*, en la que el volum de líquid instil·lat a l'arbre bronquial és equivalent a la capacitat residual funcional administrant-se volums circulants de líquid a través d'un ventilador especial, i la *ventilació líquida parcial* on també s'instil·la un volum de líquid igual a la capacitat residual funcional però el volum circulant és gas administrat mitjançant un ventilador convencional. La ventilació líquida redueix la tensió superficial alveolar, recluta al·vèols, millora les relacions V/Q i neteja els detritus cel·lulars, millorant l'oxigenació i disminuint la compliança pulmonar. No es disposa de cap treball prospectiu randomitzat amb grup control publicat fins a la data.

(ii) *Surfactant*

S'ha documentat una deficiència i una disfunció del surfactant alveolar en els pacients amb SDRA. En un estudi amb 725 pacients amb SDRA en el que es va randomitzar administració de surfactant sintètic enfront a placebo no va demostrar diferències significatives en la supervivència, l'oxigenació, els dies amb ventilació mecànica ni els dies d'ingrés a UCI ⁹⁶. És possible que les dosis administrades, la forma d'administració o de preparació, o els intervals utilitzats fossin inadequats. Altres estudis amb surfactant boví han estat també infructuosos en demostrar diferències en la mortalitat als 28 dies, però en canvi sí han demostrat diferències

significatives en la millora de la oxigenació⁹⁷. El tractament amb surfactant és ben tolerat pels pacients. El surfactant no pot ser recomanat de forma rutinària en el tractament de la SDRA però pot tenir el seu paper en el futur.

(iii) Almitrina

El bismesilat d'almitrina és una substància vasoconstrictora selectiva pulmonar que s'administra per via sistèmica. Potencia la vasoconstricció hipòxica pulmonar redistribuint el flux sanguini des de les àrees de *shunt* cap a àrees amb relació V/Q normals, millorant l'oxigenació. El seu mecanisme d'acció no es coneix en profunditat però la seva especificitat sobre les zones no ventilades o amb relació V/Q baixa està discutida. No s'ha fet estudis randomitzats amb el bismesilat d'almitrina. Hi ha estudis que han avaluat el tractament combinat d'almitrina endovenosa amb òxid nítric inhalat o decúbit pron obtenint-se una resposta additiva en l'augment de l'oxigenació arterial^{98 99 100 101}.

(iv) Prostaciclina (PGI₂)

La PGI₂ se sintetitza a partir de l'àcid araquidònic i és un potent vasodilatador no lliure d'efectes vasculars sistèmics administrada per via intravenosa. A nivell pulmonar redueix la pressió de l'artèria pulmonar però augmenta el *shunt* intrapulmonar i pot fins i tot empitjorar la PaO₂/FiO₂¹⁰².

La inhalació de PGI₂ o PGE₁ pot comportar una vasodilatació de les àrees ben ventilades del pulmó amb efectes similars als de l'òxid nítric inhalat, millorant la PaO₂/FiO₂ i disminuint les resistències vasculars pulmonars¹⁰³. Actualment no

disposem d'estudis grans randomitzats que estudiïn els efectes de la prostaciclina inhalada en la SDRA.

(v) *Prostaglandina E₁ (PGE₁)*

És un important regulador de la resposta inflamatòria dels neutròfils i els macròfags, inhibeix l'agregació plaquetar, i actua com a vasodilatador pulmonar. Estudis amb PGE₁ endovenosa no han mostrat beneficis. Recentment s'ha publicat un estudi multicèntric, controlat i a doble cec en el que s'ha estudiat 350 pacients amb SDRA a qui s'ha randomitzat l'administració de PGE₁ liposomal inhalada ¹⁰⁴ amb resultats negatius ja que no s'ha demostrat una millora en la supervivència ni una reducció dels dies de ventilació mecànica, observant-se només una millora més ràpida en la PaO₂/FiO₂ respecte el grup control però amb més efectes secundaris com són hipotensió.

(vi) *Ketoconazol*

El tromboxà A₂ és un potent vasoconstrictor pulmonar i afavoreix l'agregació de plaquetes i neutròfils. S'ha vist en estudis experimentals que la seva inactivació pot millorar la lesió pulmonar. El ketoconazol és un imidazol que inhibeix de forma potent la síntesi de tromboxà per part dels macròfags alveolars, també inhibeix l'activitat de la 5-lipooxigenasa. Hi ha estudis que suggereixen un efecte preventiu en l'aparició de SDRA en pacients amb sèpsia ¹⁰⁵ però en un estudi randomitzat amb 234 pacients ¹⁰⁶ ha demostrat ser inefectiu en la reducció de la mortalitat i en els dies sota ventilació mecànica en pacients amb SDRA ja establert.

(vii) Corticosteroids

No es recomana l'ús de corticoïds en fases inicials de la SDRA. En canvi, en la fase fibroproliferativa de la SDRA (a partir del cinquè dia des del diagnòstic de la SDRA), l'ús de corticoïds a altes dosis i en pauta prolongada i decreixent pot reduir la mortalitat i millorar la lesió pulmonar segons que ha estat publicat en un estudi randomitzat amb 24 pacients ¹⁰⁷. Els pacients que han rebut tractament amb corticoïds i han sobreviscut la fase tardana de la SDRA presenten un descens significatiu en els nivells circulants de citoquines ¹⁰⁸. Els pacients que no han sobreviscut una SDRA presenten elevacions persistents al plasma i al rentat broncoalveolar de propèptid aminoterminal tipus I (PINP) i tipus III (PIINP). Amb tractament amb metilprednisolona en pacients amb SDRA en fases tardanes els nivells d'aquests propèptids disminueixen a plasma i en el rentat broncoalveolar, amb millora de la lesió pulmonar ¹⁰⁹. És molt important excloure la presència d'infecció activa abans d'iniciar tractament amb corticoïds. En aquestes circumstàncies, es pot recomanar l'ús de corticoïds en fases tardanes de la SDRA però encara falten estudis randomitzats amb un número considerable de pacients que avalin la seva utilitat.

(viii) Ibuprofèn

És un inhibidor de la ciclooxigenasa que ha estat estudiat en pacients amb sèpsia. El tractament de malalts sèptics amb ibuprofèn no ha demostrat prevenir la presència de

xoc o SDRA ni millorar la mortalitat d'aquests pacients comparat amb un grup placebo.

(ix) Antioxidants

Estudis clínics amb N-acetilcisteïna no han demostrat diferències en la mortalitat de pacients amb SDRA malgrat que en algun estudi s'observi una millora més ràpida en la PaO₂/FiO₂. No s'aconsella tractament amb antioxidants en la SDRA.

(x) Tractament amb anticossos monoclonals

Estudis en pacients sèptics no han demostrat un augment en la supervivència.

(xi) Tractament amb antiendotoxines o anticitoquines

La SDRA s'associa molt sovint amb sèpsia i s'està assajant tractaments amb inhibidors dels mediadors de la sèpsia com l'endotoxina, la interleuquina-1, la interleuquina-6, la interleuquina-8 o el factor de necrosi tissular.

(xii) Pentoxifil·lina-lisofil·lina

Actua com antagonista de la fosfodiesterasa i inhibeix la quimiotaxi i l'activació dels neutròfils. S'administra per via sistèmica. Són necessaris estudis clínics per avaluar la seva utilitat en la SDRA de causa sèptica.

(xiii) Perspectives futures

Hi ha un seguit d'estratègies terapèutiques que es troben en investigació i que podran cobrar importància en el tractament de la SDRA en el futur. Entre elles destaquem la ventilació a alta freqüència, les maniobres de reclutament, l'estimulació α -adrenèrgica, la inhibició de la proteïnquinassa, la inhibició de la generació de l'àcid fosfatídic, els antagonistes de l'adhesió de del neutròfil a l'endoteli, la inhibició del complement, la inhibició de la interleuquina-10, la inhibició de l'elastasa i la teràpia gènica.

c) **TRACTAMENT AMB ÒXID NÍTRIC**

i) Efectes fisiològics

En 1987 va identificar-se l'òxid nítric (NO) com la molècula endògena fins aleshores anomenada factor relaxant d'origen endotelial (*endothelium-derived relaxing factor*)^{110 111}. La síntesi d'NO es produeix mitjançant la presència de l'enzim NO-sintasa i de L-arginina, el seu precursor. L'NO és molt lipofílic i un cop sintetitzat difon ràpidament a través de la membrana cel·lular a les cèl·lules adjacents, actuant com a molècula missatgera local. L'NO es combina amb la guanilciclasa transformant el trifosfat de guanosina (GTP) en 3',5'-monofosfat de guanosina cíclica (cGMP). El temps transcorregut entre la producció de NO i l'activació de la guanilciclasa és molt curt, amb una vida mitjana de menys de 5 segons. Existeixen dues isoformes d'NO-sintasa: *NO-sintasa constitutiva* (cNOS), que està sempre present entre les cèl·lules, i la *NO-sintasa induïble* (iNOS), que s'expressa només després de ser induïda per diversos estímuls com citoquines, microorganismes i els seus productes.

En el pulmó, l'òxid nítric se sintetitza en les cèl·lules endotelials capil·lars, cèl·lules epitelials, cèl·lules inflamatòries (mastòcits, macròfags i neutròfils), fibroblasts, múscul llis i nervis noadrenèrgics-nocolinèrgics (nitrèrgics). Es produeix de forma contínua en les vies respiratòries altes produint-se la inhalació en cada inspiració. Gairebé totes les cèl·lules estudiades tenen capacitat per sintetitzar NO. L'NO és una molècula altament liposoluble com s'ha comentat prèviament i penetra ràpidament en les cèl·lules del múscul llis de l'arbre bronquiolar i vascular. Un cop al torrent sanguini, l'òxid nítric s'inactiva ràpidament amb la unió amb l'hemoglobina.

Aquesta té una gran afinitat per l'NO (10^6 vegades superior que l'afinitat per l'oxigen ¹¹²).

L'NO actua com a potent vasodilatador i com a modulador de les interaccions entre les cèl·lules inflamatòries i l'endoteli vascular. Entre els efectes de l'NO destaquen la relaxació del múscul llis vascular, la relaxació del múscul llis de les vies aèries, també actua sobre la neurotransmissió, la bacteriostasi, la lisi de cèl·lules tumorals i la inhibició de l'activació i adhesió plaquetària i leucocitària.

Per via inhalatòria, l'òxid nítric produeix una vasodilatació capil·lar selectiva de les àrees pulmonars ventilades que respon a dos fenòmens fisiològics: per una banda, redueix les resistències vasculars pulmonars sense afectar les resistències vasculars sistèmiques (per la ràpida inactivació de l'NO amb l'hemoglobina), i per altra banda, només afecta les resistències vasculars pulmonars properes a l'alvèol ventilat. Per aquest motiu, en presència de *shunt* intrapulmonar, l'NOi millora les relacions V/Q regionals (millora la perfusió de les àrees ventilades) i l'oxigenació arterial. L'NO inhalat també produeix una reducció de les resistències vasculars pulmonars amb reducció de la hipertensió pulmonar deguda a diferents patologies. Així, l'NOi ha estat utilitzat pel reversió de la hipertensió pulmonar en la hipòxia ¹¹³, en la malaltia pulmonar obstructiva crònica ¹¹⁴, en la fibrosi pulmonar ¹¹⁵, en la SDRA ¹¹⁶, en la hipertensió pulmonar persistent del nadó ¹¹⁷, en la hipertensió pulmonar primària ¹¹⁸ i en cirurgia cardíaca ¹¹⁹. També s'atribueix efectes extrapulmonars de l'NO amb la seva administració per via inhalatòria:

- (1) *Efectes cardiovasculars*: Actua com a depresor de la contractilitat miocàrdica, millora el relaxament ventricular i la distensibilitat diastòlica ¹²⁰.
- (2) *Efectes sobre les plaquetes*: L'NO pot produir la inhibició de l'agregació de les plaquetes per augment del cGMP intraplaquetar. Aquest efecte ha estat observat en pacients amb SDRA i sobretot en presència de coagulopatia de base.
- (3) *Efectes renals*: La inhalació d'NO a 40 ppm ha mostrat un augment del flux sanguini renal, un augment del filtrat glomerular i de la diüresi en animals ¹²⁰.

Una revisió extensa així com un estudi a fons sobre els efectes de l'NO en la insuficiència respiratòria aguda s'ha realitzat en la tesi doctoral del Dr. Antoni Jordi Betbesé i Roig, llegida en 1999 en la Universitat Autònoma de Barcelona ¹²¹.

ii) Tractament de la SDRA

La iNO produeix una dilatació selectiva dels capil·lars dels territoris ventilats. En els pacients que presenten *shunt* intrapulmonar la iNO pot millorar les relacions V/Q i redistribuir el flux sanguini de les àrees no ventilades cap a les àrees ventilades però no perfoses. És el que s'anomena *fenomen de robatori*.

La vasodilatació pulmonar selectiva de l'NOi ha estat demostrada en diferents models experimentals. Per via inhalatòria actua com a vasodilatador eficaç de les

àrees pulmonars ben ventilades, produint una reducció del *shunt* intrapulmonar amb millora de l'oxigenació.

El primer estudi sobre el tractament amb òxid nítric inhalat en pacients amb SDRA va ser publicat en 1993 per Rossaint et al ¹¹⁶. En aquest estudi es comparava els efectes de l'iNO a 18 ppm i a 36 ppm, amb els efectes de la prostaciclina endovenosa, trobant-se una reducció de la PAP (37 ± 3 vs 30 ± 2 mm Hg, $p=0,008$) i del *shunt* intrapulmonar (36 ± 5 vs 31 ± 5 %, $p=0,028$), amb un augment de la PaO_2/FiO_2 (152 ± 15 vs 199 ± 23 mm Hg, $p=0,008$) permetent disminuir la FiO_2 , sense canvis en la PAM ni en el cabal cardíac amb dosis de NOi de 18 ppm. Va atribuir-se la millora en l'oxigenació a una redistribució de cabal cardíac des d'àrees poc o mal ventilades cap a àrees ben ventilades, millorant les relacions V/Q i disminuint el *shunt*. En canvi, amb la prostaciclina endovenosa es va observar una disminució de la PAM i de la PaO_2/FiO_2 amb un augment del *shunt* per vasodilatació pulmonar no selectiva.

S'ha publicat innumerables articles sobre els efectes de l'òxid nítric en pacients amb SDRA coincidint tots ells en el descens de la PAP i en la millora significativa de la PaO_2/FiO_2 ^{116 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133}.

Tot i l'entusiasme inicial en el tractament amb NO inhalat en la SDRA, estudis randomitzats amb grup control per avaluar l'efecte a llarg termini i la influència en l'evolució dels pacients amb SDRA tractats amb NOi no han demostrat un augment mantingut de la PaO_2/FiO_2 més enllà de 24 hores, així com tampoc canvis en la mortalitat. Dellinger et al ¹³⁴ realitzaren un estudi en fase II multicèntric, randomitzat amb grup control a doble cec amb 177 pacients amb SDRA a qui van

administrar diferents dosis de NOi. Observen un augment significatiu de la PaO₂/FiO₂ en el grup tractat amb NO respecte el grup control en el primer dia de tractament (166 ± 54 vs 131 ± 43 mm Hg, $p < 0,05$) i que permet reduir discretament la FiO₂ ($0,71 \pm 0,14$ vs $0,69 \pm 0,13$ %, $p < 0,05$) durant les primeres 24 hores, però posteriorment no es manté aquest efecte. S'observa una millora de l'índex d'oxigenació durant els primers 4 dies en el grup tractat amb NOi però no hi ha diferències significatives en la mortalitat als 28 dies. Un segon estudi randomitzat amb grup control és el publicat per Michael et al ¹³⁵ en el que s'inclou 40 pacients amb SDRA. També s'observa una millora en la PaO₂/FiO₂ durant les primeres 24 hores en el grup tractat amb NO (64 ± 4 en situació basal vs 87 ± 6 mm Hg després de 1 h de iNO, $p = 0,0004$) però més enllà d'aquest temps no es manté la resposta de manera que a les 72 hores no hi ha diferències en la FiO₂ entre els dos grups. Tampoc demostren disminució de la mortalitat. L'estudi randomitzat amb grup control de Troncy et al ¹³⁶ amb 30 pacients, demostra una millora significativa en la PaO₂ ($78,7 \pm 3,8$ vs $130,7 \pm 15,7$ mm Hg, $p = 0,0025$) durant el primer dia sense persistir la millora al llarg del temps. Tampoc es demostra canvis significatius en la mortalitat. Finalment, Lundin et al ¹³⁷ en un estudi multicèntric europeu estudien 268 pacients amb ALI a qui va randomitzar-se el tractament amb NOi amb grup control sense observar-se diferències significatives en el percentatge de curació de l'ALI (61 % en el grup tractat amb NO vs 54 % en el grup control, $p > 0,2$), ni en la mortalitat als 30 dies entre els pacients tractats amb NO respecte els pacients del grup control (44 % vs 40 %, respectivament, $p > 0,2$), ni entre els pacients que presenten resposta a l'iNO i els que no.

En la SDRA hi ha sempre un percentatge de pacients que no augmenta la PaO₂ de forma significativa amb la inhalació d'òxid nítric. En la majoria de treballs es considera que un pacient ha presentat resposta si la PaO₂/FiO₂ augmenta un 20 % respecte el valor basal o bé augmenta almenys 10 mm Hg. L'empitjorament de la PaO₂/FiO₂ es considera si es produeix un empitjorament d'almenys un 20 % o bé de 10 mm Hg.

S'ha descrit un índex de resposta a la iNO entre el 60-70 % en pacients amb SDRA ^{134 136 137}, sense diferències en l'evolució dels pacients que presenten resposta dels que no en presenten.

Els factors determinants de la resposta al tractament no queden ben establerts amb els estudis publicats fins a l'actualitat. L'índex de resposta a l'iNO és superior si el tractament s'inicia de forma precoç ¹³⁸ ja que encara no s'ha iniciat el procés fibròtic que impedirà la vasodilatació capil·lar. També s'ha observat que la presència de sèpsia disminueix el número de pacients que responen (33 % de resposta en pacients sèptics vs 64 % en pacients no sèptics) ^{138 127 131} i això sigui probablement degut a la producció augmentada d'NO endogen en la sèpsia, amb la conseqüent vasodilatació basal que s'observa en aquests pacients. La presència de RVP i PAPM elevades inicialment s'acompanya també de major índex de resposta al tractament ¹³⁹ ^{126 124} indicant que la vasoconstricció pulmonar és reversible en els pacients que responen.

El reclutament alveolar és un factor molt important en la millora de l'oxigenació amb la iNO. Així, els pacients que presenten reclutament alveolar amb l'aplicació de PEEP presenten una potenciació de la resposta a l'NOi respecte la

situació de ZEEP^{139 129 140} ja que s'augmenta les unitats alveolars on arriba l'NO. És important l'aplicació de les tècniques capaces de produir reclutament alveolar simultàniament amb l'administració d'NOi per maximitzar els efectes d'aquest tractament.

Per últim, l'NO exerceix una acció supressiva de l'activació i adhesió de plaquetes i leucòcits, de l'agregació de les plaquetes, i de la degranulació de mastòcits, que podria reduir l'edema i inflamació pulmonars.

iii) Toxicitat de l'NO inhalat

El contacte d'NO amb oxigen comporta una oxidació amb formació de NO₂ i altres òxids de nitrògen (NO_x). La toxicitat de l'òxid nítric inhalat ve donada pel propi NO i pels seus derivats: diòxid de nitrogen (NO₂), anió peroxinitrit (ONOO⁻), àcid nítrós (HNO₂) i àcid nítric (HNO₃) i la formació de metahemoglobina.

(1) Efectes tòxics de l'òxid nítric (NO)

Els valors de seguretat l·lindars d'exposició a l'NO dictaminats per l'Occupational Safety and Health Administration (OSHA) es situen a valors no superiors a 25 ppm durant 8 hores al dia. És possible que calgui una revisió d'aquesta xifra l·lindar ja que dosis de NO de 10 ppm durant setmanes en pacients o de 80 ppm en voluntaris sans han demostrat ser segures. S'ha descrit potencialitat mutàgena de l'NO per desaminació de l'ADN. Estudis experimentals mostren efectes letals en gossos després d'administrar dosis de 20.000 ppm durant menys d'una hora. Les dosis habitualment utilitzades en la pràctica clínica administrades de forma crònica en rates

(dos anys) no han demostrat efectes tòxics. Segons experts ¹²⁰, l'administració d'NO en humans a dosis terapèutiques durant 24 hores al dia a llarg termini no comporta efectes tòxics.

(2) Efectes tòxics de l'anió peroxinitrit (ONOO⁻)

Posseeix capacitat d'oxidació potent i és capaç de provocar la peroxidació lipídica de les membranes cel·lulars i canvis estructurals en el surfactant. També pot estar relacionat amb la patogènesi de lesió pulmonar aguda.

(3) Efectes tòxics del diòxid de nitrogen (NO₂)

L'NO₂ és un gas tòxic oxidant que contamina l'aire ambient principalment de zones industrialitzades. La quantitat de NO₂ format a partir del contacte de NO i O₂ depèn del temps de contacte entre ambdós (t), la concentració d'oxigen (FiO₂), la concentració de NO i d'una constant (k):

$$[NO_2] = k * t * [FiO_2] * [NO]^2$$

La inhalació d'NO₂ pot produir lesions en els bronquïols terminals i els alvèols proximals. El dany provocat per l'NO₂ es realitza a través de radicals lliures que oxiden els aminoàcids i inicien la peroxidació lipídica de les cèl·lules de la membrana pulmonar. Provoca un augment de la permeabilitat de la membrana alveolocapil·lar amb activació de la resposta inflamatòria alveolar amb dosis de 2–4

ppm en humans, indueix hiperreactivitat bronquial a dosis de 0,3 ppm en pacients asmàtics i pot afectar la funció mucociliar afavorint infeccions de tipus víric.

Els valors de seguretat llindars d'exposició a l'NO₂ dictaminats per l'Occupational Safety and Health Administration (OSHA) es situen a valors no superiors a 5 ppm durant 8 hores al dia, però el National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) recomana no excedir 1 ppm en 15 minuts d'exposició, i un màxim de NO₂ inhalat de 5 ppm.

(4) Efectes tòxics dels àcids del nitrogen (HNO₂ i HNO₃)

Produeixen alteracions en les membranes mucoses (augment de les cèl·lules escamoses del llagimeig en relació a la dosi) sense observar-se canvis en les espirometries.

(5) Efectes tòxics de la metahemoglobina

L'NO que arriba al torrent sanguini és ràpidament inactivat per les hematies. L'afinitat de l'NO per l'hemoglobina és molt alta i la seva unió produeix una oxidació del ferro del grup hem d'estat ferrós (Fe²⁺) a estat fèrric (Fe³⁺) comprometent la unió de l'hemoglobina amb l'oxigen. La metahemoglobina no és tòxica per ella mateixa sinó per la reducció en el contingut arterial d'oxigen que comporta. Els nivells de metahemoglobinèmia en el tractament amb NO inhalat estan en relació amb el temps i la dosi d'NO administrada. Els nivells tòxics de metahemoglobinèmia se situen a valors per sobre de 15 %, i en aquest cas, la

reducció de la F_{iNO} pot disminuir els nivells. Si els valors de metahemoglobinèmia són superiors a 30 % està indicat tractament amb blau de metilè.

iv) Efectes adversos de l'òxid nítric inhalat

(1) *Inhibició de les plaquetes:*

L'NO inhibeix l'agregació de les plaquetes mitjançant l'activació de la guanilciclasa que augmenta el cGMP de les plaquetes. No és un efecte dosi-dependent. És prudent no administrar NO en pacients amb coagulopatia.

(2) *Augment de la pressió d'ompliment del ventricle esquerre*

En pacients amb disfunció ventricular esquerra greu, dosi altes de NO disminueixen les RVP i augmenten la PCP. El mecanisme és una reducció de la postcàrrega del ventricle dret que produeix un augment del cabal cardíac del ventricle dret. La conseqüència és un augment agut de les pressions d'ompliment del ventricle esquerre que poden produir un edema pulmonar si coexisteix un dèficit en la contractilitat ventricular. No es recomana l'ús de NO en pacients amb insuficiència cardíaca esquerra documentada.

(3) *Efecte rebot i hipertensió pulmonar*

Han estat descrits casos d'efecte rebot quan s'ha suspès el tractament amb NO amb empitjorament de la hipoxèmia i de la hipertensió pulmonar ¹⁴¹. L'explicació podria ser l'existència d'un *feed-back* negatiu de la síntesi de l'NO endogen durant

l'administració de NO exogen, degut a una inhibició de la NO-sintasa. S'aconsella disminuir de forma progressiva la inhalació d'NO abans de suspendre'l totalment.

v) Administració de l'òxid nítric

El mètode d'administració de la iNO més senzill és la col·locació de la font d'NO a l'inici de la branca inspiratòria. L'NO queda acumulat en la branca inspiratòria durant l'expiració i en la inspiració següent és portat a la via aèria. Pel càlcul de la dosi s'aplica la següent equació:

$$V_{mescla} = V_E / [(NO_{bombona} / NO_{inspirat}) - 1] \quad \text{on,}$$

V_{mescla} és el flux proporcionat pel caudalímetre de la bombona (mL/s); V_E és el volum minut (mL/s); $NO_{bombona}$ és la concentració d'NO de la bombona (ppm); i $NO_{inspirat}$ és la concentració de NO desitjada (ppm).

Una altra possibilitat és administrar l'NO entre la peça en Y i el tub endotraqueal. En aquest cas la barreja de NO i O₂ es produeix predominantment a la via aèria reduint-se al màxim el temps de contacte entre ambdós. L'NO del tub endotraqueal és eliminat en cada expiració per la branca expiratòria. En aquest cas caldrà calcular la dosi a administrar en funció del temps inspiratori:

$$\{([NO_{bombona}] * V_{mescla} * T_i) / (V_T + Vol_{mescla})\} = ppm \quad \text{on,}$$

$NO_{bombona}$ és la concentració d'NO de la bombona (ppm); V_{mescla} és el flux proporcionat pel caudalímetre de la bombona (mL/s); T_i és el temps inspiratori (s); V_T és el volum circulant (mL); Vol_{mescla} és el volum de gas procedent de la bombona ($V_{mescla} * T_i$).

Altres alternatives per l'administració d'NO és col·locant la font d'NO a l'entrada del respirador amb un mesclador que barreja de forma homogènia l'oxigen i l'òxid nítric. L'inconvenient és un temps més prolongat de contacte entre l'O₂ i l'NO produint-se més quantitat d'NO₂.

L'NO pot administrar-se també amb injecció sincronitzada amb la inspiració, que consisteix en una discontinuïtat d'aportament durant la fase espiratòria. D'aquesta forma s'estalvia NO i es redueix la contaminació ambiental.

vi) Monitoratge

Donada la potencialitat tòxica de l'NO i del NO₂ és necessari monitoritzar sempre la seva administració. Hi ha diferent tipus d'analitzadors segons el mètode utilitzat per mesurar les concentracions d'NO i NO₂. Els més precisos són els analitzadors per quimioluminescència ja que mesuren amb un temps de resposta molt curt (2–30 s) i amb una sensibilitat de 1 part per bilió (ppb). Un altre tipus d'analitzador és el de cèl·lula electroquímica que és més assequible econòmicament encara que no és tan precís com l'anterior, amb una sensibilitat entre 0,1–1 ppm.

Els analitzadors informen de la concentració mitja d'NO però no de la concentració efectiva inspirada de NO. En pacients ventilats i paralizzats, la

concentració intratraqueal d'NO durant la inspiració pot ser 1,5 vegades superior a les concentracions mitjanes ¹⁴². Les concentracions d'NO llegides a la branca inspiratòria també es veuen alterades per l'absorció d'aquest per la superfície plàstica de la tubuladura. La lectura de les concentracions de NO és més exacta quan l'NO està uniformement barrejat prèviament al mostreig del gas inspirat. És per això que la forma més precisa de llegir les concentracions d'NO inspirat és a nivell intratraqueal i amb aparells de resposta ràpida.

vii) Ajustament de la dosi d'òxid nítric inhalat

La millora de la PaO₂ amb la iNO es produeix de forma gairebé immediata (menys d'un minut) ^{123 125}.

Es recomana administrar les dosis mínimes capaces de millorar de forma significativa la PaO₂/FiO₂ per evitar els efectes tòxics descrits en la iNO. Dosis molt baixes de 100 ppb ja produeixen l'efecte desitjat ^{123 125 124}. L'augment de la PaO₂ i el descens de la PAPM mostren un patró de resposta dosi-dependent ^{123 125} tot i que l'augment de la PaO₂ no sembla ser conseqüència del descens en la PAPM ja que no s'ha trobat correlació entre elles ¹⁴³ i s'ha descrit augments significatius de la PaO₂ sense canvis en la PAP quan s'administra l'NO a dosis de 60-250 ppb. Dosis de 5-20 ppm ja disminueixen la PAPM i augmenten la PaO₂ ^{144 124 134}

En humans amb SDRA sota ventilació mecànica, la dosi d'òxid nítric inhalat que produeix el màxim canvi en la PaO₂ es situa entre 1 i 10 ppm (parts per milió) ¹²⁴ mentre que dosis superiors a 100 ppm poden empitjorar l'oxigenació per

deteriorament de les relacions V/Q (vasodilatació de zones poc ventilades). S'ha observat, per altra banda, que el descens de la PAPM és continu i dosi-dependent.

La iNO és un tècnica que ha demostrat ser segura sense presentar efectes adversos greus a les dosis habitualment utilitzades ^{134 135 136}

d) TRACTAMENT DE LA SDRA AMB DECÚBIT PRON

Els efectes beneficiosos del decúbit pron en la patologia pulmonar van ser proposats per primera vegada per Bryan ¹⁴⁵ i confirmats pocs anys després en pacients amb SDRA per Piehl i Brown ¹⁴⁶ i Douglas i cols ¹⁴⁷. No va ser fins a finals dels anys 80 que va tornar a aparèixer articles sobre el decúbit pron que han anat en augment fins a l'actualitat ^{42 148 14 149 150 151 152 153 154 155 156 157}. En el moment actual, només es disposa d'un estudi publicat on es randomitzi el decúbit pron amb un grup control en el tractament de la SDRA que demostra un augment de la PaO₂ de forma consistent amb el decúbit pron en comparació amb el decúbit supí, però sense associar-se a una reducció de mortalitat ni a l'alta d'UCI ni als 6 mesos quan s'analitza la totalitat de la mostra ¹⁵⁷. En aquest estudi s'observa una tendència a un major benefici en el subgrup de pacients amb SDRA més greu amb el decúbit pron.

Els efectes fisiològics del decúbit pron no estan ben definits, i s'ha proposat diversos mecanismes per explicar la millora gasomètrica assolida sent, problemement, la redistribució de la ventilació el factor més important.

i) Fisiopatologia. Estudis experimentals i clínics

(1) Redistribució del flux sanguini pulmonar

Inicialment, s'atribuïa una distribució de la perfusió pulmonar segons un gradient gravitacional ja que s'havia observat que en decúbit supí el flux sanguini predomina en les àrees dorsals i va disminuint segons un eix gravitacional. Els primers estudis sobre decúbit pron especulaven sobre una redistribució gravitacional de la perfusió

pulmonar cap a les àrees ventrals en pron (àrees declivis), que eren les àrees menys lesionades i millor ventilades, explicant així la millora en l'oxigenació. Aquesta teoria ha estat descartada per estudis experimentals posteriors en els que s'ha demostrat que la perfusió pulmonar està distribuïda de forma preferent en les regions dorsals independentment de la posició del cos:

Wiener et al ¹⁵⁸ en un estudi realitzat amb gossos als qui s'administra microsfères endovenoses radiomarcades demostren que el gradient gravitacional que segueix la perfusió pulmonar en supí no es manté en decúbit pron. El flux sanguini sempre es dirigeix de forma preferent a les àrees dorsals del pulmó en les dues posicions. Aquestes troballes es confirmen en altres estudis ^{159 160 161} en els que s'observa un gradient de flux vertical, predominant en les regions declivis en decúbit supí, mentre que la posició en decúbit pron no es reverteix aquest gradient associant-se només a una reducció en l'heterogeneïtat de la perfusió pulmonar respecte la situació en supí disminuint el gradient gravitacional. La gravetat juga un paper secundari en la distribució del flux sanguini pulmonar ¹⁶². Per explicar aquests fets, Glenny et al ¹⁶³ proposen un model de fractals en la morfologia de l'arbre vascular pulmonar de manera que, per motius geomètrics, la distribució del flux sanguini seria independent de les forces gravitacionals i sempre seria superior en les àrees dorsals. També s'ha proposat diferències en la vasoreactivitat ventro-dorsal de la microvasculatura pulmonar.

Estudis en humans han confirmat que en decúbit pron es manté el predomini de la perfusió pulmonar en les regions dorsals observada en supí, encara que presenta una distribució més homogènia ¹⁶⁴.

(2) Redistribució de la ventilació

Està demostrada l'existència d'un gradient gravitacional de pressió pleural en el pulmó en decúbit supí que es veu reduït en decúbit pron^{165 166 167 168}. Aquest gradient augmenta quan hi ha patologia pulmonar degut a l'augment del pes pulmonar. Mutoh et al¹⁶⁹ van dissenyar un estudi amb 6 porcs en els que es va mesurar la pressió pleural regional en decúbit supí i en decúbit pron, en situació basal i després de provocar edema pulmonar amb la infusió de líquids. En situació basal i en decúbit supí les pressions pleurals eren negatives en les regions no dependents i dèbilment positives en les regions dependents, mentre que en decúbit pron les diferències es veien reduïdes, sent dèbilment negatives en ambdues regions (**Figura 1**). Després de la infusió de líquid, les diferències de pressions observades en decúbit supí varen accentuar-se degut a l'augment del pes pulmonar per l'edema, mentre que en decúbit pron les diferències de pressió pleural de les regions dependents i no dependents seguien sent petites. La distribució de les pressions pleurals regionals (zones dependents i zones no dependents) és més uniforme en la posició de decúbit pron, reduint d'aquesta manera el gradient de pressió pleural ànteroposterior i millorant la homogeneïtat de les pressions transpulmonars ($P_{transpulmonar} = P_{alveolar} - P_{pleural}$) afavorint una ventilació més homogènia. És possible que mentre els animals estiguin en decúbit supí, les regions pulmonars dorsals es trobin per sota del volum de tancament (la pressió transpulmonar al final de la inspiració sigui inferior a la pressió d'obertura alveolar). Les pressions pleurals menys positives en les regions dependents quan els animals es troben en decúbit pron, juntament amb la disminució

del gradient de pressió pleural, pot afavorir l'obertura d'alvèols prèviament col·lapsats.

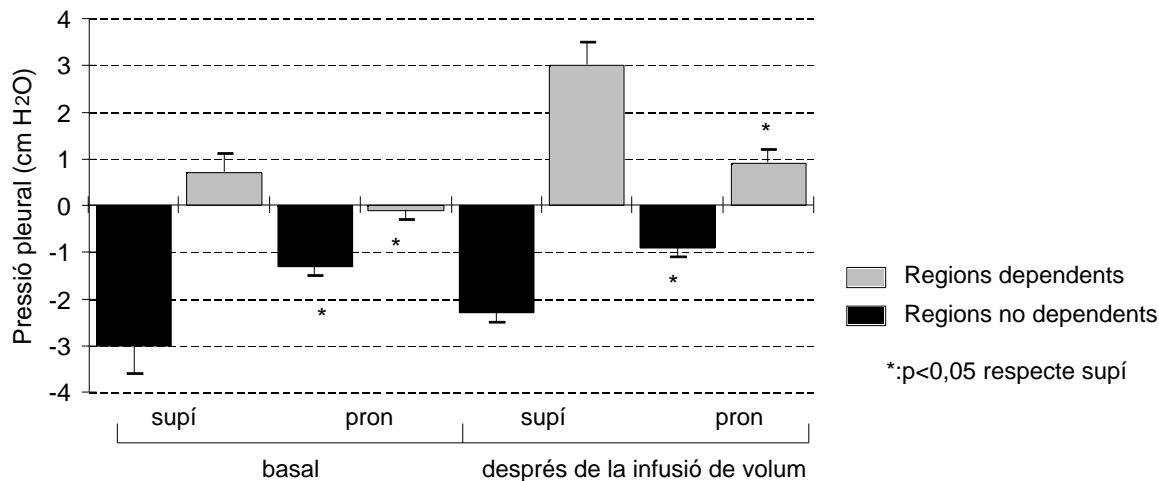


Figura 1: Distribució de les pressions pleurals regionals en DS i DP abans i després de la infusió de volum per provocar edema pulmonar a 6 porcs (Mutoh et al ¹⁶⁹).

En estudis tomogràfics en pacients amb SDRA ventilats en decúbit supí s'ha demostrat una distribució heterogènia de les lesions pulmonars, amb afectació predominant en les regions dorsals ⁵¹ seguint un gradient gravitacional de ventilació. En decúbit pron es produeix una redistribució de les densitats pulmonars cap a les àrees més ventrals (declivis) així com una reducció d'aquestes ^{42 14}

S'ha proposat la possibilitat d'un augment en la sortida de secrecions respiratòries per l'efecte de la gravetat en pron ^{146 147 42}. Els estudis de Gillart et al ¹⁷⁰ mostren, però, que no hi ha correlació entre la quantitat de secrecions respiratòries aspirades en decúbit pron i la millora de l'oxigenació arterial produïda amb el gir a decúbit pron en pacients amb poca o moderada quantitat de secrecions.

(3) *Canvis en les relacions ventilació/perfusió regionals*

Amb el canvi de posició a decúbit pron en la SDRA, es produeix una millora de la PaO₂ amb una reducció del *shunt* intrapulmonar. Donat que, com hem exposat prèviament, la distribució regional de la perfusió pulmonar experimenta pocs canvis i és predominant en els camps dorsals, el mecanisme principal que explica la disminució de *shunt* ha de ser la millora de la ventilació regional. Així, en animals amb SDRA en decúbit supí, la ventilació de les regions dorsals està compromesa en relació a la perfusió regional, però quan es practica el gir a decúbit pron, la ventilació d'aquestes zones millora, optimitzant així la relació V/Q de les regions dorsals sense anar en detriment de la relació V/Q de les regions ventrals.

Estudis per avaluar la ventilació/perfusió pulmonar amb infusió de marcadors radioactius i lectura amb gammacàmera o amb la tècnica de MIGET (*Multiple Inert Gas Elimination Technique*) han demostrat una disminució en la heterogeneïtat de les relacions V/Q en animals sans o en models experimentals de SDRA quan es giren a decúbit pron^{160 171}.

Lamm et al¹⁷¹ estudien els canvis regionals en les relacions V/Q entre decúbit supí i decúbit pron en un model experimental caní en el que s'indueix lesió pulmonar amb la utilització d'àcid oleic i es compara amb un grup control. Per mesurar les relacions V/Q regionals utilitzen marcadors radioactius i es procedeix a una lectura amb gammacàmera. En els pulmons sans, les relacions V/Q baixes s'observen en les regions dorsals pulmonars en supí i milloren amb el decúbit pron. En els pulmons patològics, les regions dorsals tenen extenses àrees amb relació V/Q pròxima a zero en supí mentre que milloren de forma significativa en pron. Les regions ventrals

presenten una disminució relativa de la relació V/Q en pron, però el volum pulmonar on les relacions V/Q milloren supera amb escreix l'empitjorament.

Estudis sobre ventilació/perfusió pulmonar en pacients amb SDRA han demostrat que els pacients que presenten resposta gasomètrica favorable amb el canvi de posició de decúbit supí a decúbit pron mostren un augment de les zones pulmonars amb relacions V/Q normal i una reducció de les zones amb relacions V/Q igual a zero (*shunt*) en comparació a la posició de decúbit supí ¹⁴⁸. En decúbit pron, es manté la perfusió de predomini en les àrees dorsals mentre que es produeix una redistribució de la ventilació a favor de les regions dorsals (que són les més afectades) millorant les relacions V/Q amb disminució del *shunt* intrapulmonar, i per tant millorant la oxigenació arterial.

(4) *Canvis regionals de la motilitat diafragmàtica*

Les variacions regionals en la motilitat diafragmàtica descrites amb el canvi de posició de decúbit supí a decúbit pron en estudis experimentals no coincideixen totalment. Mentre que en alguns estudis amb gossos anestesiats i sota ventilació mecànica s'ha observat que la major part del descens diafragmàtic que es realitza durant la inspiració es produeix en les regions no dependents tant en supí com en pron ¹⁷², altres estudis mostren que la màxima excursió diafragmàtica és, tant en supí com en pron, superior sempre en les regions dorsals ¹⁷³.

En decúbit pron, la presència de distensió abdominal encara millora més la PaO₂ i disminueix la heterogeneïtat en les relacions V/Q, sense que això comporti necessàriament un augment en la CRF ¹⁷⁴. La influència de la distensió abdominal

sobre la CRF depèn de la capacitat de la paret abdominal en protuir cap enfora o bé cefàlicament (cap al diafragma). La posició i el moviment del diafragma en situació de distensió abdominal no es coneixen prou bé.

En pacients amb ventilació mecànica i sota els efectes de paràlisi muscular s'ha observat un desplaçament cefàlic del diafragma respecte la ventilació espontània. En decúbit supí aquest desplaçament cefàlic es produeix de forma predominant en les regions més dorsals del diafragma afavorint la formació d'atelèctasis dorsals ¹⁷⁵. A més, en aquesta posició i amb paràlisi muscular, l'excursió diafragmàtica és bastant uniforme al llarg de l'eix àntero-posterior, mentre que en decúbit pron s'observa un predomini en el desplaçament diafragmàtic en les regions més dorsals ⁵³ afavorint la millor ventilació d'aquestes zones, contribuint a millorar les relacions V/Q en la SDRA.

(5) Canvis en les característiques mecàniques del sistema respiratori

(a) Canvis en la compliança dels sistema respiratori

Al comparar les pressions de vies aèries en pacients amb SDRA ventilats en decúbit supí i decúbit pron, no s'ha descrit diferències significatives. La compliança del sistema respiratori tampoc presenta canvis significatius entre les dues posicions ¹⁷⁶ ¹⁷⁷, tot i que hi ha alguns treballs on sí s'observa un augment significatiu d'aquesta (entre 3 – 7 mL/cm H₂O de mitjana de diferència) ¹⁵⁴ ¹⁵¹ amb el canvi de posició a pron. En decúbit supí i després d'haver estat en decúbit pron, s'ha documentat un augment de la compliança del sistema respiratori respecte la situació basal en supí (prèvia al canvi de posició a pron) ¹⁷⁷ ¹⁷⁶.

(b) Canvis en la compliança de la paret toràtica

La compliança de la paret toràtica no és homogènia a tot el tòrax ja que la part anterior (esternal) presenta més llibertat de moviment que la posterior (vertebral), condició que s'accentua en supí i afavoreix la ventilació de les regions predominantment anteriors. En decúbit pron, la zona més mòbil de la paret toràtica presenta menys llibertat de moviment per la seva compressió sobre el llit, el que disminueix la compliança de la paret toràtica de forma global i afavoreix una distribució més homogènia de la ventilació. Els estudis coincideixen en documentar un descens significatiu de la compliança de la paret toràtica amb el canvi a decúbit pron^{178 176} que s'ha quantificat entre 60 i 70 mL/cm H₂O de mitjana, sense associar-se a canvis en la compliança del parènquima pulmonar.

Per altra banda, els pacients amb valors superiors de compliança de paret en decúbit supí presenten un major descens d'aquesta amb el gir a decúbit pron. La magnitud d'aquest descens ha estat correlacionada amb l'increment en la PaO₂/FiO₂ en un estudi on es mantenia l'abdomen suspès¹⁷⁷ mentre que en un altre on no es mantenia suspès l'abdomen no es confirma la correlació¹⁷⁶.

(c) Canvis en la capacitat residual funcional

L'augment de la CRF també ha estat proposat com a mecanisme de millora de l'oxigenació en decúbit pron. Els estudis experimentals no han confirmat aquesta hipòtesi. Albert et al¹⁷² comparen la CRF (mesurada amb la tècnica de dilució de l'heli) entre la posició de supí i pron en 6 gossos que mostren milloria gasomètrica

amb decúbit pron (sense suport abdominal) i no va observar-se diferències significatives en la CRF. Resultats similars han estat publicats en altres estudis experimentals^{169 174}. Els autors argumenten que la rapidesa en la millora de la PaO₂ i la seva persistència en alguns pacients quan són girats de nou en supí, fan poc probable que canvis en la CRF en siguin els responsables.

En individus sans sota ventilació mecànica en decúbit pron, la CRF, mesurada amb la tècnica de dilució amb heli, es troba augmentada fins a aproximadament 1 L al comparar-se amb decúbit supí^{179 180 178}. No ha pogut demostrar-se però una correlació entre l'augment de la CRF i els canvis en la PaO₂/FiO₂. En pacients amb lesió pulmonar aguda no s'ha confirmat aquest augment de la CRF en pron^{177 176}.

(d) Canvis en el volum reclutat

Un altre mecanisme proposat per explicar l'augment de la oxigenació amb el decúbit pron ha estat un augment del volum reclutat per la PEEP en decúbit pron respecte la situació en supí.

Estudis experimentals suggereixen la possible presència d'un reclutament alveolar induït per la PEEP superior en pron respecte la posició de supí. Així, l'estudi de Lim et al¹⁸¹ demostra que poden assolir-se valors de PaO₂ similars amb PEEP més baixa en decúbit pron, respecte la posició en decúbit supí. En un altre estudi, Cakar et al¹⁸² mostren que es requereixen nivells de PEEP més baixos en decúbit pron per mantenir la millora de la oxigenació induïda amb una maniobra de reclutament en comparació al decúbit supí.

En l'estudi clínic de Guérin et al ¹⁷⁶ s'estudia el reclutament alveolar induït per la PEEP aplicada segons un criteri clínic i l'intercanvi de gasos en 10 pacients amb SDRA de tipus pulmonar en situació de decúbit supí i decúbit pron. El 50 % dels pacients presenten major reclutament alveolar en pron per un mateix valor de PEEP i es mostra una dèbil correlació entre aquest i l'increment de la PaO₂/FiO₂. Els resultats indiquen, però, que tant els pacients que recluten alvèols en pron com els que no ho fan presenten una millora en la PaO₂/FiO₂, fent-se difícil concloure que el major reclutament alveolar sigui el responsable de la millora gasomètrica.

(6) Influència del tamany i pes del cor sobre el pulmó

Margulies et al ¹⁷³ en un estudi realitzat amb gossos sans en decúbit supí i decúbit pron observen per tomografia computada toràcica que les estructures mediastíniques, i sobretot el cor, es recolzen majoritàriament sobre l'esternó en decúbit pron, mentre que en decúbit supí part del pes cardíac descansa sobre el pulmó que queda sota seu. Els autors especulen sobre la possible pèrdua de volum pulmonar que això podria comportar. Altres estudis suggereixen la mateixa possibilitat ^{183 184}.

Estudis sobre la ventilació regional amb SPECT (tomografia amb ^{81m}Kr) en pacients sense pneumopatia i en ventilació espontània ¹⁸⁵ han demostrat que la presència de cardiomegàlia en decúbit supí produeix una reducció de la ventilació de les regions esquerres mitges i inferiors atribuïda a la compressió del cor sobre el pulmó. Aquest efecte no s'observa en decúbit pron. El percentatge de volum pulmonar situat sota el cor en decúbit supí és aproximadament el 40 % de l'hemitòrax esquerre mentre que en decúbit pron no arriba al 4 % ⁴⁸. Els pacients

amb SDRA presenten un pes i un tamany cardíac superior als voluntaris sans. Això pot ser degut a un augment de l'edema de les parets cardíques, a una dilatació del ventricle dret per la hipertensió pulmonar o a l'estat hiperdinàmic. En aquestes circumstàncies, la pressió exercida pel cor sobre el lòbul inferior esquerre en decúbit supí és superior ($8 \pm 3 \text{ g.cm}^2$ vs $6 \pm 1 \text{ g.cm}^2$, $p < 0,01$) comportant una pèrdua de l'aireació d'aquesta zona ⁵⁴.

(7) Protecció pulmonar

Hi ha evidència experimental que el decúbit pron pot ser una estratègia que protegeix el pulmó del dany induït per la ventilació mecànica ⁷⁵. En pulmons sans d'animals d'experimentació, el dany induït per la ventilació mecànica en decúbit pron es distribueix de forma més homogènia i menys intensa que en decúbit supí ¹⁸⁶. Yamada et al ¹⁸⁷ observen una menor incidència de barotrauma en gossos a qui s'ha induït lesió pulmonar amb àcid oleic quan són ventilats en decúbit pron en comparació a la posició en decúbit lateral, utilitzant els mateixos paràmetres ventilatoris (17 % pneumotòrax en decúbit pron vs 100 % en decúbit lateral, $p < 0,05$). L'estudi histològic dels pulmons d'aquests gossos revela un grau d'infiltració neutròfila i d'hemorràgia similar entre els dos grups però el grup ventilat en decúbit lateral presenta extenses àrees d'atelectasi en les regions dependents mentre que el grup ventilat en decúbit pron presenta una insuflació pulmonar més homogènia, amb atelectasis microscòpiques bilaterals. En un altre estudi, Broccard et al ¹⁸⁸ van administrar àcid oleic a 12 gossos que posteriorment van ser randomitzats a ser ventilats en decúbit supí o en decúbit pron. Els paràmetres ventilatoris utilitzats van

ser els mateixos pels dos grups i consistien en PEEP 10 cm H₂O i volums circulants elevats. Quatre hores després de la randomització es va realitzar un estudi gravimètric i histològic dels pulmons. El grau d'edema va ser similar entre els dos grups. L'anàlisi histològica va demostrar una menor intensitat de les lesions pulmonars en els animals ventilats en decúbit pron, sobretot a expenses de les regions dependents del pulmó que són les que presenten més alteracions histogravimètriques en ambdues posicions.

Per altra banda, el treball de Nishimura et al ¹⁸⁹ on s'estudia 12 conills (6 en pron i 6 en supí) als que es provoca dany pulmonar induït pel ventilador (VILI) utilitzant volums circulants elevats sense PEEP, i es realitza una TC toràcica cada 30 minuts i un estudi histològic al final de l'estudi, mostra com els animals ventilats en decúbit pron presenten opacitats parenquimatoses de forma més tardana que els animals ventilats en supí [60 – 120 min (mediana 75 min) en supí vs 60-270 min (mediana 135 min) en pron, p<0,01], tot i que la localització de les lesions en ambdós casos es situa predominantment als lòbuls inferiors i l'estudi anatomopatològic (que és de tipus qualitatiu) no mostra diferències.

El decúbit pron pot ser una estratègia protectora del dany induït per la ventilació mecànica ja que altera la distribució i disminueix la intensitat de les anomalies histològiques en models experimentals.

ii) Ús clínic del decúbit pron en la SDRA

La ventilació en decúbit pron en pacients amb SDRA produeix un augment significatiu de la PaO₂/FiO₂ i una disminució del *shunt* intrapulmonar en el 60 – 80

% de pacients, permetent un descens de la FiO_2 i la PEEP^{155 149}, sense alterar els paràmetres hemodinàmics pulmonars ni sistèmics, ni modificar les pressions de vies aèries (pressió plateau, pressió mitja i pressió pic) ni en el volum minut¹⁵⁵. Es defineix resposta a la maniobra quan s'aconsegueix un increment de la PaO_2/FiO_2 d'almenys un 20 %, o bé un increment en la PaO_2 d'almenys 10 mm Hg, segons els diferents estudis.

Malgrat la millora en la oxigenació arterial aconseguida amb la maniobra no ha pogut demostrar-se canvis en l'evolució dels malalts. En un estudi multicèntric amb 304 pacients amb SDRA, s'ha ventilat de forma randomitzada en decúbit supí o decúbit pron (aquest darrer durant 10 dies i al llarg de 7 hores per dia). S'ha demostrat una millora del PaO_2/FiO_2 superior en el grup de pacients ventilat en decúbit pron degut tant a un increment de la PaO_2 i a un descens de la FiO_2 . Malgrat això, no ha pogut demostrar-se diferències significatives en la mortalitat entre els dos grups de pacients (mortalitat als 10 dies d'estudi: 21,1 % en pron vs 25 % en supí; mortalitat a l'alta d'UCI: 50,7 % vs 48 %, respectivament; mortalitat als 6 mesos: 62,5 % vs 58,6%, respectivament). En un estudi *post hoc* s'ha detectat una disminució en la mortalitat als 10 dies en el subgrup de pacients amb SDRA més greu quan eren ventilats en decúbit pron (20,5 % en pron vs 40 % en supí, risc relatiu de mort 0,54; interval de confiança, 0,32 – 0,90) sense persistir aquestes diferències més enllà en el temps¹⁵⁷.

(1) *Percentatge de resposta*

Hi ha aproximadament un 15 – 30 % de pacients que no respon a les maniobres de decúbit pron (absència de millora la PaO_2/FiO_2 i de disminució del *shunt* intrapulmonar)^{155 151 148 149 154 190 156 157}. Malgrat la manca de resposta, el gir d'aquests pacients en pron no comporta un deteriorament de la PaO_2/FiO_2 , sinó que aquesta es manté estable o discretament inferior als valors basals, sense trobar-se diferències significatives i sense necessitat d'augmentar la FiO_2 inicial^{42 152 151 155}.

(2) Rapidesa de la resposta

Els efectes del decúbit pron s'observen de forma precoç ja als 30 minuts del gir^{148 154 42 155 156} amb estabilització o tendència a augmentar discretament fins als 120 minuts i mantenir-se de forma estable al llarg del gir^{148 150 151 149 42} fins i tot a les 12- 48 hores¹⁵⁶.

La determinació d'una gasometria als 30 minuts del gir a decúbit pron serveix per discriminar els pacients que presenten resposta dels que no. S'aconsella, però, allargar l'interval de prova fins a 2 hores per detectar els pacients que poden respondre de forma tardana^{155 156}. És interessant remarcar que es pot detectar els pacients que no presentaran resposta al decúbit pron amb la realització d'una gasometria als 30 – 60 minuts del gir a decúbit pron. Si no s'observa un augment en la PaO_2/FiO_2 en aquest interval és molt poc probable que millori al llarg del gir¹⁴⁹.

(3) Tipus de resposta

Segons els canvis en la PaO_2/FiO_2 observats quan els pacients es col·loquen de nou en decúbit supí s'ha descrit dos tipus de resposta: 1) *Resposta persistent*: la millora

de la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ observada en pron es manté ^{149 42 155 156 191}; 2) *Resposta no persistent*: en aquest cas s'observa un descens en la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ a xifres similars a les basals en supí ^{149 147 150 148 42; 152 191}. La millora persistent en la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ pot ser deguda a la neteja bronquial de secrecions que s'ha produït en posició en pron, així com al manteniment del volum reclutat en pron. En aquesta darrera hipòtesi, els nivells de PEEP aplicats poden ser importants. Un cop s'ha superat la pressió d'obertura crítica dels alvèols amb la posició en pron, els pacients amb resposta persistent no presenten col·lapsament alveolar al retornar-los en supí. Papazian et al ¹⁹¹ han observat que els pacients amb resposta ràpida al decúbit pron presenten predominantment una resposta de tipus no persistent, mentre que els pacients amb resposta tardana mostren una resposta de tipus persistent un cop són col·locats de nou en decúbit supí.

(4) *Repetició de la maniobra de decúbit pron al llarg de la SDRA*

Malgrat que normalment es manté la resposta al decúbit pron en els girs successius ^{150 192}, la resposta gasomètrica en un primer gir no sempre és predictiva de resposta en girs ulteriors, i a l'inrevés, un primer gir sense èxit no és predictiu d'absència de resposta en girs posteriors. Així, s'ha descrit que un 29 % dels primers girs amb resposta favorable no manté la resposta en girs successius ¹⁵⁵, i que un 25 % dels primers girs sense resposta presenta resposta en girs posteriors ^{155 190 193}. S'aconsella, per tant, realitzar proves amb decúbit pron a diari, malgrat l'absència de resposta en un primer moment.

(5) Predictors de resposta

No hi ha predictors de resposta a la maniobra de decúbit pron. Al comparar el grup de pacients que presenten resposta amb els que no en presenten no es troba diferències significatives. De totes maneres, sí s'ha observat que la rapidesa en començar la tècnica en el curs de la SDRA és un factor molt important. El decúbit pron realitzat en fases precoces de la SDRA presenta un índex de resposta superior que en fases tardanes ^{151 156}. Un estudi no controlat ha analitzat la resposta al decúbit pron en pacients amb edema agut de pulmó, SDRA i fibrosi pulmonar ¹⁵⁶. La resposta al decúbit pron va observar-se en el 100 % dels pacients amb insuficiència cardíaca, el 75 % dels pacients amb SDRA i en el 0 % dels pacients amb fibrosi pulmonar. També s'ha descrit una associació entre l'èxit de la tècnica i la presència d'uns valors basals de PaO_2/FiO_2 més deteriorats amb un percentatge de *shunt* superior ^{151 149 155}. La presència de distensió abdominal podria també influenciar la resposta al decúbit pron. Mure et al ¹⁷⁴ varen observar en un estudi experimental amb porcs que es produïa una millora en l'oxigenació i de la homogeneïtzació en les relacions V/Q en decúbit pron només en presència de distensió abdominal.

Un estudi amb pacients amb SDRA ha mostrat una millora en l'oxigenació superior amb el decúbit pron en els pacients amb una compliança de la paret toràcica en supí més alta i que presenten un descens superior d'aquesta en pron ¹⁷⁷ suggerint que són pacients que en decúbit supí, degut a la facilitat de moviment de les porcions anteriors de la paret toràcica, podrien presentar major hipoventilació dorsal, mentre que en decúbit pron, es produiria una homogeneïtzació de la ventilació.

La causa de la SDRA no sembla ser un factor important en la presència de resposta al decúbit pron. El percentatge de resposta al decúbit pron no varia de forma important entre els estudis on la majoria de pacients presenta una SDRA de tipus extrapulmonar^{148 153 154 193} i els estudis on la major part de pacients presenta una SDRA de causa pulmonar^{147 42 151 149 155}.

(6) *Efectes adversos*

El canvi de posició a decúbit pron no s'associa a més complicacions que el tractament convencional¹⁵⁷. No s'ha detectat diferències en la incidència del desplaçament d'accessos vasculars o del tub endotraqueal en relació al decúbit supí¹⁵⁷. Els efectes adversos descrits amb el decúbit pron són poc freqüents (menys del 2 % dels girs¹⁴⁹) i la majoria són evitables amb una bona vigilància. Entre ells destaquem:

- Lesions cutànies en les zones declivis com la paret anterior del tòrax, llavis, genolls i front. Pot disminuir-se la incidència amb la col·locació d'apòsits antiúlceres sobre les regions cutànies declivis.
- Desplaçament accidental d'accessos venosos.
- Desplaçament accidental de tub endotraqueal.
- Desplaçament accidental de la sonda nasogàstrica.
- Desplaçament accidental de drenatges pleurals.
- Lesions mucoses: úlceres cornials o linguals.
- Edema facial, conjuntival i palpebral: És l'efecte advers més freqüent en girs prolongats però és reversible al tornar a girar en supí. S'aconsella mantenir els

pacients en posició d'antiTrendelemburg i realitzar girs del cap cada 2 hores a cada costat.

- S'ha descrit un possible augment dels requeriments de sedació i paràlisi muscular, però fins a la data no hi ha estudis que ho recolzin.

(7) *Contraindicacions del decúbit pron*

Les fractures de columna o de pelvis són contraindicacions *absolutes* per la col·locació dels pacients en decúbit pron. La resta de contraindicacions descrites són *relatives* ja que no s'ha pogut demostrar de forma clara un efecte perjudicial amb el canvi de posició i responen més a mesures de prudència davant d'algunes situacions clíniques. Entre elles destaquem:

- Hipertensió endocranial per sobre de 25 mm Hg malgrat un tractament adequat.
- Inestabilitat hemodinàmica malgrat l'ús de drogues vasoactives.
- Esternotomia o laparotomia recent que requereixin cures específiques de la ferida quirúrgica.
- Embaràs.

L'ús de tècniques de depuració renal contínua o la necessitat de drenatges pleurals no contraindiquen la maniobra.

(8) *Aplicació del decúbit pron*

Els pacients que compleixen els criteris diagnòstics de SDRA o ALI proposats per la Conferència de Consens ³ són tributaris d'eventual tractament amb decúbit pron, preferiblement si la SDRA és d'inici precoç. Els diferents estudis inclouen pacients

amb $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 - 200$ mm Hg, que requereixen $\text{FiO}_2 > 0,5$ malgrat tractament amb PEEP ^{150 149 153 155}.

La durada de la posició en pron és força variable entre els diferents estudis i oscil·la entre 4 i 20 hores /dia, deixant un mínim de 4 hores al dia en decúbit supí. S'aconseixa un temps de prova en decúbit pron de dues hores per detectar la resposta al tractament. Si no s'observa resposta, es gira de nou en supí i al dia següent torna a realitzar-se la prova si encara reuneix criteris.

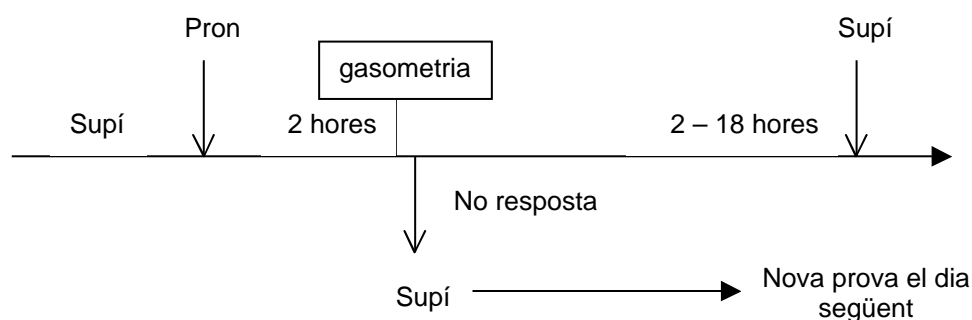


Figura 2: Protocol per aplicar el decúbit pron.

El moment de finalitzar el tractament amb pron serà quan, avaluat diàriament, el pacient deixa de presentar els criteris d'inclusió degut a la millora gasomètrica (per exemple quan la FiO_2 necessària sigui inferior a 0,5, o bé no s'hagi detectat resposta a la maniobra de forma repetida.

iii) Tractament combinat amb decúbit pron i òxid nítric inhalat

El decúbit pron en la SDRA ha estat utilitzat també en combinació amb l'òxid nítric inhalat. Donat que el decúbit pron ha demostrat millorar la ventilació de les regions dorsals prèviament col·lapsades, s'ha hipotetitzat sobre el possible efecte beneficiós amb el tractament combinat amb òxid nítric inhalat, ja que aquest arribaria a més nombre d'unitats alveolars produint una vasodilatació selectiva, millorant encara més les relacions V/Q regionals.

Els diferents treballs on s'analitza l'efecte combinat dels dos tractaments han demostrat un efecte sumatiu en la millora de la PaO_2/FiO_2 amb el decúbit pron i la inhalació d'òxid nítric, sense demostrar-se un efecte sinèrgic ^{100 194 195 196 197 98}. El treball de Johannigman et al ¹⁹⁸ on s'estudia SDRA en pacients traumàtics, mostra, en canvi, un efecte sinèrgic entre els dos tractaments, sent els increments de PaO_2/FiO_2 respecte el decúbit supí de 14 % amb la iNO en supí, de 33 % amb el decúbit pron i del 59 % amb la combinació de decúbit pron i iNO.

La majoria dels estudis coincideixen en observar un major número de pacients amb resposta favorable al decúbit pron en comparació amb la inhalació d'òxid nítric, així com una magnitud de resposta superior amb el decúbit pron. En la **Taula 5** es mostra els estudis més rellevants sobre el tractament combinat de les dues tècniques.

Taula 5: Principals estudis publicats sobre el tractament combinat amb inhalació d'òxid nítric (iNO) i decúbit pron (DP) en la SDRA.

Estudis	Núm. pac.	PaO ₂ basal (mm Hg)	FiO ₂	PaCO ₂ basal (mm Hg)	PEEP (cm H ₂ O)	PaO ₂ /FiO ₂ DP* (mm Hg)	PaO ₂ /FiO ₂ NO* (mm Hg)	PaO ₂ /FiO ₂ DP+iNO* (mm Hg)	resposta DP (%)	resposta iNO (%)
Jolliet et al ⁹⁸	12	62	0,77	58	8	10	6	24	58	42
Papazian et al ¹⁹⁶	14	95	0,74	42	10,5	65	52	133	64	57
Martínez et al ¹⁹⁵	14	110	1	50	10	51	24	87	71	36
Dupont et al ¹⁹⁷	27	97	--	54	6	77	23	---	59	48
Borelli et al ¹⁹⁴	14	94	1	59	11	29	40	75	57	71
Johannigman ¹⁹⁸	16	107	0,65	46	12	54	26	98	87	62

*: canvis en la PaO₂/FiO₂ respecte la situació basal; resposta (%): percentatge de pacients que responen amb cada tractament.

HIPÒTESI I OBJECTIUS

2) HIPÒTESI I OBJECTIUS

El decúbit pron produeix una millora en l'oxigenació arterial amb disminució del *shunt* intrapulmonar mitjançant una redistribució de la ventilació cap a les zones pulmonars dorsals, obrint alvèols prèviament col·lapsats. La utilització de nivells de PEEP adequats milloren l'eficàcia de la tècnica ja que impedeixen el tancament alveolar al final de l'expiració, afavorint el reclutament alveolar amb la ventilació mecànica. La determinació del punt d'inflexió inferior de la corba pressió-volum del sistema respiratori és una forma objectiva per ajustar els nivells de PEEP, i encara que inexacta, és un punt a partir del qual es produeix un augment bruscat del reclutament alveolar. La ventilació dels alvèols és necessària per a que l'òxid nítric per via inhalatòria actui sobre els capil·lars pulmonars i produeixi una vasodilatació selectiva millorant les relacions V/Q regionals i amb això una millora de l'oxigenació.

La combinació dels dos tractaments, degut al diferent mecanisme d'acció, podria tenir efectes sinèrgics sobre l'oxigenació ja que amb el decúbit pron es produeix una ventilació més homogènia permetent que l'òxid nítric actui sobre un número superior d'alvèols amb relació V/Q normal, podent veure el seu efecte potenciat. Els diferents estudis realitzats amb el tractament combinat de les dues tècniques han demostrat una relació additiva entre els dos tractaments^{196 98 199 100 195}^{197 194}, però en cap d'ells s'ha ajustat els nivells de PEEP amb corbes PV, amb el que podria millorar-se el reclutament alveolar i, per tant, els efectes dels dos tractaments.

S'ha descrit diferències en la mecànica respiratòria entre els pacients amb SDRA de tipus pulmonar i els pacients amb SDRA de tipus extrapulmonar que consisteixen en un diferent comportament de la compliança de la paret toràcica així com del reclutament alveolar induït per la PEEP⁵⁵.

L'efecte del decúbit pron sobre el reclutament alveolar induït per la PEEP ha estat poc estudiat en pacients amb SDRA. En l'estudi de Guerin et al¹⁷⁶ s'ha observat un volum reclutat en pron superior a l'observat en decúbit supí en el 50 % dels pacients mentre que en la resta de pacients ha estat del revés. En aquest treball els nivells de PEEP utilitzats han estat ajustats sota criteri clínic. En altres estudis no s'ha observat canvis en el volum al final de l'expiració al comparar les dues posicions¹⁷⁷.

a) HIPÒTESI

- i) L'aplicació d'una PEEP ajustada segons les corbes PV en pacients amb SDRA precoç podria millorar els efectes de la inhalació d'òxid nítric sobre l'oxigenació permetent aconseguir una relació sinèrgica en el tractament combinat amb el decúbit pron.
- ii) El decúbit pron, en comparació amb el decúbit supí, podria augmentar el reclutament alveolar quan es combina amb una PEEP ajustada segons el punt d'inflexió inferior en la corba pressió-volum del sistema respiratori en supí i sense PEEP.
- iii) L'etiologia de la SDRA podria modificar els efectes de la inhalació d'òxid nítric i del decúbit pron sobre l'intercanvi gasós.

b) **OBJECTIUS**

- i) Comparar els efectes hemodinàmics i gasomètrics del tractament combinat d'òxid nítric inhalat i decúbit pron en pacients amb SDRA després d'ajustar els nivells de PEEP segons el punt d'inflexió inferior de les corbes pressió-volum del sistema respiratori.
- ii) Comparar la resposta a ambdós tractaments en funció de la causa que ha desencadenat la SDRA.
- iii) Conèixer els efectes del decúbit pron sobre la mecànica respiratòria en relació al decúbit supí.

PACIENTS I MÈTODE

3) PACIENTS I MÈTODE

a) *ELECCIÓ DELS PACIENTS*

Va estudiar-se de forma prospectiva quinze pacients (10 homes i 5 dones) amb SDRA de diferents causes ingressats a una UCI polivalent. La SDRA va ser diagnosticada segons els criteris proposats per la Conferència de Consens Americana-Europea³. Els pacients van ser inclosos dintre l'estudi quan malgrat estar ventilats amb FiO_2 1 i PEEP presentaven valors de PaO_2 iguals o inferiors a 200 mm Hg durant almenys 24 hores. La gravetat de la SDRA va ser quantificada amb la puntuació del dany pulmonar proposada per Murray i cols⁴. El protocol va ser aprovat pel comitè d'ètica de l'hospital i va obtenir-se el consentiment informat firmat pels familiars dels pacients. Vàrem excloure pacients amb traumatisme cranial, fístula broncopleural, portadors de traqueostomia i els pacients a qui s'havia decidit limitació terapèutica. Va recollir-se la puntuació obtinguda en l'índex de gravetat APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)²⁰⁰ a l'ingrés. Altres variables recollides varen ser: sexe, edat, causa de la SDRA, dies previs a l'estudi sota ventilació mecànica, mortalitat i estudi necròptic en els casos en què va realitzar-se.

Tots els pacients estaven intubats, i durant l'estudi van ser sedats i paralizats amb midazolam endovenós, clorur mòrfic i bromur de pancuroni. Els ventiladors utilitzats van ser Servo 900 C (Siemens-Elema, Solna, Suècia) o bé Evita 2 (Dräger, Lübeck, Alemanya). Tots els pacients eren ventilats en la modalitat controlada per volum amb flux inspiratori constant. Els paràmetres ventilatoris van mantenir-se

invariables al llarg de l'estudi, escollint els volums circulants necessaris per mantenir una pressió *plateau* al final de l'inspiració inferior a 36 cm H₂O i que oscil·laven entre 6 i 10 mL/kg del pes corporal, ajustat segons el metge responsable de cada pacient, permetent la hipercàpnia permissiva. No va permetre's canvis en la medicació ni en els paràmetres ventilatoris al llarg de l'estudi. Els criteris per classificar la causa de la SDRA en pulmonar o extrapulmonar va fer-se segons criteris clínics⁵⁵.

b) *PROTOCOL*

Va estudiar-se els pacients en quatre situacions: 1) Decúbit supí sense inhalació d'òxid nítric (DS); 2) Decúbit supí amb inhalació d'òxid nítric (DS+NO); 3) Decúbit pron sense inhalació d'òxid nítric (DP); i 4) Decúbit pron amb inhalació d'òxid nítric (DP+NO).

L'estudi va iniciar-se primer en supí, i va randomitzar-se la inhalació d'òxid nítric en cada posició, de manera que la seqüència de l'estudi va ser la següent:

- (1) DS, seguit de SP+NO, DP, i després DP+NO (4 pacients)
- (2) DS+NO, seguit de DS, DP, i després DP+NO (4 pacients)
- (3) DS, seguit de SP+NO, DP+NO, i després DP (4 pacients)
- (4) DS+NO, seguit de SP, DP+NO, i després DP (3 pacients)

Aquest mètode va permetre la comparació entre la resposta al canvi de posició i a la inhalació d'NO. Les dades van ser recollides en cada situació després de 30 minuts d'estabilització.

La PEEP extrínseca s'escollia segons el punt d'inflexió inicial de la corba pressió-volum com explicarem més endavant. Si no s'observava un punt d'inflexió inicial, s'aplicava una PEEP de 10 cm H₂O. El valor de PEEP aplicat es va mantenir constant al llarg de l'estudi, així com el volum circulant i la FiO₂ 1. Al girar els pacients en decúbit pron, va col·locar-se l'abdomen directament sobre el llit.

La inhalació d'NO va realitzar-se a nivell de la branca inspiratòria del ventilador a través d'un caudalímetre de precisió (AGA S.A., Toulouse, França) per administrar fluxos que oscil·laven entre 0,2 i 1 L/min. La font d'NO era una bombona certificada de 700 parts per milió (ppm) d'òxid nítric en nitrogen (Abelló, Oxígeno-Linde S.A., Barcelona, Espanya). La dosi administrada era de 5 ppm d'NO mesurada a nivell de la peça en Y del ventilador amb un analitzador per quimioluminiscència de resposta ràpida (NOX 4000 Sérès; Aix-en-Provence, França).

Es va considerar que un pacient presentava resposta a l'NO inhalat o al decúbit pron si es produïa un augment de la PaO₂/FiO₂ igual o superior al 20 % respecte el valor basal (supí). Els pacients que no presentaven resposta mostraven un augment de la PaO₂/FiO₂ inferior al 20 %. Els pacients amb deterioració gasomètrica eren els que presentaven una disminució de la PaO₂/FiO₂ superior al 20 % respecte els valors basals.

c) REALITZACIÓ DE LES CORBES PRESSIÓ-VOLUM

Per a la realització de la corba PV es col·locava un pneumotacògraf Fleisch núm. 2 (Metabo; Épalinges, Suïssa), calibrat amb una xeringa d'un litre d'aire, entre el tub endotraqueal i la peça en Y del circuit del ventilador. El volum s'obtenia mitjançant

la integració numèrica de la senyal de flux. Entre en pneumotacògraf i el tub endotraqueal es col·locava un transductor de pressió per a mesurar la pressió de la via aèria (Validyne MP 45, ± 225 cm H₂O, Northridge, CA, EEUU). Les senyals de flux i pressió es van digitalitzar a una freqüència de 100 Hz mitjançant una placa analògica digital de 12 bits de resolució (DT 2901; Data Translation, Marlboro, MA, EEUU) i van ser adquirides mitjançant un microprocessador IBM 55 Sx. Es col·locava també una vàlvula de Collins i una vàlvula unidireccional de Rudolph, intreposant els dos segments de la tubuladura entre la peça en Y i el pneumotacògraf, a fi de crear un circuit on l'aire insuflat pel ventilador pogués entrar al pacient en cada inspiració però no sortir-ne. La compliança del circuit de mesura era de 0,3 mL/cm H₂O.

Es deixava el pacient amb ZEEP. Abans de l'obtenció de la corba PV s'aspirava les secrecions respiratòries del pacient i es reconecava al respirador amb ZEEP fins que la saturació arterial mesurada amb pulsioximetria assolís els valors previs a la desconnexió. En aquest moment el pacient era desconnectat del respirador permetent una espiració passiva fins a flux espiratori nul, de manera que arribés al volum d'equilibri del sistema respiratori, o capacitat residual funcional (CRF). Llavors, els paràmetres ventilatoris eren modificats per obtenir un V_T entre 50 i 125 mL, una freqüència respiratòria entre 15 – 20 rpm i un Ti/Ttot del 20 % sense pausa inspiratòria. Es connectava el pacient al circuit i es realitzava, d'aquesta manera, increments successius de volum pulmonar entre 50 – 125 mL/min, augmentant la pressió de la via aèria de forma gradual, amb una pausa entre cada insuflació equivalent a:

$$pausa = (60 / \text{freqüència respiratòria}) \cdot 0,8$$

A l'arribar a una pressió estàtica de la via aèria de 30 – 35 cm H₂O, s'aturava la maniobra, permetent un buidament pulmonar passiu, desconnectant el pacient del respirador. D'aquesta manera s'obtenia la corba PV amb ZEEP.

Amb la corba PV es determinava el genoll d'inflexió inferior (punt de pressió a partir del qual la corba arriba a la màxima pendent) per ajustar el valor de PEEP a aplicar. Als pacients que no presentaven punt d'inflexió inferior s'aplicava una PEEP de 10 cm H₂O.

d) CÀLCUL DEL VOLUM RECLUTAT

A 12 dels 15 pacients va realitzar-se càlculs del volum reclutat per la PEEP en supí i en pron. Amb el pacient ventilat amb els paràmetres assignats i amb la PEEP ajustada segons la corba PV, es col·locava el pneumotacògraf i el transductor de pressió com hem explicat prèviament, i es procedia a la desconexió del ventilador després d'una pausa teleinspiratòria. Es calculava el volum espirat fins a obtenir un flux espiratori igual a zero. A aquest volum s'hi restava el volum circulat per obtenir la diferència de capacitat residual funcional induïda per la PEEP (CRF) (Figura 3). Es realitzava una segona corba PV amb PEEP. El càlcul del volum reclutat per la PEEP es mesurava com la diferència entre l'increment de volum obtingut per la PEEP (CRF) menys l'increment de volum obtingut en la corba PV en ZEEP a un valor de Paw estàtica igual a la PEEP (Figura 4).

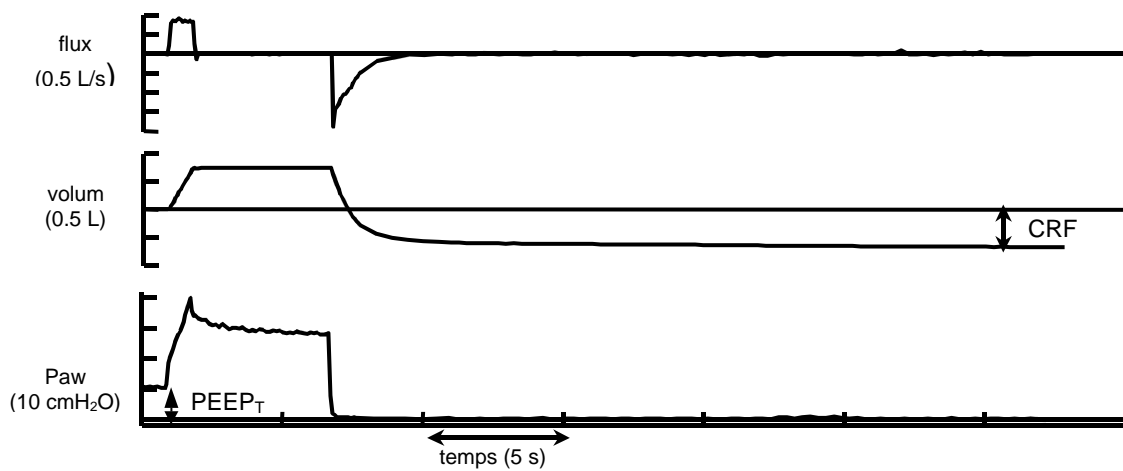


Figura 3: Càlcul de l'increment de CRF (δCRF); $PEEP_T$, $PEEP$ total.

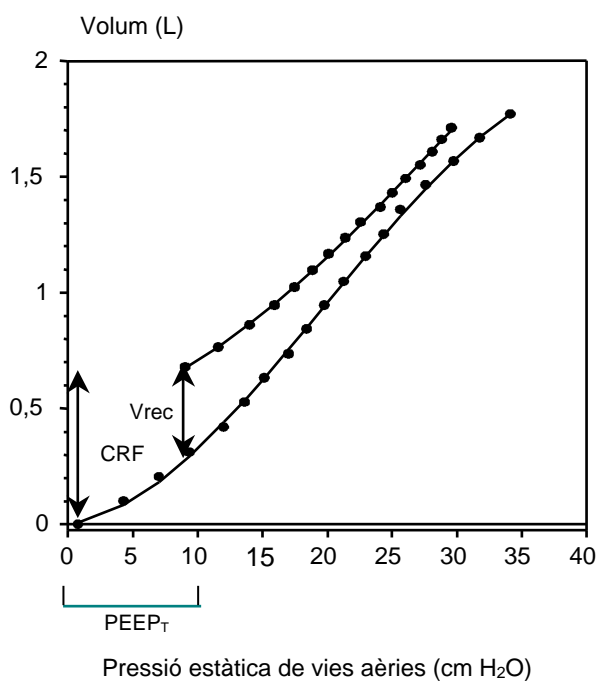


Figura 4: Càlcul del volum reclutat (V_{rec}) sobre les corbes PV a nivell de PEEP.

e) **RECOLLIDA DE DADES**

Pels càlculs hemodinàmics i les mesures gasomètriques va col·locar-se una cànula arterial (radial o femoral) i un catèter de termodilució de tres llums a l'artèria pulmonar (Baxter 93A831H, Irvine, CA, USA). El cabal cardíac va determinar-se per la tècnica de termodilució. Les anàlisis de gasos arterials van realitzar-se amb un analitzador de gasos sanguinis (Radiometer ABL 300, Copenhagen, Dinamarca). Tots els pacients eren monitoritzats amb electrocardiograma (Hewlett Packard 78346A, Böblingen, Alemanya) i amb pulsioximetria de forma contínua (Ohmeda Biox 3740, Louisville, CO, EEUU).

Les mostres arterials sistèmiques i pulmonars eren tretes simultàniament amb xeringues de plàstic heparinitzades i analitzades de forma immediata per la determinació del pH i la gasometria. Va recollir-se els següents paràmetres hemodinàmics: pressió arterial sistèmica sistòlica, mitjana i diastòlica, pressió de l'artèria pulmonar sistòlica, mitjana i diastòlica, pressió venosa central, pressió capil·lar pulmonar, cabal cardíac i freqüència cardíaca. Va anotar-se també la freqüència respiratòria, el volum circulant (V_T), la relació I:E, la PEEP total (PEEP_T: suma de la PEEP externa i la PEEP intrínseca), la pressió pic, mitjana i *plateau* ($P_{plateau}$). La $P_{plateau}$ i la PEEP_T van ser claculades amb una oclusió de 3–5 segons al final de la inspiració i de l'expiració, respectivament. Va calcular-se la compliança del sistema respiratori (C_{rs}) d'acord amb la fórmula $C_{rs} = V_T / (P_{plateau} - PEEP_T)$.

Equacions estàndard van ser utilitzades per calcular l'índex de resistències vasculars sistèmiques (IRVS) i l'índex de resistències vasculars pulmonars (IRVP).

El *shunt* intrapulmonar (Q_s/Q_t) va calcular-se amb la fórmula de Berggren²⁰¹ com $Cc'O_2 - CaO_2 / Cc'O_2 - CvO_2$, on $Cc'O_2$ és el contingut d'oxigen a nivell capil·lar, CaO_2 el contingut d'oxigen arterial i CvO_2 el contingut d'oxigen en sang venosa barrejada.

f) **ESTUDI ESTADÍSTIC**

Tots els resultats són expressats com a mitjana \pm desviació estàndard (DS) si no s'indica d'altra manera. L'anàlisi estadística va realitzar-se amb el paquet estadístic SPSS 6.1 (Statistical Package for Social Sciences, Inc; Chicago, IL, EEUU).

Per l'estudi dels efectes combinats de la inhalació d'NO i el decúbit pron va realitzar-se una anàlisi de la variància per mesures repetides amb dos factors: 1) posició, amb dos nivells (supí i pron), i 2) inhalació d'òxid nítric, amb dos nivells (sí i no). Aquest mètode ens va permetre comparar els efectes del DS i DP, els efectes de la iNO es supí i pron, i les interaccions entre els dos tractaments (posició i inhalació). Una $p < 0,05$ es va considerar significativa. Si hi havia diferències significatives, es realitzava comparacions entre dues condicions (DS vs DP, DS vs DS+NO, DP vs DP+NO) amb el test de *t*-Student per a mesures aparellades. Va utilitzar-se el test de Xi-quadrat per a la comparació de les variables qualitatives.

Per l'estudi del volum reclutat en supí i pron va realitzar-se l'anàlisi estadística de tipus no paramètric amb el test de Wilcoxon per a dades aparellades o el test U de Mann-Whitney per a dades independents, considerant significativa una $p < 0,05$.

RESULTATS

4) **RESULTATS**

a) ***ESTUDI DELS EFECTES A CURT TERMINI DEL TRACTAMENT COMBINAT iNO I DECÚBIT PRON***

i) Característiques generals

Les característiques de la població d'estudi es mostren en les **Taules 6 i 7**. No hem observat cap de les complicacions descrites a curt termini atribuïdes al gir a decúbit pron com són extubació accidental, retirada de catèters vasculars, aparició d'arítmies cardíques o d'inestabilitat hemodinàmica, entre d'altres.

El diagnòstic clínic, les dades microbiològiques i la situació en la que es trobaven els pacients el dia de l'estudi queden reflectides en la **Taula 8**. La mortalitat global de la sèrie ha estat de 80 % (12/15). Mostrem també el resultat de l'estudi necròptic que va fer-se en cinc dels pacients, així com els dies que van transcórrer des de l'estudi al dia de la mort.

No hem observat diferències significatives entre la posició de decúbit supí i decúbit pron en la pressió pic de vies aèries (42 ± 6 cm H₂O vs 41 ± 7 cm H₂O, respectivament) i la pressió *plateau* (28 ± 5 cm H₂O vs 29 ± 6 cm H₂O, respectivament). Tampoc hem detectat canvis significatius en la compliança quasiestàtica del sistema respiratori entre les dues posicions amb els pacients ventilats amb PEEP (35 ± 14 mL/cm H₂O en supí vs 35 ± 18 mL/cm H₂O en pron).

Taula 6: Etiologia de la SDRA, dades gasomètriques basals i paràmetres ventilatoris de tota la població en supí i amb FiO_2 1.

Pac	Etiologia	LIS	PaO ₂	PaCO ₂	Pes	V _T	FR	PEEPt
Núm.	(Tipus)		(mm Hg)	(mm Hg)	(Kg)	(mL)	(rpm)	(cm H ₂ O)
1	Peritonitis (2)	3.5	69	63	70	470	26	10
2	Pneumònia (1)	2.0	174	67	75	770	20	6
3	Shock sèptic (2)	3.75	59	67	80	380	34	15
4	Pneumònia (1)	2.75	58	78	75	530	20	10
5	Pneumònia (1)	3.0	67	61	65	450	20	10
6	Pneumònia (1)	3.25	55	81	95	570	22	12
7	Pneumònia (1)	2.5	64	105	75	450	16	8
8	Pneumònia (1)	3.25	49	49	55	540	20	9
9	Pneumònia (1)	2.75	124	57	90	735	20	10
10	Pneumònia (1)	2.5	53	43	75	700	21	5
11	Peritonitis (2)	3.25	182	44	70	685	17	10
12	Pancreatitis (2)	2.75	91	58	78	700	19	14
13	Shock sèptic (2)	3.25	159	60	65	475	18	14
14	Shock sèptic (2)	2.5	185	63	80	520	23	7
15	Pancreatitis (2)	3.25	199	81	80	485	19	13
	mitjana ± DS	2.9±0.4	106±58	65±16	75±10	564±122	21±4	10±3

Tipus (1): SDRA pulmonar; Tipus (2): SDRA extrapulmonar

Taula 7: Dades clíniques rellevants i evolució dels 15 pacients.

Pac núm.	Edat (anys)	APACHE II	Dies previs amb VM	Inici SDRA (dies)	Dies UCI (dies)	Evolució
1	73	12	5	5	10	<i>exitus</i>
2	49	13	7	7	49	<i>exitus</i>
3	30	12	3	3	9	<i>exitus</i>
4	61	17	2	2	21	<i>viu</i>
5	75	16	2	2	9	<i>exitus</i>
6	36	18	3	3	19	<i>exitus</i>
7	55	20	3	3	10	<i>exitus</i>
8	37	21	2	2	25	<i>exitus</i>
9	73	12	9	3	29	<i>exitus</i>
10	75	19	1	1	36	<i>exitus</i>
11	61	14	5	5	25	<i>exitus</i>
12	46	11	3	3	28	<i>exitus</i>
13	33	17	1	1	8	<i>viu</i>
14	59	32	2	2	6	<i>exitus</i>
15	33	27	28	5	77	<i>viu</i>
mitjana ± DS	53±17	17±6	5±7	3±1	24±19	

Inici SDRA: dies des del diagnòstic de la SDRA i el dia de l'estudi; Dies UCI: dies d'ingrés a UCI;

Dies previs amb VM: dies previs a l'estudi amb ventilació mecànica.

Taula 8: Dades clíniques, microbiològiques i histològiques de tota la població.

Pac. Núm.	Etiologia	Diagnòstic clínic	Cultius	Xoc sèptic	Inotrops	Troballes necròpsiques (dies)
1	Peritonitis	Úlcera gàstrica perforada	<i>E. faecalis</i> ^s	+	NA+DP	-
2	Pneumònia	SIDA	<i>Pneumocystis carinii</i> ^p	-	-	-
3	Xoc sèptic	Paludisme Pancreatitis necrotitzant Fracàs renal	-	+	NA	DAD, infarts hemorràgics pulmonars i pneumònia focal. Pancreatitis necrotitzant (9)
4	Pneumònia	PAC	<i>Str. pneumoniae</i> ^{s,p}	-	-	-
5	Pneumònia	PAC	-	+	NA	DAD. Broncopneumònia (9)
6	Pneumònia	Leucèmia i TMO Pn Nos	-	+	DP	DAD, membranes hialines, necrosi cel·lular epitelial, fibrosi intersticial (19)
7	Pneumònia	Càncer pulmonar Pn Nos	-	-	-	-
8	Pneumònia	ADVP Pneumònia aspirativa Rabdomiòlisi	<i>Candida sp</i> ^s	+	NA+DP	-
9	Pneumònia	PAC	-	+	NA+DP	-
10	Pneumònia	Pn Nos	<i>E. coli</i> ^s , <i>Proteus sp</i> ^o , <i>Candida sp</i> ^p	+	NA+DP	-
11	Peritonitis	Càncer de colon perforat	<i>Pseudomonas sp</i> ^a , <i>Enterobacteriaceae</i> ^a , <i>Str. viridans</i> ^a	+	DP	-
12	Pancreatitis	Pancreatitis necrotitzant	-	+	DP	Pancreatitis necrotitzant Pancreatitis, abscess pancreàtic. DAD amb edema alveolar i hemorràgia (28)
13	Xoc sèptic	Càncer de mama	-	+	NA+DP	-
14	Xoc sèptic	Linfoma no-Hodgkin	-	+	NA+DP	Endocarditis aòrtica. DAD sense pneumònia histològica (6)
15	Pancreatitis	Pancreatitis alcohòlica	<i>Pseudomonas sp</i> ^a , <i>Candida sp</i> ^a , <i>Enterobacteriaceae</i> ^a , <i>Bacteroides sp</i> ^a	+	NA+DP	-

SIDA: Síndrome de la immunodeficiència adquirida; PAC: Pneumònia adquirida a la comunitat; TMO: Trasplantament de moll d'os; Pn Nos: pneumònia nosocomial; ADVP: addicta a drogues per via parenteral; DAD: dany alveolar difús; Cultius: ^s: sang; ^p: pulmó; ^a: abdomen; ^o: orina; Xoc sèptic: + sí, - no; NA: noradrenalina; DP: dopamina; (dies): dies passats entre l'estudi i la necròpsia.

ii) *Intercanvi de gasos i hemodinàmica*

Aquestes dades es resumeixen en la **Taula 9**. La posició en decúbit pron, en comparació amb el decúbit supí, s'acompanya d'un augment de la PaO₂ (p<0,001). La inhalació d'òxid nítric augmenta la PaO₂ de forma significativa en supí (p=0,013) i en pron (p=0,005), sense diferències significatives en la millora entre les dues posicions. L'increment de la PaO₂ produït amb el gir de decúbit supí a decúbit pron és significativament superior a l'observat amb la inhalació d'NO en supí (78 ± 59 vs 25 ± 34 mm Hg, respectivament, p=0,001) (**Figura 5**). Comparat amb la situació de decúbit supí, la combinació de decúbit pron i inhalació d'òxid nítric produeix un increment en la PaO₂/FiO₂ de 106 ± 58 a 225 ± 93 mm Hg (p<0,001), sense poder-se demostrar una interacció entre els dos tractaments. Els efectes sobre l'oxigenació de l'òxid nítric inhalat i el decúbit pron són de tipus additiu.

La inhalació d'NO produeix un descens significatiu de la pressió mitjana de l'artèria pulmonar, i de l'IRVP, tant en decúbit supí com en decúbit pron. No hem trobat correlació entre els canvis en la PaO₂/FiO₂ i els valors basals de l'IRVP.

Taula 9: Intercanvi de gasos i hemodinàmica per a tots els pacients, ventilats amb FiO_2 1 en les quatre situacions estudiades.

	DS	DS + iNO	DP	DP + i NO	Ef. posició p	Ef. iNO p
PaO ₂ (mm Hg)	106 ± 58	131 ± 69*	184 ± 67 [†]	225 ± 93	<0.001	0.001
PvO ₂ (mm Hg)	43 ± 11	45 ± 10	49 ± 10 [†]	48 ± 8	0.018	0.784
SaO ₂ (%)	92 ± 7	96 ± 5*	99 ± 2 [†]	99 ± 2	0.001	0.007
SvO ₂ (%)	71 ± 11	74 ± 11	78 ± 8 [†]	79 ± 9	0.002	0.057
PaCO ₂ (mm Hg)	65 ± 16	60 ± 15*	66 ± 21	60 ± 17	0.535	0.009
PAm (mm Hg)	68 ± 12	72 ± 13	73 ± 11	76 ± 10	0.121	0.115
PAPm (mm Hg)	29 ± 7	26 ± 5*	28 ± 5	24 ± 5	0.239	0.001
PCP (mm Hg)	12 ± 3	12 ± 4	12 ± 4	11 ± 4	0.695	0.737
IC (L/min/m ²)	4.6 ± 1.5	4.7 ± 1.1	4.5 ± 1.4	4.4 ± 1.5	0.102	0.623
Qs/Qt (%)	47 ± 13	42 ± 11*	34 ± 10 [†]	31 ± 9	<0.001	0.01
FC (bpm)	117 ± 19	112 ± 20	112 ± 21	107 ± 21	0.053	0.015
IRVS(din.s.cm ⁻⁵ /m ²)	1093 ± 361	1164 ± 452	1257 ± 470 [†]	1439 ± 686	0.02	0.107
IRVP(din.s.cm ⁻⁵ /m ²)	309 ± 129	257 ± 91*	321 ± 166	275 ± 164	0.502	0.002
CaO ₂ (mL/dL)	12 ± 2	13 ± 2*	14 ± 2 [†]	14 ± 2	<0.001	<0.001
DO ₂ (mL/min/m ²)	602 ± 219	631 ± 181	647 ± 249	631 ± 256	0.316	0.662

DS: decúbit supí; DP: decúbit pron; iNO: Inhalació d'òxid nítric; Ef. posició: efectes de la posició; Ef. iNO: efectes de la inhalació d'NO; PaO₂: pressió parcial arterial d'oxigen; PvO₂: pressió parcial venosa mixta d'oxigen; SaO₂: saturació arterial d'oxigen; SvO₂: saturació venosa mixta d'oxigen; PaCO₂: pressió parcial arterial de CO₂; PAm: pressió arterial sistèmica mitjana; PAPm: pressió d'artèria pulmonar mitjana; PCP: pressió capil·lar pulmonar; IC: índex cardíac; Qs/Qt: shunt intrapulmonar; FC: freqüència cardíaca; IRVS: índex de resistències vasculars sistèmiques; IRVP: índex de resistències vasculars pulmonars; CaO₂: contingut arterial d'oxigen; DO₂: índex de transport d'oxigen. *: DS vs DS+iNO; [†]: DS vs DP; [‡]: DP vs DP+iNO.

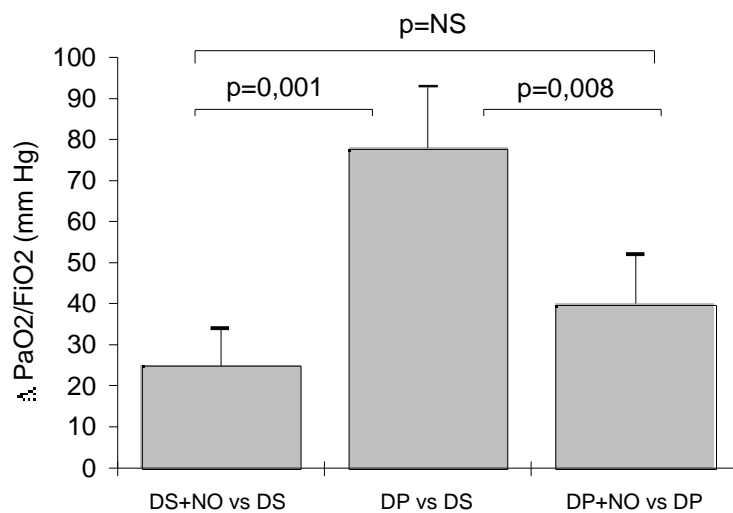


Figura 5: Increment de la PaO₂/FiO₂ en mm Hg (mitjana ± SEM) entre les diferents situacions: DS+NO vs DS; DP vs DS; i DP+NO vs DP.

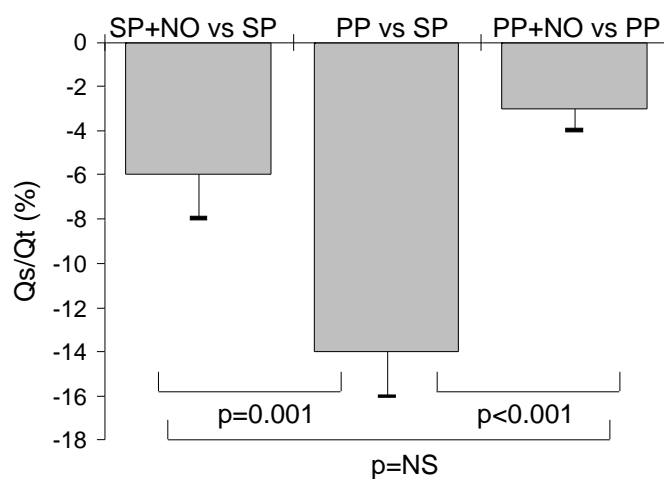


Figura 6: Diferència de Qs/Qt (mitjana ± SEM) entre les diferents situacions. DS+NO vs DS; DP vs DS; i DP+NO vs DP.

La inhalació d'NO produeix un descens en el *shunt* intrapulmonar de $-5,8 \pm 7,6$ % en supí i de $-2,5 \pm 5,6$ % en pron, sense presentar diferències significatives entre les dues posicions (**Figura 6**). El percentatge de descens en el Qs/Qt és d'un 28 ± 13 % amb el gir de decúbit supí a decúbit pron, valor que és significativament superior ($p < 0,001$) a l'observat amb la inhalació de NO en supí (11 ± 17 %).

Amb la inhalació d'NO els nivells de metahemoglobina s'han mantingut en tots els casos per sota de 2,5 % i la concentració de NO₂ mesurada a nivell de la peça en Y del ventilador han estat sempre per sota de 0,01 ppm.

iii) Resposta al tractament combinat segons l'etiologia de la SDRA (SDRA pulmonar vs SDRA extrapulmonar)

En la **Taula 10** hem reflectit els índex de gravetat, l'edat i els paràmetres ventilatoris emprats segons l'etiologia de la SDRA. La PEEP total, ajustada segons el punt d'inflexió inferior de la corba PV del sistema respiratori, va ser significativament superior en el grup de pacients amb SDRA extrapulmonar (12 ± 3 cm H₂O en SDRA extrapulmonar vs $8,7 \pm 2$ cm H₂O en SDRA pulmonar, $p=0,04$). No vàrem detectar diferències significatives en la compliança del sistema respiratori entre les dues etiologies de SDRA, calculada com $V_T / (P_{plateau} - PEEP)$.

Els efectes induïts pel decúbit pron i la inhalació d'NO en l'intercanvi de gasos i en l'hemodinàmica en funció de l'etiologia de la SDRA es mostren en la **Taula 11**. El *shunt* intrapulmonar va ser significativament inferior ($p=0,05$) en els

pacients amb SDRA extrapulmonar comparat amb els pacients amb SDRA pulmonar tant en decúbit supí (53 ± 14 vs 41 ± 17 %, respectivament) com en decúbit pron (38

Taula 10: Característiques generals dels pacients segons l'etiologia de la SDRA.

	SDRA pulmonar (n=8)	SDRA extrapulmonar (n=7)	p
APACHE II	17 ± 3	18 ± 8	0,80
LIS	$2,7 \pm 0,4$	$3,2 \pm 0,4$	0,07
Edat (anys)	58 ± 16	47 ± 16	0,27
Freqüència respiratòria (rpm)	$20 \pm 1,7$	22 ± 6	0,30
Volum circulant (mL)	593 ± 126	530 ± 118	0,30
C_{qst} , sr supí (mL/cm H ₂ O)	37 ± 16	30 ± 10	0,32
C_{qst} , sr pron (mL/cm H ₂ O)	40 ± 22	30 ± 11	0,31
PEEP _T (cm H ₂ O)	$8,7 \pm 2$	12 ± 3	0,04

C_{qst}, sr: compliança quasiestàtica del sistema respiratori.

± 10 vs 29 ± 6 %, respectivament). Com es reflecteix en la **Figura 7**, en decúbit pron, els pacients amb SDRA extrapulmonar van mostrar una PaO₂/FiO₂ significativament superior respecte els pacients amb SDRA pulmonar (p=0,015). En la SDRA pulmonar vàrem observar una millora significativa en la PaO₂/FiO₂ amb la inhalació d'NO tant en decúbit supí com en decúbit pron. En la SDRA extrapulmonar, la PaO₂/FiO₂ millora de forma discreta amb la inhalació d'NO, no assolint significància estadística, ni en decúbit supí ni en decúbit pron. Només el canvi de posició de supí a pron millora la PaO₂/FiO₂ (p=0,015) en la SDRA extrapulmonar. L'increment en la PaO₂/FiO₂ produït amb el decúbit pron, en relació a la situació basal, no va mostrar diferències significatives entre les dues etiologies de SDRA.

Taula 11: Paràmetres gasomètrics i hemodinàmics en 8 pacients amb SDRA pulmonar (Pu) i 7 pacients amb SDRA extrapulmonar (Epu).

	Etio.	DS	DS + iNO	DP	DP+ iNO	Ef. posició P	Ef. iNO p
PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	(Pu)	81 ± 45	100 ± 50*	146 ± 53 [†]	197 ± 98	0.01	0.011
	(Epu)	135 ± 60	166 ± 74	227 ± 57 [†]	256 ± 82	0.022	0.07
PvO ₂ (mm Hg)	(Pu)	40 ± 10	41 ± 10	50 ± 13 [†]	46 ± 10	0.01	0.736
	(Epu)	47 ± 12	49 ± 10	49 ± 6	50 ± 6	0.567	0.084
SaO ₂ (%)	(Pu)	89 ± 7	93 ± 6*	98 ± 2 [†]	98 ± 2	0.006	0.04
	(Epu)	96 ± 4	98 ± 1	99 ± 1	99 ± 1	0.091	0.1
SvO ₂ (%)	(Pu)	67 ± 12	70 ± 13	77 ± 12 [†]	76 ± 12	0.004	0.57
	(Epu)	75 ± 10	79 ± 5	80 ± 4	82 ± 4	0.188	0.025
CaO ₂ (mL/dL)	(Pu)	12 ± 1	13 ± 1*	13 ± 2 [†]	14 ± 1	0.003	0.019
	(Epu)	13 ± 2	13 ± 2	14 ± 2 [†]	14 ± 2	0.037	0.046
PaCO ₂ (mm Hg)	(Pu)	68 ± 20	61 ± 18*	72 ± 27	64 ± 22	0.102	0.048
	(Epu)	62 ± 11	59 ± 11	60 ± 10	57 ± 10	0.212	0.04
PAPm (mm Hg)	(Pu)	30 ± 7	27 ± 5*	29 ± 6	24 ± 6	0.158	0.011
	(Epu)	27 ± 5	25 ± 4	27 ± 5	25 ± 5	0.76	0.002
IC (L/min/m ²)	(Pu)	4.8 ± 1.9	4.6 ± 1.2	4.5 ± 1.6	4.4 ± 1.9	0.181	0.443
	(Epu)	4.5 ± 0.9	4.8 ± 1.1	4.5 ± 1.2	4.4 ± 1.2	0.38	0.437
Qs/Qt (%)	(Pu)	53 ± 14	46 ± 13*	38 ± 10 [†]	33 ± 11	0.001	0.021
	(Epu)	41 ± 7	37 ± 8	29 ± 6 [†]	29 ± 6	0.005	0.274
IRVS (din.s.cm ⁻⁵ /m ²)	(Pu)	1115 ± 317	1276 ± 436	1260 ± 455	1541 ± 816	0.133	0.121
	(Epu)	1069 ± 430	1038 ± 470	1254 ± 525	1321 ± 540	0.106	0.715
IRVP (din.s.cm ⁻⁵ /m ²)	(Pu)	341 ± 140	301 ± 98	382 ± 170	317 ± 185	0.443	0.044
	(Epu)	272 ± 115	208 ± 53*	251 ± 142	226 ± 134	0.947	0.024

Etio. etiologia de la SDRA. La resta d'abreviacions veure Taula 9. Significància $p < 0.016$: *: S vs

S+NO; [†]: S vs P; [‡]: P vs PP+NO.

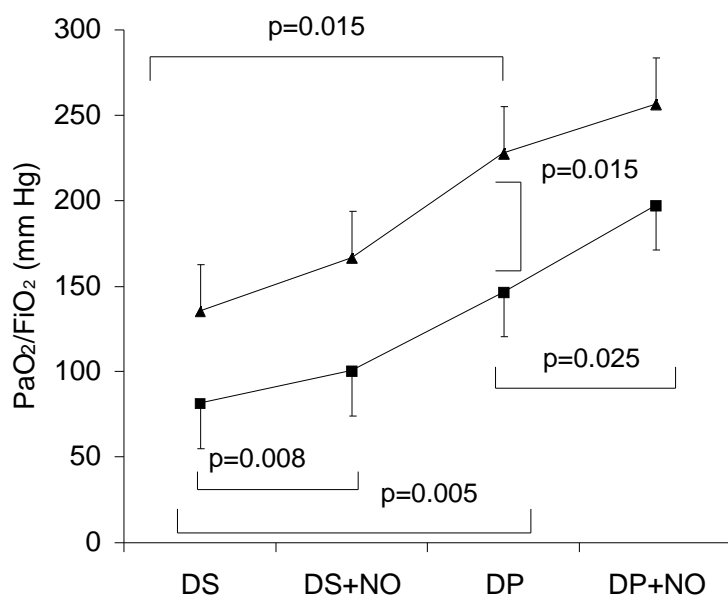


Figura 7: PaO₂/FiO₂ (mitjana ± SEM) en les diferents situacions en el grup de pacients amb SDRA extrapulmonar (triangles) i SDRA pulmonar (quadrats).

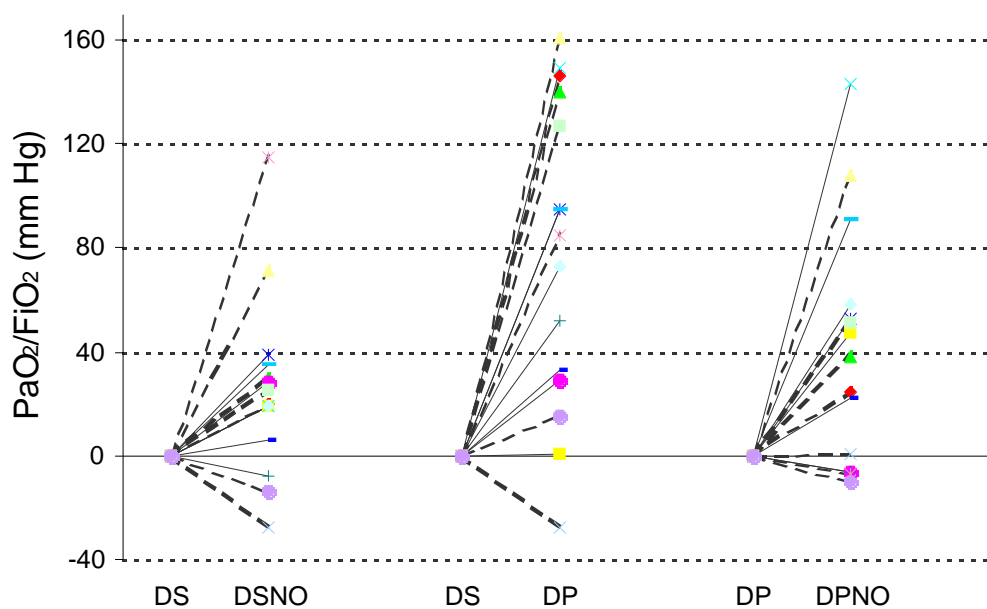


Figura 8: Canvis individuals en la PaO_2/FiO_2 (en mm Hg) entre les diferents situacions. Les línies discontinües representen els pacients amb SDRA de tipus extrapulmonar i les línies contínues pacients amb SDRA de tipus pulmonar.

iv) Canvis individuals en la PaO_2 induïts pel decúbit pron i la inhalació d'NO

La inhalació d'NO indueix una millora en la PaO_2 per sobre del 20 % en el 60 % dels pacients (9 de 15) en supí, i en 46,6 % dels pacients (7 de 15) en pron, mentre que el 80 % dels pacients (12 de 15) presenten resposta amb el gir a decúbit pron (veure **Taula 12**). Els canvis individuals en l'oxigenació arterial es mostren en la **Figura 8**. Tots els pacients que responen a la inhalació d'NO en supí també responen amb el decúbit pron, i el 50 % dels pacients que responen al decúbit pron també mostren resposta addicional amb la inhalació d'NO mentre estan en aquesta posició.

Dos pacients, número 13 i número 15 (13 %), no responen a cap intervenció (inhalació d'NO en supí, inhalació d'NO en pron i gir de decúbit supí a decúbit pron). Cap pacient ha presentat un deteriorament de la seva PaO_2 basal en supí a nivells superiors al 20 % tant amb la inhalació d'NO com en el gir a decúbit pron. Com pot veure's en la **Figura 8**, el descens de PaO_2 observada amb la inhalació d'NO (observada en quatre pacients) o després del gir a decúbit pron (només en un pacient) es mou en un rang entre 6 i 28 mm Hg. Aquestes xifres corresponen a un canvi percentual en la PaO_2 entre 3 i 18 % en relació als seus valors basals.

No vàrem observar diferències en el número de pacients que presentaven resposta a l'NO en decúbit supí i en decúbit pron (60 % vs 47 %, respectivament, $p=NS$).

Com es mostra en la **Taula 12**, no vàrem observar diferències entre la SDRA pulmonar i la SDRA extrapulmonar en relació al número de pacients que presenten resposta, excepte en el número de pacients que responen a la inhalació d'NO en decúbit pron, que va ser significativament superior en els pacients amb SDRA pulmonar (6 de 8, 75 %) en comparació amb els pacients amb SDRA extrapulmonar (1 de 7, 14 %), $p=0,018$. Els pacients amb SDRA pulmonar han presentat sempre resposta tant a la inhalació de NO com a la posició en decúbit pron o a les dues maniobres, mentre que 2 de 7 pacients amb SDRA extrapulmonar (28,5 %) no responen ni a la inhalació d'NO ni al decúbit pron.

Taula 12: Percentatge de resposta dels pacients a la inhalació d'òxid nítric i posició en decúbit pron segons l'etiologia de la SDRA.

	Total n=15 (%)	Pulmonar n=8 (%)	Extrapulmonar n =7 (%)	p*
Responen sempre	5 (33)	4 (50)	1 (14)	NS
Responen a NO en S	9 (60)	5 (62.5)	4 (57)	NS
Responen a NO en P	7 (47)	6 (75)	1 (14)	0.018
Responen a P	12 (80)	7 (87.5)	5 (71)	NS
Mai responen	2 (13)	0 (0)	2 (28.5)	NS

*La resposta es defineix com un increment de la $PaO_2/FiO_2 \geq 20$ % per sobre els valors basals; *valor de p: SDRA pulmonar vs SDRA extrapulmonar.*

b) CANVIS INDUÏTS PEL DECÚBIT PRON EN LA MECÀNICA RESPIRATÒRIA

S'ha efectuat un estudi de mecànica respiratòria, juntament amb un estudi gasomètric i hemodinàmic, en 12 pacients amb SDRA precoç, 8 d'ells amb SDRA pulmonar (8 pneumònies) i 4 amb SDRA extrapulmonar (2 peritonitis, 1 pancreatitis i 1 xoc sèptic)

En aquesta mostra de pacients s'observa un augment significatiu de la PaO_2/FiO_2 amb el canvi de posició de decúbit supí a decúbit pron (87 ± 14 vs 179 ± 20 , $p=0,002$), així com un descens del *shunt* intrapulmonar (50 ± 12 vs 35 ± 10 %, $p = 0,002$) (Taula 13). No va observar-se diferències significatives en el número de pacients que van presentar resposta entre les dues etiologies de SDRA (87,5 % de resposta en SDRA pulmonar vs 100 % en SDRA extrapulmonar, p NS).

Tots els pacients, excepte un pacient amb SDRA de causa pulmonar, presenten punt d'inflexió inferior en la corba PV en supí i sense PEEP, sent la mitjana de $9,9 \pm 2,8$ cm H_2O , mentre que en decúbit pron i sense PEEP 6 pacients (2 amb SDRA extrapulmonar i quatre amb SDRA pulmonar) presenten punt d'inflexió inferior, sent el valor mitjà de $7,7 \pm 2,4$ cm H_2O , $p=NS$.

Tots els pacients estudiats presenten reclutament alveolar amb l'aplicació de PEEP, tant en decúbit supí com en decúbit pron (rang entre 38 mL i 369 mL). El reclutament alveolar induït per la PEEP en cada posició queda reflectit en la Figura 9 i Figura 10 i ha estat significativament superior en decúbit pron en comparació a l'observat en decúbit supí en el conjunt dels 12 pacients estudiats (227 ± 106 mL en pron vs 186 ± 96 mL en supí, $p=0,04$).

Hem observat una correlació positiva ($r=0,72$; $p=0,008$) entre la diferència de volum reclutat entre la posició de decúbit supí a decúbit pron i els canvis en la PaO_2/FiO_2 induïts amb el canvi postural (Figura 11).

El canvi en la capacitat residual funcional induït per la PEEP en supí i en pron ha estat de 396 ± 180 mL i 476 ± 209 mL, respectivament ($p=0,04$). Aquestes dades s'exposen en la **Taula 14**.

Taula 13: Dades gasomètriques i hemodinàmiques dels 12 pacients amb SDRA amb FiO_2 1 i PEEP.

	Supí	Pron	p
PaO ₂ (mm Hg)	87 ± 47	179 ± 69	0.002
PvO ₂ (mm Hg)	40 ± 8	49 ± 10	0.003
SaO ₂ (%)	91 ± 6	99 ± 2	0.002
SvO ₂ (%)	68 ± 11	79 ± 9	0.003
PaCO ₂ (mm Hg)	64 ± 17	66 ± 24	1.000
PAm (mm Hg)	65 ± 10	72 ± 12	0.084
PAPm (mm Hg)	30 ± 6	29 ± 5	0.475
PCP (mm Hg)	12 ± 2	11 ± 4	0.929
PVC (cm H ₂ O)	9 ± 4	8 ± 4	0,477
IC (L/min/m ²)	4.7 ± 1.6	4.7 ± 1.5	0.373
Qs/Qt (%)	50 ± 12	35 ± 10	0.002
FC (bpm)	116 ± 20	109 ± 22	0.004
IRVP(din.s.cm ⁻⁵ /m ²)	325 ± 138	342 ± 179	1.000
CaO ₂ (mL/dL)	12.5 ± 1.8	13.9 ± 1.9	0.002
DO ₂ (mL/min/m ²)	598 ± 233	663 ± 271	0.028

PaO₂: pressió parcial arterial d'oxigen; PvO₂: pressió parcial venosa mixta d'oxigen; SaO₂: saturació arterial d'oxigen; SvO₂: saturació venosa mixta d'oxigen; PaCO₂: pressió parcial arterial de CO₂; PAm: pressió arterial sistèmica mitjana; PAPm: pressió d'artèria pulmonar mitjana; PCP: pressió capil·lar pulmonar; IC: índex cardíac; Qs/Qt: shunt intrapulmonar; FR: freqüència cardíaca; IRVS: índex de resistències vasculars sistèmiques; IRVP: índex de resistències vasculars pulmonars; CaO₂: contingut arterial d'oxigen; DO₂: índex de transport d'oxigen.

A l'estudiar el comportament segons les etiologies de la SDRA hem observat que els pacients amb SDRA extrapulmonar presenten major reclutament alveolar en pron (262 ± 38 mL) respecte el decúbit supí (165 ± 31 mL), $p=0,04$ (Figura 10 i Taula 14). En canvi, el volum reclutat per la PEEP en els pacients amb SDRA de causa pulmonar ha estat de 210 ± 42 mL en pron i de 197 ± 39 mL en supí ($p=NS$). La diferència de volum reclutat entre la posició de decúbit pron respecte el decúbit supí és significativament superior en els pacients amb SDRA extrapulmonar (97 ± 56 mL en SDRA extrapulmonar vs 13 ± 40 mL en SDRA pulmonar, $p=0,02$).

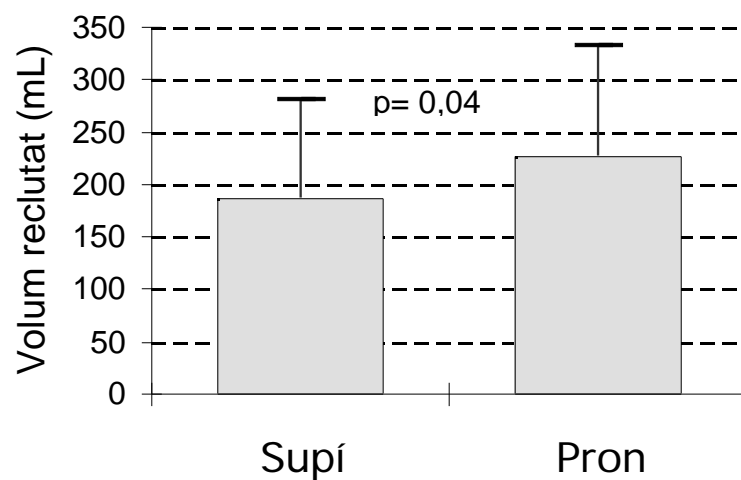


Figura 9: Volum reclutat (mitjana \pm DS) per nivells de PEEP ajustats segons el punt d'inflexió inferior de la corba PV del sistema respiratori en supí i ZEEP en les posicions de decúbit supí i decúbit pron en els 12 pacients.

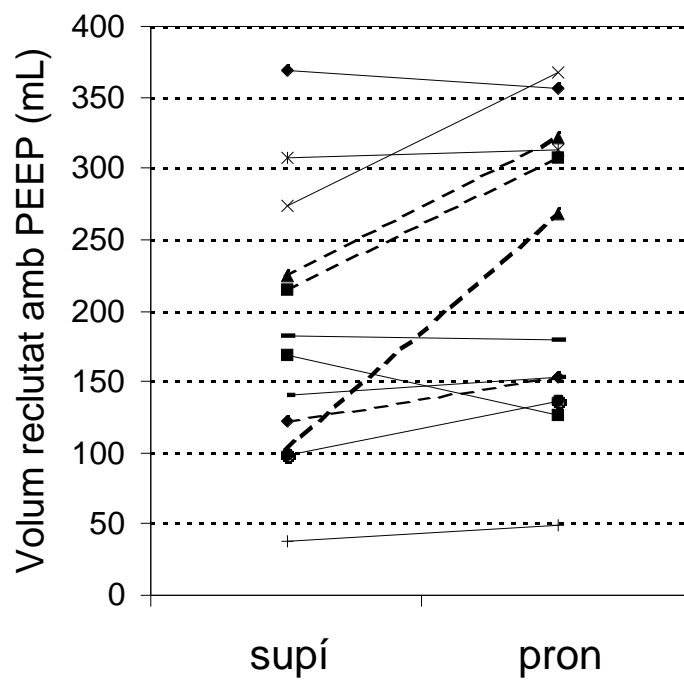


Figura 10: Volum reclutat induït per la PEEP en cada pacient en decúbit supí i en decúbit pron. Les línies contínues representen els pacients amb SDRA de causa pulmonar i les línies discontinúes els pacients amb SDRA de causa extrapulmonar

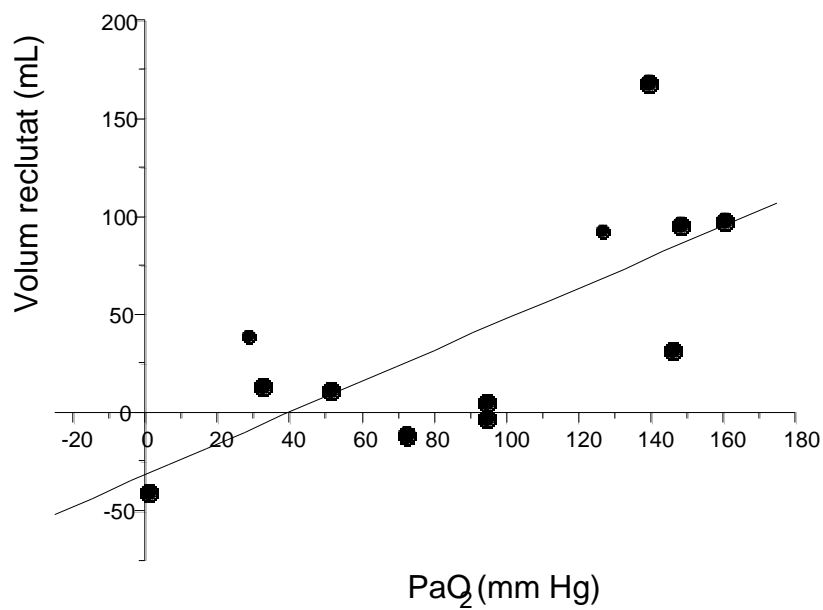


Figura 11: Correlació entre el canvi en la PaO_2/FiO_2 i el canvi en el volum reclutat per mateixos valors de PEEP entre la posició de decúbit supí i decúbit pron. ($r=0,72$, $p=0,008$)

Taula 14: Canvis individuals en la PaO₂ amb FiO₂ 1, en el canvi de capacitat residual funcional (δ CRF) i en el volum reclutat induïts per la PEEP en decúbit supí i en decúbit pron.

pacient	Etiologia	PEEP	PaO ₂ supí	PaO ₂ pron	Vrec supí	Vrec pron	CRF supí	CRF pron
	SDRA	(cm H ₂ O)	(mm Hg)	(mm Hg)	(mL)	(mL)	(mL)	(mL)
1	2	10	69	215	122	153	204	296
2	1	6	174	175	168	127	428	337
3	2	15	59	199	101	268	181	364
4	1	10	58	207	273	368	519	639
5	1	10	67	162	308	313	500	641
6	1	12	55	84	98	136	256	514
7	1	8	64	116	38	49	141	100
8	1	9	49	82	141	153	339	288
9	1	10	124	219	183	179	332	515
10	1	5	53	126	369	357	598	503
11	2	10	182	309	215	307	550	654
12	2	14	91	252	224	321	698	861
mitjana \pm DS		9,9 \pm 2,8	87 \pm 47	179 \pm 69	186 \pm 96	227 \pm 106	396 \pm 180	476 \pm 209

La compliança estàtica del sistema respiratori en ZEEP calculada com la tangent de la corba PV en la zona de màxima pendent, no ha mostrat diferències significatives entre decúbit supí i decúbit pron pels 12 pacients (51 ± 20 mL/cm H₂O en supí vs 47 ± 15 mL/cm H₂O en pron, p=NS) (Figura 12). En canvi, amb els pacients ventilats amb PEEP, la compliança estàtica màxima calculada de la mateixa manera ha estat significativament superior en decúbit supí (39 ± 4 mL/cm H₂O en supí vs 33 ± 3 mL/cm H₂O en pron, p=0,04) (Figura 13).

En les Figures 14 i 15 es mostra les corbes pressió-volum en ZEEP i en PEEP (en aquesta darrera després de sumar el CRF) en decúbit supí i decúbit pron.

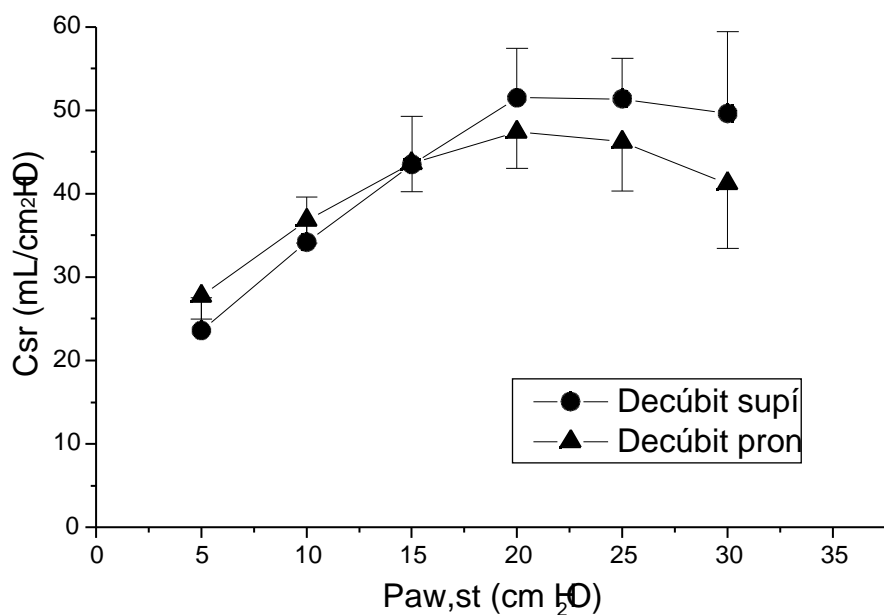


Figura 12: Compliança estàtica del sistema respiratori dels 12 pacients en situació de ZEEP en supí i en pron (mitjana \pm SEM). No hi ha diferències significatives entre les dues posicions a cap nivell de pressió.

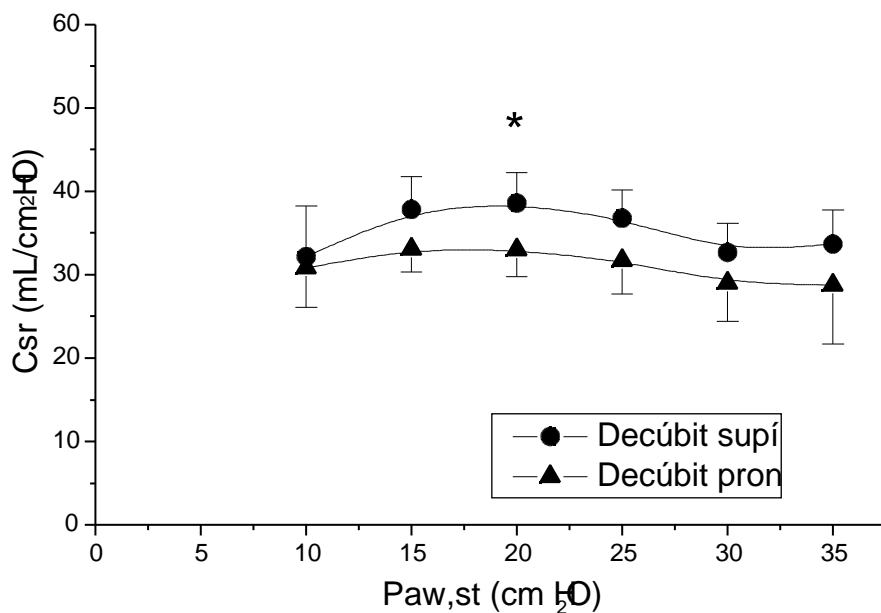


Figura 13: Compliança estàtica del sistema respiratori dels 12 pacients en decúbit supí i decúbit pron ventilats amb PEEP (mitjana \pm SEM). Diferència significativa ($p < 0,05$) a valors de pressió estàtica de 20 cm H₂O.

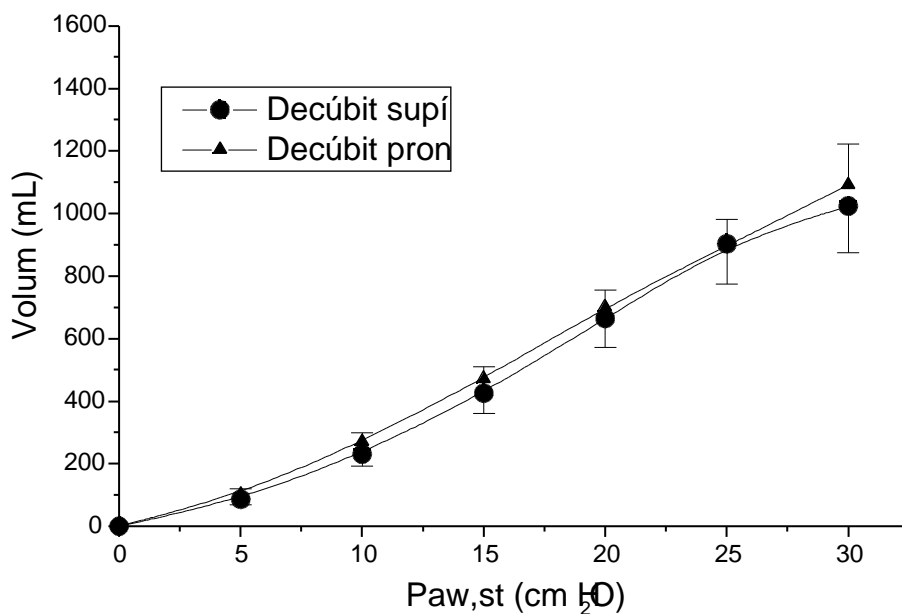


Figura 14: Corba pressió-volum en ZEEP en decúbit supí i en decúbit pron pels 12 pacients (mitjana \pm SEM).

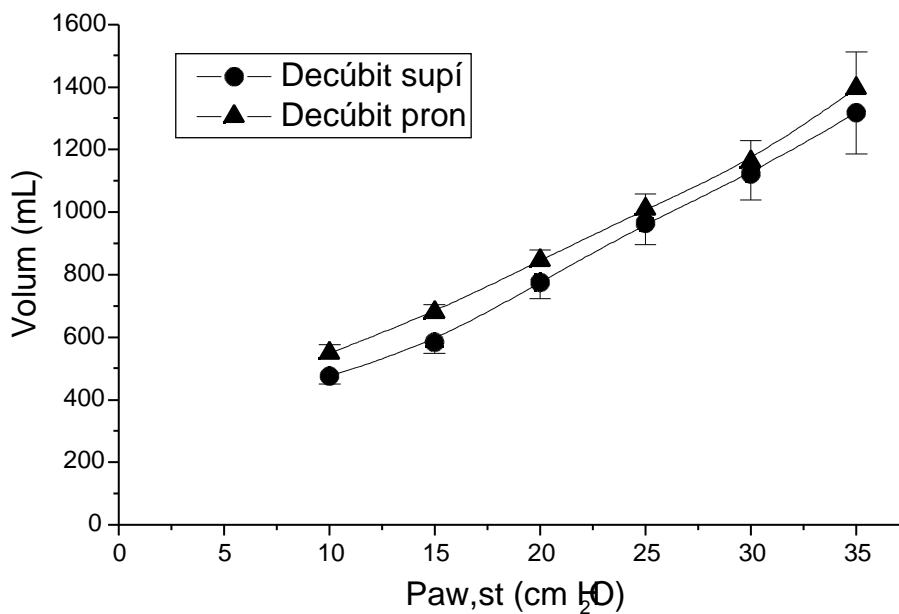


Figura 15: Corbes PV en decúbit supí i decúbit pron amb PEEP pels 12 pacients amb els volums desplaçats amb el δ CRF (mitjana \pm SEM).

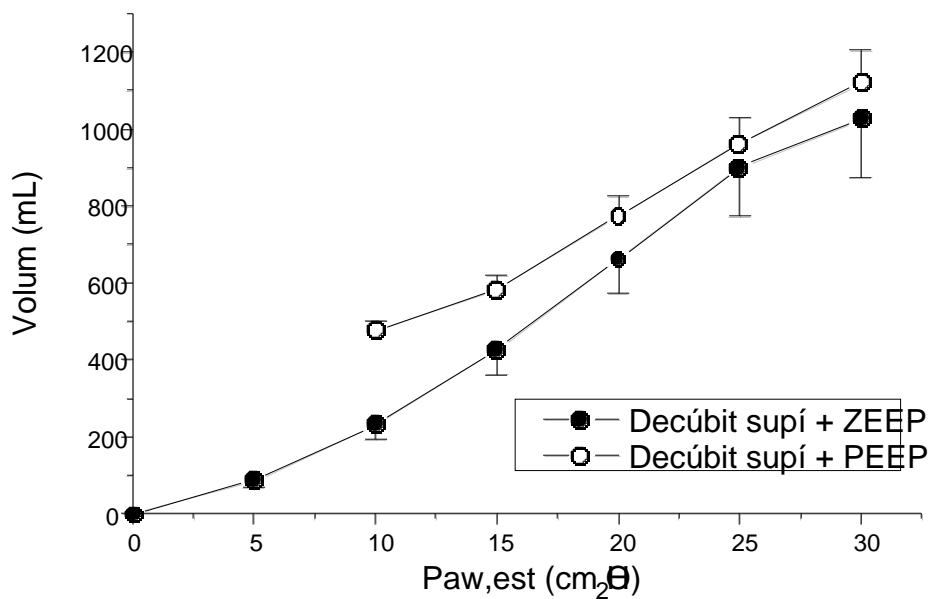


Figura 16: Corbes pressió-volum en decúbit supí en ZEEP i en PEEP un cop desplaçat el δCRF sobre l'eix de volum pels 12 pacients (mitjana \pm SEM).

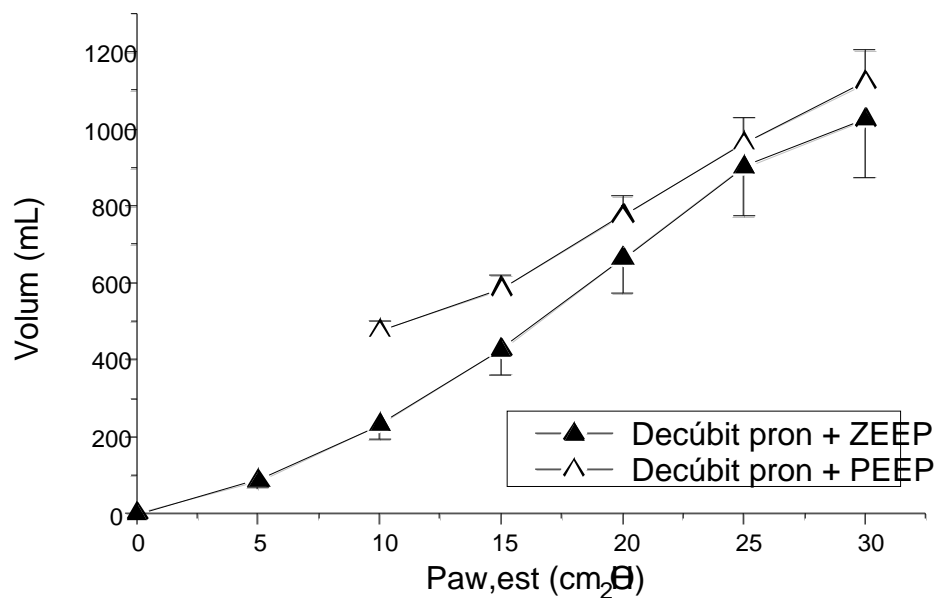


Figura 17: Corbes pressió-volum en decúbit pron en ZEEP i en PEEP un cop desplaçat el δCRF sobre l'eix de volum pels 12 pacients (mitjana \pm SEM).

DISCUSSIÓ

5) DISCUSSIÓ

a) *CARACTERÍSTIQUES CLÍNiques DELS PACIENTS*

Els pacients amb SDRA que hem estudiat presenten una alteració important de l'intercanvi gasós (PaO_2 mitjana de 106 mm Hg) malgrat estar amb ventilació mecànica, FiO_2 1, i una PEEP amb valors mitjans de 10 cm H_2O . Dotze dels 15 pacients presentaven xoc sèptic associat i rebien tractament amb inotrops (noradrenalina, dopamina o la combinació dels dos). A més, cinc pacients presentaven malignitat i un altre pacient tenia la SIDA. La combinació d'aquests factors probablement explica l'alta mortalitat de la nostra mostra (80 %), d'acord amb altres treballs realitzats sobre la SDRA en pacients similars als nostres^{155 58 60}

⁵⁹. Els treballs randomitzats realitzats en pacients amb SDRA mostren una mortalitat entre 31 i 71 %^{39 91 94} però molts pacients han estat exclosos de l'estudi per presentar fracàs d'altres òrgans en el moment del diagnòstic de la SDRA o perquè han transcorregut més de 36 hores després de complir criteris de SDRA. En un estudi realitzat per Esteban et al²⁰² en pacients amb SDRA es mostra una mortalitat global del 66 % però s'exclou els pacients amb immunodepressió. Un altre estudi⁵⁸ mostra una mortalitat del 83 % en els pacients amb SDRA que han requerit la col·locació d'un catèter de tremodilució. En aquests pacients els predictors independents de mortalitat són l'administració de noradrenalina/adrenalina en el moment de diagnosticar la SDRA i la causa no pulmonar de la SDRA. Tots els nostres pacients són portadors d'un catèter de termodilució en el moment del diagnòstic de la SDRA i

requereixen inotrops, com pot observar-se en la **taula 8**. A més, la majoria dels nostres pacients presentaven comorbiditats associades a una alta mortalitat. En altres articles s'ha descrit una mortalitat que oscil·la entre el 70 i el 90 % en pacients amb SDRA que presenten xoc sèptic, malignitat, infecció per VIH o trasplantament d'òrgans^{60 59 8}. Finalment, un altre estudi amb un disseny similar al nostre¹⁵⁵ mostra una mortalitat global del 79 %.

b) CRÍTICA DEL MÈTODE

i) Determinació de gasometries

Totes les nostres mesures són realitzades 30 minuts després de l'estabilització dels pacients a cada una de les quatre situacions estudiades. Després de cada intervenció, s'ha monitoritzat de forma contínua la freqüència respiratòria, la pressió arterial sistèmica mitjana, la pressió de l'artèria pulmonar mitjana i la saturació d'O₂ per pulsioximetria, i quan aquests paràmetres es mantenen estables, s'ha esperat 30 minuts per la determinació de gasos i mesures hemodinàmiques. Hi ha pacients, doncs, a qui es determina la gasometria en pron després d'almenys 60 minuts d'estar en aquesta posició ja que, degut a la randomització de l'NO, primer són estudiats en pron + NO i posteriorment en pron.

Tant l'efecte de la inhalació de l'òxid nítric com del canvi de posició es presenta al cap de poc temps d'iniciades les maniobres. De fet, els canvis fisiològics

induïts per l'NO són gairebé immediats i arriben a una situació estable en un interval curt de temps ¹¹⁶, desapareixent ràpidament després d'aturar la seva administració degut a les propietats farmacocinètiques de l'NO. Respecte a la posició en pron, s'ha documentat canvis significatius en la PaO₂ ja als 30 minuts del gir ^{155 148 42 197} sense presentar variacions importants en la PaO₂ entre els 30 i els 120 minuts del gir. S'ha suggerit que una prova de 30 minuts en pron podria ser suficient per valorar la resposta en termes d'oxigenació arterial ¹⁵⁵. Chatte et al ¹⁴⁹ observen una estabilitat en les gasometries entre 1 hora i 4 hores després del gir, encara que els autors no fan determinació gasomètrica als 30 minuts del gir. A més, no s'ha observat canvis evolutius en l'estudi tomogràfic quan els pacients són girats de decúbit supí a decúbit pron (els canvis tomogràfics s'observen als 10 minuts del gir sense detectar-se diferències als 45 minuts) segons que varen observar Gattinoni et al ¹⁴. Més recentment, Nakos et al ¹⁵⁶ han observat que en pacients amb SDRA que responen al gir, la PaO₂/FiO₂ no canvia de forma significativa des dels 30 minuts a les 12 – 48 hores després del gir. Els pacients que no presenten resposta al decúbit pron es detecten en un perfil de temps similar, a partir dels 30 minuts de la maniobra ^{155 156}. De totes maneres, Nakos et al ¹⁵⁶ descriuen la possibilitat d'una resposta tardana (a les 2 hores del gir) en un número reduït de pacients, i Pelosi et al ¹⁷⁷ en un estudi on s'inclou de forma gairebé exclusiva pacients amb SDRA de tipus pulmonar, observen un increment significatiu en la PaO₂ dues hores després del gir, però no als 30 minuts. Els seus pacients, però, van ser estudiats després de 4,3 dies després de l'inici de la SDRA, la PEEP era ajustada segons la resposta clínica, l'abdomen es mantenia sostingut amb coixins, i l'increment de la PaO₂ després del gir era

relativament discreta (de 106 a 129 mm Hg). En canvi, nosaltres vàrem estudiar els nostres pacients amb una mitjana de 3,1 dies després del diagnòstic de SDRA, la PEEP era ajustada segons les corbes PV, l'abdomen no es mantenia sostingut, i vàrem observar un increment superior de la PaO₂ amb el gir.

ii) Classificació del tipus de SDRA segons l'etiologia

Els criteris seguits per classificar la SDRA en tipus pulmonar o tipus extrapulmonar van ser clínics, tal i com proposen Gattinoni et al ⁵⁵. Aquesta classificació clínica no disposa, però, de validació i no hi ha possibilitat d'associar-hi una especificitat/sensibilitat. Des d'un punt de vista clínic, la classificació de la SDRA pulmonar és bastant fiable ja que la majoria de pacients presenten pneumònia inicialment. La distinció dels pacients amb SDRA extrapulmonar és més complexa, primer perquè no es pot disposar d'estudis histològics pulmonars en el moment del diagnòstic, segon perquè tampoc hi ha dades histològiques establertes per diferenciar la SDRA pulmonar de l'extrapulmonar ¹⁷, i tercer perquè la pneumònia nosocomial sovint complica el curs clínic de la SDRA independentment de la seva causa inicial. Això és especialment important en aquells pacients que presenten una SDRA amb afectació radiològica dels quatre quadrants després de diversos dies d'estar amb ventilació mecànica. L'existència de casos mixtes de SDRA (causa pulmonar i extrapulmonar) pot ser un factor de confusió ja que la possibilitat d'adquirir una pneumònia augmenta amb el transcurs del temps quan els pacients es troben amb ventilació mecànica: entre els pacients amb SDRA, la probabilitat acumulada de

presentar una pneumònia associada a ventilació mecànica és del 10 % als 7 dies d'estar amb ventilació mecànica, mentre que després de 15 dies passa a ser del 30 %^{22 203}. En la nostra sèrie, el pacient número 3 va presentar clínicament una SDRA extrapulmonar però l'estudi necròptic va mostrar una pneumònia focal. Tot i que aquest pacient va morir al novè dia després de l'estudi, no es pot descartar de forma segura el diagnòstic de pneumònia a l'entrada de l'estudi. Podem especular, però, que ja que els nostres pacients són estudiats dintre de la primera setmana de ventilació mecànica, la possibilitat de presentar una pneumònia associada a ventilació mecànica és baixa.

c) FACTORS QUE PODRIEN INFLUENCIAR LA RESPOSTA DEL DECÚBIT PRON EN L'OXIGENACIÓ

i) Sosteniment de l'abdomen en decúbit pron

Un factor que podria influenciar els nostres resultats és la forma de posicionar els malalts en decúbit pron. En el nostre estudi no es va sostenir l'abdomen amb coixins. Alguns autors realitzen el decúbit pron sense sostenir l'abdomen^{155 176 151 148 150 146 193 190 149} mentre que d'altres el sostenen amb coixins^{42 154 177 153 152}.

Estudis realitzats amb persones obesas amb pulmons sans sotmesos a anestèsia general^{180 178} mostren que la CRF augmenta quan els pacient són col·locats en decúbit pron. Estudis amb animals als que s'ha induït ALI no s'ha pogut demostrar, però, un augment de la CRF amb el gir a decúbit pron¹⁶⁹. Tot i que sostenir l'abdomen podria minimitzar la restricció dels moviments abdominals i

l'efecte de la transmissió de la pressió hidrostàtica de l'abdomen al tòrax, i per tant augmentar la capacitat residual funcional, Pelosi et al ¹⁷⁷ no han observat canvis significatius en el volum al final de l'inspiració entre la posició de decúbit supí i decúbit pron amb l'abdomen sostingut amb coixins en pacients amb SDRA ventilats amb PEEP. Un augment de la CRF produït amb la utilització de coixins en decúbit pron podria millorar més la oxigenació, però s'ha demostrat augments en la PaO₂ sense demostrar-se canvis substancials en la CRF.

ii) Distensió abdominal

Mure et al ¹⁷⁴ varen demostrar en porcs sans que en decúbit pron l'oxigenació arterial millorava i l'heterogeneïtat V/Q disminuïa en comparació al decúbit supí només quan els animals tenien l'abdomen distès. Els autors especulen que en presència de distensió abdominal en pron, el gradient gravitacional de pressió pleural és encara més uniforme i produeix un augment de la ventilació regional a àrees properes al diafragma que contribueix a una disminució de l'heterogeneïtat V/Q. Es desconeix si aquestes troballes poden extrapolar-se en humans, però sí s'ha demostrat canvis en les característiques de la mecànica respiratòria amb la descompressió abdominal després de cirurgia amb l'aparició d'un LIP en la corba PV

36

iii) Cardiomegàlia i SDRA

Les dades proporcionades per Puybasset et al ⁴⁴ suggereixen que els factors que actuen sobre la distribució de les densitats pulmonars en la TC toràcica en

pacients amb ALI en supí no són només degudes a un descens en la pressió transpulmonar causada per l'increment de la pressió abdominal, sinó també a la presència de factors anatòmics com el pes del cor sobre el pulmó. D'acord amb aquesta hipòtesi, estudis recents realitzats en humans⁵⁴ mostren que tant el pes com el volum cardíac en la SDRA es troben augmentats, i que juntament amb el desplaçament cefàlic del diafragma i la compressió exercida pels pulmons edematosos, contribueixen a la pèrdua d'aireació dels lòbuls inferiors d'aquests pulmons. A més, estudis realitzats en pacients amb respiració espontània⁴⁸ i en pacients amb cardiomegàlia¹⁸⁵ han demostrat que les forces de compressió del cor sobre les regions dorsals del pulmó reverteixen quan els pacients són girats en pron. Aquest mecanisme podria explicar, en part, la millora de l'oxigenació observada en els pacients amb SDRA quan són girats de decúbit supí a decúbit pron.

iv) Ajustament de la PEEP

Vàrem ajustar els nivells de PEEP de la forma més objectiva possible, tal i com han fet altres autors^{156 89 39}. Aquesta estratègia, però, no sempre optimitza al màxim el reclutament alveolar ni la millora de l'oxigenació arterial. Hi ha dades que indiquen que el reclutament alveolar encara continua a pressions superiors al punt d'inflexió inferior de la corba PV^{38 33 37 35 30}. El LIP només mostra un augment brusc del reclutament alveolar.

Vieira et al³⁸ varen estudiar la relació entre la morfologia de la corba PV i la morfologia pulmonar per tomografia computada a diferents nivells de PEEP a 14 pacients amb SDRA. En ZEEP, 8 pacients presentaven punt d'inflexió inferior (amb

valor mitjà de 9 cm H₂O) mentre que 6 pacients no en presentaven. En els pacients que presentaven LIP, es va aplicar una PEEP de 2 cm H₂O per sobre del valor del LIP i de 7 cm H₂O per sobre del valor del LIP. Als pacients sense LIP, se'ls va aplicar una PEEP de 10 cm H₂O i de 15 cm H₂O. En ambdós grups de malalts la PEEP va produir un reclutament alveolar similar (calculat com a un descens de les àrees no ventilades del pulmó), tot i que el patró de les àrees reclutades era diferent. Els pacients sense LIP, el reclutament màxim s'observava a valors de PEEP de 10 cm H₂O, mentre que en pacients amb LIP, el màxim reclutament s'observava a valors de PEEP 7 cm H₂O per sobre del LIP. Només va observar-se sobredistensió alveolar en els pacients que no presentaven LIP ventilats amb PEEP 15 cm H₂O. Per tant, en pacients sense LIP, uns valors de PEEP de 10 cm H₂O són raonables.

En la nostra mostra hi ha només un pacient que no presenta punt d'inflexió inferior en la corba PV (pacient número 9) i a qui s'aplica una PEEP de 10 cm H₂O, segons el protocol dissenyat, com altres autors han realitzat també ¹⁵⁶.

d) EFECTES COMBINATS DEL DECÚBIT PRON I DE LA INHALACIÓ

D'NO

i) Intercanvi de gasos

El nostre estudi confirma la utilitat del decúbit pron i de la inhalació d'òxid nítric per millorar l'intercanvi de gasos en pacients amb SDRA greu, sense produir alteracions

hemodinàmiques o altre tipus d'efectes adversos almenys a curt termini. El gir dels pacients a decúbit pron ha resultat ser més efectiu que la inhalació d'òxid nítric en supí en la millora de l'intercanvi de gasos, tant en la magnitud de la resposta com en el número de pacients que milloren en el nostre estudi.

La variabilitat en la resposta a l'NO o al decúbit pron ha estat descrita en diferents treballs ^{149 151 152 155 156 196 98 195 134 130 135 136 137 139} i podria ser explicada per un diferent estadi evolutiu de la SDRA entre ells ^{151 156 135} així com per un diferent patró hemodinàmic entre els pacients ^{156 139}. Altres factors com les característiques de la paret abdominal o la paret toràtica ^{177 178}, els paràmetres ventilatoris utilitzats ^{139 204}, i factors anatòmics com la compressió del cor sobre l'esternó enloc de sobre el pulmó quan els pacients estan en pron ^{48 54}, així com un diferent grau de vasoconstricció pulmonar hipòxica entre els pacients poden influenciar els efectes sobre l'oxigenació.

Un aspecte important és la manca de deteriorament més enllà del 20 % respecte els valors basals en supí en l'intercanvi de gasos en cap pacient, tant amb la inhalació d'NO com amb el decúbit pron. D'acord amb diferents estudis publicats ^{139 155 149}, creiem que és important destacar que el deteriorament gasomètric és extremadament infreqüent amb l'aplicació d'aquestes dues tècniques.

Aquests dos tractaments han demostrat ser útils en la millora de l'intercanvi de gasos però no han demostrat millorar l'evolució dels pacients quan s'analitza una població àmplia de pacients amb SDRA de diferent gravetat. S'ha observat, però, que amb el tractament amb decúbit pron, el subgrup de pacients amb SDRA més greu

podria beneficiar-se d'aquesta tècnica ja que s'ha descrit efectes beneficiosos en l'evolució d'aquests pacients¹⁵⁷.

(1) Efectes combinats de la inhalació d'NO i el decúbit pron sobre la oxigenació en la SDRA

Els nostres resultats mostren, com ja s'ha descrit prèviament^{196 199 195 100}¹⁹⁴ l'existència d'una relació additiva en la millora de l'oxigenació amb la utilització del decúbit pron simultàniament amb la inhalació d'NO, sense demostrar-se una interacció entre els dos tractaments com podria esperar-se d'acord amb el diferent mecanisme d'acció amb el que actuen. De fet, el número de pacients i la magnitud de la resposta a la inhalació d'NO ha estat similar en supí i en pron com altres autors també han documentat^{194 195}. La manca d'interacció entre els dos tractaments suggereix que l'efecte de cada tractament no es veu influenciat per l'aplicació simultània de l'altre. És més, quan un dels dos tractaments s'està aplicant, encara es pot millorar més l'oxigenació amb la introducció del segon tractament.

Putensen et al¹⁴⁰ en un model experimental i Puybasset et al¹³⁹ i Betbesé et al¹²⁹ en estudis en humans, demostren que cal una optimització del reclutament alveolar per aconseguir una resposta significativa a l'NO en relació a la oxigenació, i que pot aconseguir-se amb l'aplicació de PEEP. En els nostres pacients, un grau de reclutament alveolar era garantit per l'aplicació de PEEP ajustada segons el punt d'inflexió inferior de la corba pressió-volum ja en decúbit supí. El fet que el decúbit pron no amplifiqui la resposta de l'NO no s'ha d'interpretar com una manca de

reclutament alveolar en decúbit pron. En decúbit pron es produeix una redistribució de la ventilació cap a àrees dorsals (no dependents) de manera que hi ha una reducció de les regions que en supí presenten relacions V/Q igual a zero (*shunt*) i un augment de les àrees amb relació V/Q normal. En la SDRA, tot i que l'existència d'àrees de *shunt* intrapulmonar és el principal mecanisme fisiopatològic per explicar la hipoxèmia, també coexisteixen àrees amb relació V/Q baixa ²⁰⁵. La manca d'efecte sinèrgic entre el decúbit pron i la inhalació d'NO pot atribuir-se al fet que amb el decúbit pron es creïn, encara que en menor mesura, àrees amb relacions V/Q baixes (àrees de *shunt* que han millorat de forma parcial la ventilació) de manera que quan l'NO arriba a aquests territoris, augmenta la seva perfusió regional empitjorant les relacions V/Q, i podria fins i tot empitjorar la oxigenació, tal i com Hopkins et al van demostrar experimentalment ²⁰⁴. Estudis en humans han demostrat també l'absència de millora o fins i tot empitjorament en l'oxigenació quan s'aplica NO en pulmons on predominen les relacions V/Q baixes ^{130 114} degut a l'increment de flux cap a àrees amb relacions V/Q baixes.

També volem destacar que el decúbit pron produeix una millora més gran de l'oxigenació que la inhalació d'NO en els nostres pacients (augment de PaO₂ de 78 ± 59 mm Hg amb el decúbit pron *vs* augment de PaO₂ de 25 ± 34 mm Hg amb la inhalació d'NO, p<0,001) tal i com Gillart et al ¹⁰⁰ i Dupont et al ¹⁹⁷ també varen observar. Per altra banda, alguns autors ^{196 98 199} no observen diferències significatives entre la millora de la oxigenació arterial induïda per la inhalació d'NO i el canvi de posició a decúbit pron, mentre que en el treball de Borelli et al ¹⁹⁴ és discretament superior la resposta amb la inhalació d'NO en supí que amb el canvi de

posició a decúbit pron. Aquestes discrepàncies poden atribuir-se a diferents característiques de la població entre els diferents estudis (diferències en l'etiologia o l'estadi evolutiu de la SDRA, en la mecànica respiratòria, en els paràmetres ventilatoris emprats, en l'estat hemodinàmic, en la extensió i distribució de la vasoconstricció pulmonar hipòxica, o en el grau d'alteració en les relacions V/Q dels pacients).

(2) Percentatge de resposta al tractament

Volem remarcar que el número de pacients que responen al decúbit pron en el nostre estudi (80 %) és superior al número de pacients que responen a la inhalació d'NO (60%). Aquests resultats estan en concordància amb altres estudis sobre l'efecte combinat dels dos tractaments on el percentatge de pacients que responen al decúbit pron se situa entre el 57 i el 78 %, mentre que la resposta a l'òxid nítric inhalat es quantifica entre el 36 % i el 57 % dels pacients^{199 196 195 100 197}. A més, el percentatge de pacients de la nostra sèrie que presenten resposta a la inhalació d'NO quan es troben en decúbit pron no és significativament diferent al percentatge de pacients que presenten resposta a la inhalació d'NO en decúbit supí (60 % vs 47 %, p=NS). Les nostres dades indiquen clarament que el gir dels pacients a decúbit pron és més beneficiós, en termes d'oxigenació arterial, que la inhalació d'òxid nítric. També és important destacar que els efectes beneficiosos de la inhalació d'NO es mantenen en decúbit pron, i aquest efecte es veu sobretot en els pacients amb SDRA pulmonar com comentarem més endavant.

(3) *Canvis en la PaCO₂:*

Un descens discret de la PaCO₂ va detectar-se amb la inhalació d'NO, mentre que amb el decúbit pron no va modificar aquest paràmetre. Aquesta tendència també ha estat observada en altres estudis ^{196 195}i podria interpretar-se com una reducció de l'espai mort com a conseqüència de canvis en les relacions V/Q i també com un rentat d'espai mort degut al flux continu d'aproximadament 0,2 L/min provenint de la bombona d'NO a la peça en Y del ventilador.

ii) *Hemodinàmica*

En cap pacient s'ha observat deteriorament de la situació hemodinàmica amb l'aplicació de les dues tècniques, bé sigui soles o combinades.

S'ha detectat un descens en el Qs/Qt que s'associa amb la millora de la oxigenació tant amb la inhalació d'NO com en pron en els diferents treballs publicats, tot i que no s'ha descrit cap correlació entre ambdós ^{116 128 127 42 148 151 172 126 122}. De nou, la reducció del Qs/Qt induïda pel canvi de posició va ser significativament superior a l'observada amb la inhalació d'NO en supí (28 ± 13 % vs 11 ± 16 %, p<0,001).

La inhalació d'NO ha produït un descens significatiu en l'IRVP en les dues posicions estudiades, sense observar-se una correlació entre el valor basal de l'IRVP i els canvis en la PaO₂ induïts per la inhalació d'NO.

e) ***EFFECTES DEL DECÚBIT PRON SOBRE LA MECÀNICA***

RESPIRATÒRIA

La compliança *quasiestàtica* del sistema respiratori ($C_{qst, sr}$) calculada com $V_T / P_{plat} - PEEP_T$ no presenta variacions significatives entre la posició de decúbit supí i decúbit pron en els quinze pacients ventilats amb PEEP. En canvi, la compliança *estàtica* del sistema respiratori calculada com la tangent de la zona de la corba pressió-volum amb màxima pendent (compliança màxima del sistema respiratori) amb els pacients ventilats amb PEEP ha mostrat diferències significatives entre les dues posicions, sent superior en decúbit supí (39 ± 4 mL/cm H₂O) respecte al decúbit pron (33 ± 3 mL/cm H₂O), $p=0,04$. Interpretem que les diferències observades en la compliança del sistema respiratori segons el mètode utilitzat probablement reflecteixen una imprecisió en el càlcul de la compliança quasiestàtica ja que amb aquest mètode s'assumeix una relació lineal entre pressió i volum sense tenir en compte les característiques curvilínies de la relació pressió-volum.

En decúbit pron, degut a la disminució del gradient de pressió pleural al llarg de l'eix àntero-posterior, es produeix una homogeneïtzació en la distribució de la pressió transpulmonar que afavoreix una ventilació alveolar més uniforme. Aquest fet podria afavorir el reclutament alveolar de manera que, en decúbit pron i al llarg de la corba pressió-volum, per un mateix valor de pressió alveolar hi hauria un nombre superior d'alvèols ventilats en comparació al decúbit supí, situació que explicaria la disminució en la compliança estàtica del sistema respiratori observada en el nostre estudi a xifres de pressió al voltant de 20 cm H₂O. De totes maneres, i degut al tamany de la mostra, no podem treure'n conclusions definitives.

i) PEEP i reclutament alveolar en el decúbit pron

L'aplicació de nivells de PEEP ajustats segons el punt d'inflexió inferior de la corba PV en supí i ZEEP va produir reclutament alveolar en tots els pacients tant en decúbit supí com en decúbit pron, sent en aquesta darrera posició significativament superior utilitzant els mateixos valors de PEEP (186 ± 96 mL vs 227 ± 106 mL, respectivament, $p=0,04$). L'augment de volum reclutat en decúbit pron representa un increment del 22 % del volum reclutat en supí. Hem observat, a més, una correlació positiva amb la diferència del volum reclutat i la diferència de la PaO_2/FiO_2 entre les dues posicions que suggereix que els canvis en el volum reclutat podrien ajudar a explicar la millora que experimenta l'oxigenació amb el decúbit pron. En un estudi recent de Guérin et al ¹⁷⁶ es descriu també una correlació positiva entre l'increment de volum reclutat en decúbit pron i l'increment en la PaO_2/FiO_2 en els pacients que responen a la maniobra. Cal dir, però, que tant Guérin com nosaltres hem observat pacients que milloren l'oxigenació amb el decúbit pron sense acompanyar-se d'un augment en el volum reclutat.

Desconeixem l'existència d'estudis clínics en pacients amb SDRA on es quantifiqui i es compari el reclutament alveolar induït per una mateixa PEEP (ajustada amb corbes pressió-volum) entre el decúbit supí i el decúbit pron. Hi ha diversos estudis que suggereixen que el decúbit pron és una tècnica que afavoreix el reclutament alveolar. Estudis experimentals recents ¹⁸¹ indiquen que el decúbit pron pot augmentar els efectes de la PEEP sobre l'oxigenació ajustada a valors per sota

del LIP, atenuant els efectes adversos d'alts nivells de PEEP com el deteriorament hemodinàmic. En aquest estudi es mesura la resposta gasomètrica i hemodinàmica en decúbit supí i en decúbit pron a gossos als que s'ha provocat lesió pulmonar aguda amb la instil·lació intratraqueal de sèrum fisiològic i són ventilats sense PEEP (ZEEP), amb PEEP 2 cm H₂O per sota el LIP (PEEP1) i amb PEEP 2 cm H₂O per sobre del LIP (PEEP2). Els autors observen un increment en la PaO₂/FiO₂ significativament superior i sense presentar deteriorament hemodinàmic amb el gir de decúbit supí a decúbit pron quan els animals són ventilats amb PEEP1 (205 mm Hg) en comparació a l'observat en situació de PEEP2 (33 mm Hg). Aquests autors demostren que nivells similars de PaO₂ poden aconseguir-se amb valors de PEEP més baixos en decúbit pron en comparació al decúbit supí, el que fa pensar que la reducció del gradient pleural de pressió descrita en decúbit pron aconsegueix un grau superior d'expansió pulmonar per un mateix nivell de PEEP. En un altre estudi, Cakar et al ¹⁸² estudien gossos als que s'indueix dany pulmonar agut amb la infusió intravenosa d'àcid oleic i són ventilats en decúbit supí i en decúbit pron amb PEEP 8 cm H₂O (PEEP1) i PEEP 15 cm H₂O (PEEP2), realitzant una maniobra de reclutament en cada situació amb insuflacions mantingudes durant 30 seg a 60 cm H₂O de pressió de vies aèries. Observen que la millora de la oxigenació arterial aconseguida amb la maniobra de reclutament es manté en els animals en decúbit pron amb nivells de PEEP1, mentre que en supí són necessaris nivells de PEEP2 per mantenir el mateix efecte. El decúbit pron és capaç de mantenir permeables els alvèols reclutats amb la maniobra de reclutament amb nivells de PEEP inferiors.

f) INFLUÈNCIA DE LA CAUSA DE LA SDRA (PULMONAR vs EXTRAPULMONAR) EN LA RESPOSTA AL TRACTAMENT

i) Resposta gasomètrica i hemodinàmica:

A l'analitzar els pacients en funció de l'etiologia de la SDRA, va observar-se una diferència en la resposta gasomètrica a la inhalació d'NO, mentre que no vàrem detectar diferències en la resposta al decúbit pron. L'oxigenació en pacients amb SDRA extrapulmonar no va millorar de forma significativa amb l'administració d'NO inhalat, però sí va millorar marcadament amb el gir a decúbit pron. De fet, aquest grup de pacients mostra uns IRVP menors en comparació amb els pacients amb SDRA pulmonar (taula 11). Diversos autors han documentat una relació directa entre el valor de l'IRVP i la millora de la PaO₂^{127 196 195}. En el nostre estudi, els pacients amb SDRA pulmonar milloren la oxigenació quan són girats de decúbit supí a decúbit pron i amb la inhalació d'NO, tant en supí com en pron, mentre que els pacients amb SDRA extrapulmonar mostren una menor resposta a l'NO tant en decúbit supí com en decúbit pron (veure figura 7).

Els nostres pacients amb SDRA pulmonar presentaven un shunt significativament superior en comparació amb els pacients amb SDRA extrapulmonar, mentre que els valors del cabal cardíac eren similars. Això suggereix indirectament que la consolidació alveolar és superior en els primers. Hi ha dades que indiquen que ventilar pulmons amb ALI amb FiO₂ 1 pot produir un increment de *shunt* real i un discret augment de la perfusió que es dirigeix cap a àrees amb relació

V/Q baixa²⁰⁶. Algunes d'aquestes àrees amb V/Q baixes poden esdevenir inestables i col·lapsar-se degut a la denitrogenació (atelèctasis per reabsorció)²⁰⁵

Malgrat que els mètodes utilitzats no ens permeten diferenciar el *shunt* vertader d'àrees amb V/Q baix (vàrem calcular de fet la mescla venosa amb FiO_2 1 més que el *shunt* intrapulmonar), especulem que en pacients amb SDRA extrapulmonar la hipoxèmia és deguda no només a àrees amb *shunt* vertader (V/Q = 0) sinó també a regions mal ventilades amb relacions V/Q baixes. De fet, en presència de *shunt* vertader (que existeix en els pacients amb SDRA pulmonar ja que les consolidacions predominen sobre l'edema i col·lapse alveolar⁵⁵) els efectes de l'NO inhalat són predominantment deguts a la reducció del *shunt* per un fenomen de robatori de sang des d'àrees de *shunt* a àrees amb relació V/Q normal. De totes maneres, si la hipoxèmia dels pacients amb SDRA extrapulmonar és causada no només per *shunt* vertader sinó també per alteracions de les relacions V/Q, llavors, la inhalació d'NO, que augmentaria la perfusió d'àrees mal ventilades al final de la inspiració, reduint la vasoconstricció pulmonar hipòxica, podria no millorar la oxigenació com va descriure Hopkins et al²⁰⁴

ii) Diferències en la mecànica respiratòria entre SDRA pulmonar i extrapulmonar

Vàrem observar que els pacients amb SDRA extrapulmonar requerien de l'aplicació de valors de PEEP superiors (ajustats amb el punt d'inflexió de la corba PV) en comparació als pacients amb SDRA pulmonar. S'ha descrit que en pacients amb

ALI, la morfologia de la corba PV de la paret toràcica mostra un LIP a uns valors mitjans de 3 cm H₂O³⁴. Aquesta observació, juntament amb la referida en el treball de Ranieri et al³⁶ indicant un desplaçament cap a la dreta en la relació pressió-volum de la paret toràcica en pacients amb SDRA secundari a un procés abdominal, pot explicar perquè els nostres pacients amb SDRA extrapulmonar (dos d'ells amb peritonitis i tres d'ells amb pancreatitis) presenten un LIP a pressions superiors quan es compara amb pacients amb SDRA pulmonar.

Hi ha dades que suggereixen diferències en els diferents components del sistema respiratori entre els pacients amb SDRA pulmonar i extrapulmonar⁵⁵. S'ha descrit una compliança de parènquima pulmonar baixa, una compliança de la paret toràcica normal i una absència de reclutament alveolar amb l'aplicació d'una PEEP de 15 cm H₂O en els pacients amb SDRA pulmonar, mentre que en els pacients amb SDRA extrapulmonar s'ha observat una compliança de parènquima pulmonar superior, una compliança de paret toràcica disminuïda i la presència de reclutament alveolar amb nivells de PEEP de 15 cm H₂O d'uns 293 mL de mitjana. En canvi, en la nostra sèrie, a l'analitzar el reclutament alveolar de forma individual, vàrem observar que tant els pacients amb SDRA pulmonar com els pacients amb SDRA extrapulmonar mostren reclutament alveolar en decúbit supí, sense diferències significatives (veure [figura 11](#) i [taula 14](#)), si bé els pacients amb SDRA extrapulmonar tenen tendència a presentar un reclutament alveolar superior en decúbit pron com acabem de comentar en el paràgraf anterior. Altres autors també han descrit la presència de reclutament alveolar induït per la PEEP en pacients que presenten una patologia inicialment pulmonar com a causa d'ALI (p.e.

broncopneumònia)^{38 33 37 30 49}. Aquestes troballes coincideixen amb els estudis amb TC toràcica realitzats per Puybasset et al⁴⁷ en els que es demostra la presència de reclutament alveolar en ambdós tipus de SDRA. Aquests autors observen que la distribució de les densitats pulmonars en la TC és el principal factor determinant del reclutament alveolar.

Per altra banda, s'ha descrit que els pacients amb SDRA (predominantment SDRA pulmonar) amb compliança de la paret toràcica superior en supí mostren una millora superior en l'oxigenació quan es col·loquen en decúbit pron¹⁷⁷, que s'associa a la vegada a un major descens de la compliança de paret toràcica. D'acord amb aquests resultats, podríem especular que els pacients amb SDRA pulmonar podrien presentar una millora superior en l'oxigenació quan es giren en pron en comparació amb els pacients amb SDRA extrapulmonar ja que la compliança de la paret toràcica en els primers és superior⁵⁵. El nostre estudi, però, no recolza aquesta hipòtesi ja que la resposta en quant a l'oxigenació arterial no ha estat diferent entre les dues etiologies de SDRA.

CONCLUSIÓ

6) CONCLUSIÓ

La inhalació d'òxid nítric i la posició en decúbit pron són dues mesures terapèutiques fàcils d'efectuar que han demostrat ser eficaces i segures, sense associar-se a un número superior de complicacions, i poden ser considerades com alternativa en el tractament de la SDRA precoç. A més, el decúbit pron s'associa a una millora més consistent de la oxigenació comparat amb la inhalació d'òxid nítric, tant en magnitud com en número de pacients que presenten una resposta favorable.

El tractament combinat de decúbit pron i òxid nítric han demostrat presentar efectes de tipus sumatiu en la millora de l'intercanvi gasós.

Malgrat que el tamany de la mostra no permet fer conclusions definitives, no vàrem ser capaços de trobar diferències entre la SDRA pulmonar respecte la SDRA extrapulmonar pel que fa a la resposta al decúbit pron. A més, els pacients amb SDRA extrapulmonar no semblen beneficiar-se de la inhalació d'NO.

Tots els pacients (tant els que presenten SDRA pulmonar com SDRA extrapulmonar) presenten reclutament alveolar induït per la PEEP, tant en decúbit supí com en decúbit pron. A nivells idèntics de PEEP, el reclutament induït per aquesta és superior en decúbit pron en comparació al decúbit supí.

Avaluant les dades de forma conjunta, suggerim que girar els pacients amb SDRA precoç a decúbit pron, en comparació amb la inhalació d'NO, és més útil per millorar l'intercanvi gasós tant en magnitud de resposta com en número de pacients que responen.

Les conclusions finals que es desprenen d'aquest estudi són doncs:

- 1) En malalts amb la SDRA, el decúbit pron és més eficaç per millorar la oxigenació que la inhalació d'NO.
- 2) El tractament combinat de decúbit pron i òxid nítric en la SDRA presenta efectes de tipus additiu en la millora de l'oxigenació.
- 3) La millora de l'oxigenació observada amb el decúbit pron és independent de la causa de la SDRA, mentre que els efectes de la inhalació d'òxid nítric s'observen predominantment en pacients amb SDRA de tipus pulmonar.
- 4) La millora de l'oxigenació de decúbit supí a decúbit pron es correlaciona de forma directa amb l'increment de volum reclutat de decúbit supí a decúbit pron.

BIBLIOGRAFIA

7) **BIBLIOGRAFIA**

1. Ashbaugh D, Bigelow D, Petty T, Levine B: Acute respiratory distress in adults. *The Lancet* 2:319-323, 1967
2. Petty T, Ashbaugh D: The adult respiratory distress syndrome. Clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. *Chest* 60:233-239, 1971
3. Bernard G, Artigas A, Brigham K, Carlet J, Falke K, Hudson L: The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trials coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149:818-824, 1994
4. Murray J, Matthay M, Luce J, Flick M: An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev of Respir Dis* 138:720-723, 1988
5. Reynolds H, McCunn M, Borg U, Habashi N, Cottingham C, Bar-Lavi Y: Acute respiratory distress syndrome: estimated incidence and mortality rate in a 5 million-person population base. *Crit care* 2:29-34, 1998
6. Lewandowski K: Epidemiological data challenge ARDS/ALI definition. *Intensive Care Med* 25:884-886, 1999
7. Luhr O, Antonsen K, Karlsson M, Aardal S, Thorsteinsson A, Frostell C, Bonde J, ARF Study Group: Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1849-1851, 1999
8. Roupie E, Lepage E, Wysocki M, Fagon J, Chastre J, Dreyfuss D, Mentec H, Carlet J, Brun-Buisson C, Brochard L, SRLF Collaborative Group on Mechanical Ventilation: Prevalence, etiologies and outcome of the acute respiratory distress syndrome among hypoxemic ventilated patients. *Intensive Care Med* 25:920-929, 1999
9. Roupie E: Incidence of ARDS. *Intensive Care Med* 26:816-817, 2000
10. Squara P, Dhainaut J, Artigas A, Carlet J, European Collaborative ARDS Working Group: Hemodynamic profile in severe ARDS: results of the European Collaborative ARDS Study. *Intensive Care Med* 24:1018-1028, 1998
11. Vila L: Prostanoids and leukotrienes as inflammatory mediators: possible role in ARDS, Syndrome de détresse respiratoiree aiguë en réanimation. Edited by Mancebo J, Blanch L, Société de réanimation de langue française. Paris, Elsevier, 1999, pp 187-200

12. Amat M, Barcons M, Mancebo J, Mateo J, Oliver A, Mayoral J, Foncuberta J, Vila L: Evolution of leukotriene B₄, peptide leukotrienes, and interleukin-8 plasma concentrations in patients at risk of acute respiratory distress syndrome and with acute respiratory distress syndrome: mortality prognostic study. *Critical Care Medicine* 28:57-62, 2000
13. Fein A, Calalang-Colucci M: Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 16:289-317, 2000
14. 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* 74:15-23, 1991
15. 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 of Respir Dis* 136:730-736, 1987
16. Leeman M: The pulmonary circulation in acute lung injury: a review of some recent advances. *Intensive Care Med* 17:254-260, 1991
17. El Ebiary M, Fàbregas N, Torres A: Pneumonia and acute lung injury: new insights on histopathology. *Sepsis* 1:161-171, 1998
18. Hasleton P, Roberts T: Adult respiratory distress syndrome - an update. *Histopathology* 34:285-294, 1999
19. Croce M, Fabian T, Davis K, Gavin T: Early and late acute respiratory distress syndrome: two distinct clinical entities. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 46:361-368, 1999
20. Lamy M, Fallat R, Koeniger E, Dietrich H, Ratliff J, Eberhart R, Tucker H, Hill J: Pathologic features and mechanisms of hypoxemia in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev of Respir Dis* 114:267-284, 1976
21. Sutherland K, Steinberg K, Maunder R, Milberg J, Allen D, Hudson L: Pulmonary infection during the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 152:550-556, 1995
22. Markowicz P, Wolff M, Djedaïni K, Cohen Y, Chastre J, Delclaux C, Merrer J, Herman B, Veber B, Fontaine A, Dreyfuss D, ARDS Study Group: Multicenter prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1942-1948, 2000
23. Delclaux C, Roupie E, Blot F, Brochard L, Lemaire F, Brun-Buisson C: Lower respiratory tract colonisation and infection during severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 156:1092-1098, 1997

24. Brochard L: Respiratory pressure-volume curves, Principles and practice of intensive care monitoring. Edited by Tobin M. New York, McGraw-Hill, 1998, pp 597-616
25. Mancebo J: Measurement and interpretation of lung mechanics in patients with acute respiratory failure, Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Edited by Vincent J. Berlin, Springer, 2001, pp 411-417
26. Mancebo J, Calaf N, Benito S: Pulmonary compliance measurement in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 13:589-591, 1985
27. Levy P, Similowski T, Corbeil C: A method for studying the static volume-pressure curves of the respiratory system during mechanical ventilation. *J Crit Care* 4:83-89, 1989
28. Servillo G, Svantesson C, Beyond L: Pressure-volume curves in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 155:1629-1636, 1997
29. Matamis D, Lemaire F, Harf A: Total respiratory pressure-volume curves in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 86:58-66, 1984
30. Crotti S, Mascheroni D, Caironi P, Pelosi P, Ronzoni G, Mondino M, Marini J, Gattinoni L: Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure. A clinical study. *Am J Respir Crit Care Med* 164:131-140, 2001
31. Fernández R, Mancebo J, Blanch L, Benito S, Calaf N, Net A: Intrinsic PEEP on static pressure-volume curves. *Intensive Care Med* 16:233-236, 1990
32. Hickling K: The pressure-volume curve is greatly modified by recruitment. *Am J Respir Crit Care Med* 158:194-202, 1998
33. Jonson B, Richard J, Straus C, Mancebo J, Lemaire F, Brochard L: Pressure-volume curves and compliance in acute lung injury. Evidence of recruitment above the lower inflection point. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1172-1178, 1999
34. Mergoni M, Martelli A, Volpi A, Primavera S, Zucconi P, Rossi A: Impact of positive end-expiratory pressure on chest wall and lung pressure-volume curve in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 156:846-854, 1997
35. Pelosi P, Goldner M, McKibben A, Adams A, Eccher G, Caironi P, Losappio S, Gattinoni L, Marini J: Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure. An experimental study. *Am J Respir Crit Care Med* 164:122-130, 2001
36. Ranieri V, Brienza N, Santostasi S, Puntillo F, Mascia L, Vitale N, Giuliani R, Memeo V, Bruno F, Fiore T, Brienza A, Slutsky A: Impairment of lung and

- chest wall mechanics in patients with acute respiratory distress syndrome. Role of abdominal distension. *Am J Respir Crit Care Med* 156:1082-1091, 1997
37. Richard J, Maggiore S, Jonson B, Mancebo J, Lemaire F, Brochard L: Influence of tidal volume on alveolar recruitment. Respective role of PEEP and a recruitment maneuver. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1609-1613, 2001
 38. Vieira S, Puybasset L, Lu Q, Richecoeur J, Cluzel P, Coriat P, Rouby J: A scanographic assessment of pulmonary morphology in acute lung injury. Significance of the lower inflection point detected on the lung pressure-volume curve. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1612-1623, 1999
 39. Amato M, Barbas C, Medeiros D, Magaldi R, Schettino G, Filho G, Kairalla R, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki T, De Carvalho Carmone M: Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *NEJM* 338:347-354, 1998
 40. Gattinoni L, Mascheroni D, Torresin A, Marcolin R, Fumagalli R, Vesconi S, Rossi G, Rossi F, Baglioni S, Bassi F, Natri G, Pesenti A: Morphological response to positive end expiratory pressure in acute respiratory failure. Computerized tomography study. *Intensive Care Med* 12:137-142, 1986
 41. Bombino M, Gattinoni L, Pesenti A, Pistolesi M, Miniati M: The value of portable chest roentgenography in adult respiratory distress syndrome. *Chest* 100:762-769, 1991
 42. Langer M, Mascheroni D, Marcolin R, Gattinoni L: The prone in ARDS patients. *Chest* 94:103-107, 1988
 43. Vieira S, Puybasset L, Richecoeur J, Lu Q, Cluzel P, Gusman P, Coriat P, Rouby J: A lung computed tomographic assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung overdistention. *Am J Respir Crit Care Med* 158:1571-1577, 1998
 44. Puybasset L, Cluzel P, Chao N, Slutsky A, Coriat P, Rouby J, CT Scan ARDS Study Group: A computed tomography scan assessment of regional lung volume in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 158:1644-1655, 1998
 45. Puybasset L, Cluzel P, Gusman P, Grenier P, Preteux F, Rouby J, CT Scan ARDS Study Group: Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome.I. Consequences for lung morphology. *Intensive Care Med* 26:857-869, 2000
 46. Rouby J, Puybasset L, Cluzel P, Richecoeur J, Lu Q, Grenier P, CT Scan ARDS Study Group: Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. II. Physiological correlations and definition of an ARDS severity score. *Intensive Care Med* 26:1046-1056, 2000

47. Puybasset L, Gusman P, Muller J, Cluzel P, Coriat P, Rouby J, CT Scan ARDS Study Group: regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. III. Consequences for the effects of positive end-expiratory pressure. *Intensive Care Med* 26:1215-1227, 2000
48. Albert RK, Hubmayr R: The prone position eliminates compression of the lungs by the heart. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1660-1665, 2000
49. Malbouisson L, Muller J, Constantin J, Lu Q, Puybasset L, Rouby J, the CT Scan ARDS Study Group: Computed tomography assesment of positive end-expiratory pressure-induced alveolar recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1444-1450, 2001
50. Puybasset L, Rouby J: Apports du scanner thoracique dans l'évaluation du syndrome de détresse respiratoire aiguë, Syndrome de détresse respiratoire aiguë. Edited by Elsevier. Paris, Société de Réanimation de Langue Française, 1999, pp 123-138
51. Pelosi P, D'Andrea L, Vitale G, Pesenti A, Gattinoni L: Vertical gradient of regionall lung inflation in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 149:8-13, 1994
52. Froese A: Anesthesia-paralysis and the diaphragm: in pursuit of an elusive muscle. *Anesthesiology* 70:887-890, 1989
53. Krayer S, Rehder K, Vettermann J, Didier E, Ritman E: Position and motion of the human diaphragm during anesthesia-paralysis. *Anesthesiology* 70:891-898, 1989
54. Malbouisson L, Busch C, Puybasset L, Lu Q, Cluzel P, Rouby J, CT Scan ARDS Study Group: Role of the heart in the loss of aeration characterizing lower lobes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 161:2005-2012, 2000
55. Gattinoni L, Pelosi P, Suter P, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A: Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 158:3-11, 1998
56. Honig E, Ingram RJ: Síndrome de dificultad respiratoria aguda., Principios de Medicina Interna. Edited by Harrison. Madrid, 1998, pp 1687-1690
57. Monchi M, Bellenfant F, Cariou A, Joly L, Thebert D, Laurent I, Dhainaut J, Brunet F: Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome. A multivariate analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 158:1076-1081, 1998

58. Vieillard-Baron A, Girou E, Valente E, Brun-Buisson C, Jardin F, Lemaire F, Brochard L: Predictor of mortality in acute respiratory distress syndrome. Focus on the role of right heart catheterization. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1597-1601, 2000
59. Doyle R, Szaflarski N, Modin G, Wiener-Kronish J, Matthay M: Identification of patients with acute lung injury. Predictors of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 152:1818-1824, 1995
60. Zilberberg M, Epstein S: Acute lung injury in the medical ICU. Comorbid conditions, age, etiology and hospital outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1159-1164, 1998
61. Milberg J, Davis D, Steinberg K, Hudson L: Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993. *JAMA* 273:306-309, 1995
62. Abel S, Finney S, Brett S, Keogh B, Morgan C, Evans T: Reduced mortality in association with the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax* 53:292-294, 1998
63. Jardin F, Fellahi J, Beauchet A, Vieillard-Baron A, Loubières Y, Page B: Improved prognosis of acute respiratory distress syndrome 15 years on. *Intensive Care Med* 25:936-941, 1999
64. McIntyre R, Pulido E, Bensard D, Shames B, Abraham E: Thirty years of clinical trials in acute respiratory distress syndrome. *Critical Care Medicine* 28:3314-3331, 2000
65. Montgomery A, Stager M, Carrico C, Hudson L: Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev of Respir Dis* 132:485-489, 1985
66. Ferring M, Vincent J: Is outcome from ARDS related to the severity of respiratory failure? *Eur Respir J* 10:1297-1300, 1997
67. Suchyta M, Clemmer T, Elliott C, Orme J, Weaver L: The adult respiratory distress syndrome. A report of survival and modifying factors. *Chest* 101:1074-1079, 1992
68. Villar J, Pérez-Méndez L, Kacmarek R: Current definitions of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome do not reflect their true severity and outcome. *Intensive Care Med* 25:930-935, 1999
69. Kress J, Christenson J, Pohlman A, Linkin D, Hall J: Outcomes of critically ill cancer patients in a University Hospital setting. *Am J Respir Crit Care Med* 160:1957-1961, 1999

70. Luhr O, Aardal S, Nathorst-Westfelt U, Berggren L, Johansson L, Wahlin L, Frostell C: Pulmonary function in adults survivors of severe acute lung injury treated with inhaled nitric oxide. *Acta Anaesthesiol Scand* 42:391-398, 1998
71. Cooper A, Ferguson N, Hanly P, Meade M, Kachura J, Granton J, Slutsky A, Stewart T: Long-term follow-up of survivors of acute lung injury: lack of effect of a ventilation strategy to prevent barotrauma. *Crit Care Med* 27:2616-2621, 1999
72. Artigas A, Bernard G, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L, Lamy M, Marini J, Matthay M, Pinsky M, Spragg R, Suter P, Consensus Committee: 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* 24:378-398, 1998
73. Mitchell J, Schuller D, Calandrino F, Schuster P: Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis* 145:990-998, 1992
74. Kollef M, Schuster D: The acute respiratory distress syndrome. *NEJM* 332:27-37, 1995
75. ATS, ESICM, SRLF: International consensus conferences in intensive care medicine. Ventilator-associated lung injury in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 160:2118-2124, 1999
76. Dreyfuss D, Saumon G: Ventilator-induced lung injury. Lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 157:294-323, 1998
77. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bui M, de Blasi R, Vivino G, Gasparetto A, Meduri G: A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *NEJM* 339:429-435, 1998
78. Wysocki M, Tric L, Wolff M, Millet H, Herman B: Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. A randomized comparison with conventional therapy. *Chest* 107:761-768, 1995
79. Delclaux C, L'Her E, Alberti C, Mancebo J, Abroug F, Conti G, Guerin C, Schortgen F, Lefort Y, Antonelli M, Lepage E, Lemaire F, Brochard L: Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: A randomized controlled trial. *JAMA* 284:2352-2360, 2000
80. Rocker G, Mackenzie M, Williams B, Logan M: Noninvasive positive pressure ventilation. Successful outcome in patients with acute lung injury/ARDS. *Chest* 115:173-177, 1999

81. Martin T, Hovis J, Constantino J, Bierman M, Donahoe M, Rogers R, Kreit J, Sciurba F, Stiller R, Sanders M: A randomized, prospective evaluation of noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 161:807-813, 2000
82. Antonelli M, Conti G, Bui M, Costa M, Lappa A, Rocco M, Gasparetto A, Meduri G: Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation. A randomized trial. *JAMA* 283:235-241, 2000
83. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Chene G, Boiron J, Pigneux A, Reiffers J, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud J: Noninvasive continuous positive airway pressure in neutropenic patients with acute respiratory failure requiring intensive care unit admission. *Crit Care Med* 28:3185-3190, 2000
84. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, Reiffers J, Cardinaud J: Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *NEJM* 344:481-487, 2001
85. Wood K, Lewis L, Harz B, Kollef M: The use of noninvasive positive pressure ventilation in the emergency department. Results of a randomized clinical trial. *Chest* 113:1339-1346, 1998
86. Pepe P, Hudson L, Carrico C: Early application of positive end-expiratory pressure in patients at risk for the adult respiratory-distress syndrome. *NEJM* 311:281-286, 1984
87. Hickling K, Henderson S, Jackson R: Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 16:372-377, 1990
88. Kuo P, Wu H, Yu C, Yang S, Lai L, Yang P: Efficacy of tracheal gas insufflation in acute respiratory distress syndrome with permissive hypercapnia. *Am J Respir Crit Care Med* 154:612-616, 1996
89. Amato M, Barbas C, Medeiros D, Schettino G, Filho G, Kairalla R, Deheinzelin D, Morais C, Fernandes E, Takagaki T, de Carvalho C: Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective, randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 152:1835-1846, 1995
90. Ranieri V, Suter P, Tortorella C, Tullio R, Dayer J, Brienza A, Bruno F, Slutsky A: Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome. A randomized controlled trial. *JAMA* 282:54-61, 1999

91. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernández-Mondéjar E, Clémenti E, Mancebo J, Factor P, Matamis D, Ranieri M, Blanch L, Rodi G, Mentec H, Dreyfuss D, Ferrer M, Brun-Buisson C, The multicenter trial group on tidal volume reduction in ARDS: Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 158:1831-1838, 1998
92. Stewart T, Meade M, Cook D, Granton J, Hodder R, Lapinsky S, Mazer C, Mclean R, Rogovein T, Schouten B, Todd T, Slutsky A, the pressure-and volume-limited ventilation strategy group: Evaluation of a ventilattion strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. *NEJM* 338:355-361, 1998
93. Brower R, Shanholtz C, Fessler H, Shade D, White P, Wiener C, Teeter J, Dodd-o J, Almog Y, Piantadosi S: Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 27:1492-1498, 1999
94. The acute respiratory distress syndrome network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory ditress syndrome. *NEJM* 342:1301-1308, 2000
95. Tobin M: Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome. *NEJM* 342:1360-1361, 2000
96. Anzueto A, Baughman R, Guntupalli K, et al: Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory ditress syndrome. *NEJM* 334:1417-1421, 1996
97. Gregory T, Steinberg K, Spragg R, Gadek J, Hyers T, Longmore W, Moxley M, Cai G, Hite R, Smith R, Hudson L, Crim C, Newton P, Mitchell B, Gold A: Bovine surfactant therapy for patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 155:1309-1315, 1997
98. Jolliet P, Bulpa P, Ritz M, Ricou B, Lopez J, Chevrolet J: Additive beneficial effects of the prone position, nitric oxide, and almitrine bismesylate on gas exchange and oxygen transport in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 25:786-794, 1997
99. Gallart L, Lu Q, Puybasset L, Umamaheswara Rao G, Coriat P, Rouby J, The NO almitrine Study Group: Intravenous almitrine combined with inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 158:1770-1777, 1998
100. Gillart T, Bazin J, Cosserant B, Guelon D, Aigouy L, Mansoor O, Schoeffler P: Combined nitric oxide inhalation, prone positioning and almitrine infusion improve oxygenation in severe ARDS. *Can J Anaesth* 45:402-409, 1998

101. Papazian L, Roch A, Bregeon F, Thirion X, Gaillat F, Saux P, Fulachier V, Jammes Y, Auffray J: Inhaled nitric oxide and vasoconstrictors in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 160:473-479, 1999
102. Rossaint R, Slama K, Steudel W, Gerlach H, Pappert D, Veit S, Falke K: Effects of inhaled nitric oxide on right ventricular function in severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 21:197-203, 1995
103. Zwissler B, Kemming G, Habler G, Kleen M, Merkel M, Haller M, Briegel J, Welte M, Peter K: Inhaled prostacyclin (PGI₂) versus inhaled nitric oxide in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 154:1671-1677, 1996
104. Abraham E, Baughman R, Fletcher E, Heard S, Lamberti J, Levy H, Nelson L, Rumbak M, Steingrub J, Taylor J, Park Y, Hynds J, Freitag J, TLC C-53 ARDS Study Group: Liposomal prostaglandin E₁ (TLC C-53) in acute respiratory distress syndrome: a controlled, randomized, double-blind, multicenter clinical trial. *Crit Care Med* 27:1478-1485, 1999
105. Yu M, Tomasa G: A double-blind, prospective, randomized trial of ketoconazole, a thromboxane synthetase inhibitor, in the prophylaxis of the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 21:1635-1642, 1993
106. The ARDS Network Authors for the ARDS Network: Ketoconazole for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. A randomized controlled trial. *JAMA* 283:1995-2002, 2000
107. Meduri G, Headley A, Golden E, Carson S, Umberger R, Kelso T, Tolley E: Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome. A randomized controlled trial. *JAMA* 280:159-165, 1998
108. Meduri G, Headley S, Tolley E, Shelby M, Stentz F, Postlethwaite A: Plasma and BAL cytokine response to corticosteroid rescue treatment in late ARDS. *Chest* 108:1315-1325, 1995
109. Meduri G, Tolley E, Chinn A, Stentz F, Postlethwaite A: Procollagen types I and III aminoterminal propeptide levels during acute respiratory distress syndrome and in response to methylprednisolone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 158:1432-1441, 1998
110. Palmer R, Ferrige A, Moncada S: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 327:524-526, 1987

111. Ignarro L, Buga G, Wood K, Byrns R, Chaudhuri G: Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 84:9265-9269, 1987
112. Hess D, Bigatello L, Kacmarek R, Ritz R, Head C, Hurford W: Use of inhaled nitric oxide inpatients with acute respiratory distress syndrome. *Respiratory Care* 41:424-446, 1996
113. Frostell C, Blomqvist H, Hedenstierna G, Lundberg J, Zapol W: Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilation. *Anesthesiology* 78:427-435, 1993
114. Barberà J, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam T, Rodriguez-Roisin R: Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet* 347:436-440, 1996
115. Channick H, Hoch R, Newhart J, Johnson F, Smith C: Improvement in pulmonary hypertension and hypoxemia during nitric oxide inhalation in a patient with end-stage pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 149:811-814, 1994
116. Rossaint R, Falke K, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol W: Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *NEJM* 328:399-405, 1993
117. Roberts J, Polaner D, Lang P, Zapol W: Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 340:818-819, 1992
118. Pepke-Zaba J, Higenbottam T, Dinh-Xuan A, Stone D, Wallwork J: Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilation in pulmonary hypertension. *Lancet* 338:1173-1174, 1991
119. Rich G, Murphy G, Roos C, Johns R: Inhaled nitric oxide. Selective pulmonary vasodilation in cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 78:1028-1035, 1993
120. Troncy E, Francoeur M, Blaise G: Inhaled nitric oxide: clinical applications, indications, and toxicity. *Can J Anaesth* 44:973-988, 1997
121. Betbese, A. J. Efectos gasométricos y hemodinámicos de la inhalación de óxido nítrico en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave. 1999. Universitat Autònoma de Barcelona. (GENERIC)
Ref Type: Thesis/Dissertation
122. Gerlach H, Pappert D, Lewandowski K, Rossaint R, Falke K: Long-term inhalation with evaluated low doses of nitric oxide for selective improvement of oxygenation in patients with adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 19:443-449, 1993

123. Gerlach H, Rossaint R, Pappert D, Falke K: Time-course and dose-response of nitric oxide inhalation for systemic oxygenation and pulmonary hypertension in patients with adult respiratory distress syndrome. *European* 23:499-502, 1993
124. Lawson S, Rich G, McArdle P, Jaidev J, Morris G: The response to varying concentrations of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesth Analg* 82:574-581, 1996
125. Puybasset L, Rouby J, Mourgeon E, Stewart T, Cluzel P, Arthaud M, Poète P, Bodin L, Korinek A, Viars P: Inhaled nitric oxide in acute respiratory failure: dose-response curves. *Intensive Care Med* 20:319-327, 1994
126. Bigatello L, Hurford W, Kacmarek R, Roberts J, Zapol W: Prolonged inhalation of low concentrations of nitric oxide in patients with severe adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 80:761-770, 1994
127. Puybasset L, Stewart T, Ouby J, Luzel P, Mourgeon E, Belin M, Arthaud M: Inhaled nitric oxide reverses the increase in pulmonary vascular resistance induced by permissive hypercapnia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 80:1254-1267, 1994
128. Rossaint R, Gerlach H, Schmidt-Ruhnke H, Pappert D, Lewandowski K, Steudel W, Falke K: Efficacy of inhaled nitric oxide in patients with severe ARDS. *Chest* 107:1107-1115, 1995
129. Betbese AJ, Perez M, López-Velarde G, Rialp G, Bak E, Mancebo J: Efectos de la PEEP y del óxido nítrico inhalado en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda severa. *Med Intensiva* 20:239-245, 1996
130. Blanch L, Joseph D, Fernández R, Mas A, Martínez M, Vallés J, Díaz E, Baigorri F, Artigas A: Hemodynamic and gas exchange responses to inhalation of nitric oxide in patients with the acute respiratory distress syndrome and in hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 23:51-57, 1997
131. Krafft P, Fridrich P, Fitzgerald R, Koc D, Steltzer H: Effectiveness of nitric oxide inhalation in septic ARDS. *Chest* 109:486-493, 1996
132. Johannigman J, Davis K, Campbell R, Luchette F, Hurst J: Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome. *J Trauma* 43:904-909, 1997
133. Levy B, Bollaert P, Bauer P, Nace L, Audibert G, Larcan A: Therapeutic optimization including inhaled nitric oxide in adult respiratory distress syndrome in a polyvalent intensive care unit. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 38:370-374, 1995

134. Dellinger R, Zimmerman J, Taylor R, Straube R, Hauser D, Criner G, Davis K, Hyers T, Papadakos P, Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group: Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. *Crit Care Med* 26:15-23, 1998
135. Michael J, Barton R, Saffle J, Mone M, Markewitz B, Hillier K, Elstad M, Campbell E, Troyer B, Whatley R, Liou T, Samuelson W, Carveth H, Hinson D, Morris S, Davis B, Day R: Inhaled nitric oxide versus conventional therapy. Effect on oxygenation in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1372-1380, 1998
136. Troncy E, Collet J, Shapiro S, Guimond J, Blair L, Ducruet T, Francoeur M, Charbonneau M, Blaise G: Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome. A pilot randomized controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1483-1488, 1998
137. Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenqvist O, Frostell C, European Study Group of Inhaled nitric oxide: Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. *Intensive Care Med* 25:911-919, 1999
138. Manktelow C, Bigatello L, Hess D, Hurford W: Physiologic determinants of the response to inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 87:297-307, 1997
139. Puybasset L, Rouby J, Mourgeon E, Cluzel P, Souhil Z, Law-Koune J, Stewart T, Devilliers C, Lu Q, Roche S, Kalfon P, Vicaut E, Viars P: Factors influencing cardiopulmonary effects of inhaled nitric oxide in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 152:318-328, 1995
140. Putensen C, Räsänen J, Lopez F, Downs J: Continuous positive airway pressure modulates effect of inhaled nitric oxide on the ventilation-perfusion distributions in canine lung injury. *Chest* 106:1563-1569, 1994
141. Lavoie A, Hall J, Olson D, Wylam M: Life-threatening effects of discontinuing inhaled nitric oxide in severe respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 153:1985-1987, 1996
142. Lu Q, Mourgeon E, Law-Koune J, Roche S, Vezinet C, Abdennour L, Puybasset L, Vicaut E, Coriat P, Rouby J: Dose-response curves of inhaled nitric oxide with and without intravenous almitrine in nitric oxide-responding patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 83:929-943, 1995
143. Treggiari-Venzi M, Ricou B, Romand J, Suter P: The response to repeated nitric oxide inhalation is inconsistent in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 88:634-641, 1998

144. Zapol W: Minidose inhaled nitric oxide: less is better. *Intensive Care Med* 19:433-434, 1993
145. Bryan A: Comments of a devil's advocate. *Am Rev of Respir Dis* 110:143-144, 1974
146. Piehl M, Brown R: Use of extreme position changes in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 4:13-14, 1976
147. Douglas W, Rehder K, Beynen F, Sessler A, Marsh H: Improved oxygenation in patients with acute respiratory failure: the prone position. *Am Rev of Respir Dis* 115:559-565, 1977
148. Pappert D, Rossaint R, Slama K, Grüning T, Falke K: Influence of positioning on ventilation-perfusion relationships in severe adult respiratory distress syndrome. *Chest* 106:1511-1516, 1994
149. Chatte G, Sab J, Dubois J, Sirodot M, Gaussorgues P, Robert D: Prone position in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 155:473-478, 1997
150. Fridrich P, Krafft P, Hochleuthner H, Mauritz W: The effects of long-term prone positioning in patients with trauma-induced adult respiratory distress syndrome. *Anesth Analg* 83:1206-1211, 1996
151. Blanch L, Mancebo J, Perez M, Martinez M, Mas A, Betbese AJ, Joseph D, Ballús J, Lucangelo U, Bak E: Short-term effects of prone position in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 23:1033-1039, 1997
152. Mure M, Martling C, Lindahl S: Dramatic effect on oxygenation in patients with severe acute lung insufficiency treated in the prone position. *Crit Care Med* 25:1539-1544, 1997
153. Stocker R, Neff T, Stein S, Ecknauer E, Trentz O, Russi E: Prone positioning and low-volume pressure-limited ventilation improve survival in patients with severe ARDS. *Chest* 111:1008-1017, 1997
154. Servillo G, Roupie E, De Robertis E, Rossano F, Brochard L, Lemaire F, Tufano R: Effects of ventilation in ventral decubitus position on respiratory mechanics in adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 23:1219-1224, 1997
155. Jolliet P, Bulpa P, Chevrolet J: Effects of the prone position on gas exchange and hemodynamics in severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 26:1977-1985, 1998

156. Nakos G, Tsangaris I, Kostanti E, Nathanail C, Lachana A, Koulouras V, Kastani D: Effect of the prone position on patients with hydrostatic pulmonary edema compared with patients with acute respiratory distress syndrome and pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 161:360-368, 2000
157. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, Malacrida R, Di Giulio P, Fumagalli R, Pelosi P, Brazzi L, Latini R, The Prone-Supine Study Group: Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *NEJM* 345:568-573, 2001
158. Wiener C, Kirk W, Albert RK: Prone position reverses gravitational distribution of perfusion in dog lungs with leic acid-induced injury. *J Appl Physiol* 68:1386-1392, 1990
159. Glenny R, Lamm J, Albert RK, Robertson H: Gravity is a minor determinant of pulmonary blood flow distribution. *J Appl Physiol* 71:620-629, 1991
160. Beck K, Vettermann J, Rehder K: Gas exchange in dogs in the prone and supine positions. *J Appl Physiol* 72:2292-2297, 1992
161. Walther S, Domino K, Glenny R, Hlastala M: Pulmonary blood flow distribution in sheep: effects of anesthesia, mechanical ventilation, and change in posture. *Anesthesiology* 87:335-342, 1997
162. Mure M, Domino K, Robertson H, Hlastala M, Glenny R: Pulmonary blood flow does not redistribute in dogs with reposition from supine to left lateral position. *Anesthesiology* 89:483-492, 1998
163. Glenny R, Robertson H: Fractal modeling of pulmonary blood flow heterogeneity. *J Appl Physiol* 70:1024-1030, 1991
164. Nyrén S, Mure M, Jacobsson H, Larsson S, Lindahl S: Pulmonary perfusion is more uniform in the prone than in the supine position: scintigraphy in healthy humans. *J Appl Physiol* 86:1135-1141, 1999
165. Wiener-Kronish J, Gropper M, Lai-Fook S: Pleural liquid pressure in dogs measured using a rib capsule. *J Appl Physiol* 59:597-602, 1985
166. Yang Q, Kaplowitz M, Lai-Fook S: Regional variations in lung expansion in rabbits: prone vs supine positions. *J Appl Physiol* 67:1371-1376, 1989
167. Lai-Fook S, Rodarte J: Pleural pressure distribution and its relationship to lung volume and interstitial pressure. *J Appl Physiol* 70:967-978, 1991
168. Yang Q, Lai-Fook S: Effect of lung inflation on regional lung expansion in supine and prone rabbits. *J Appl Physiol* 71:76-82, 1991

169. Mutoh T, Guest R, Lamm J, Albert RK: Prone position alters the effect of volume overload on regional pleural pressures and improves hypoxemia in pigs in vivo. *Am Rev of Respir Dis* 146:300-306, 1992
170. Gillart T, Bazin J, Guelon D, Constantin J, Mansoor O, Conio N, Schoeffler P: Effect of bronchial drainage on the improvement in gas exchange observed in ventral decubitus in ARDS. *Ann Fr Anesth Reanim* 19:156-163, 2000
171. Lamm J, Graham M, Albert RK: Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 150:184-193, 1994
172. Albert RK, Leasa D, Sanderson M, Robertson H, Hlastala M: The prone position improves arterial oxygenation and reduces shunt in oleic-acid-induced acute lung injury. *Am Rev of Respir Dis* 135:628-633, 1987
173. Margulies S, Rodarte J: Shape of the chest wall in the prone and supine anesthetized dog. *J Appl Physiol* 68:1970-1978, 1990
174. Mure M, Glenny R, Domino K, Hlastala M: Pulmonary gas exchange improves in the prone position with abdominal distension. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1785-1790, 1998
175. Reber A, Nylund U, Hedenstierna G: Position and shape of the diaphragm: implications for atelectasis formation. *Anaesthesia* 53:1054-1061, 1998
176. Guerin C, Badet M, Rosselli S, Heyer L, Sab J, Langevin B, Philit F, Fournier G, Robert D: Effects of prone position on alveolar recruitment and oxygenation in acute lung injury. *Intensive Care Med* 25:1222-1230, 1999
177. Pelosi P, Tubiolo D, Mascheroni D, Vicardi P, Crotti S, Valenza F, Gattinoni L: Effects of the prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 157:387-393, 1998
178. Pelosi P, Croci M, Calappi E, Mulazzi D, Cerisara M, Vercesi P, Vicardi P, Gattinoni L: Prone position improves pulmonary function in obese patients during general anesthesia. *Anesth Analg* 83:578-583, 1996
179. Lumb A, Nunn J: Respiratory function and ribcage contribution to ventilation in body positions commonly used during anesthesia. *Anesth Analg* 73:422-426, 1991
180. Pelosi P, Croci M, Calappi E, Cerisara M, Mulazzi D, Vicardi P, Gattinoni L: The prone positioning during general anesthesia minimally affects respiratory mechanics while improving functional residual capacity and increasing oxygen tension. *Anesth Analg* 80:955-960, 1995

181. Lim C, Koh Y, Chin J, Lee J, Lee S, Kim W, Kim D, Kim W: Respiratory and haemodynamic effects of the prone position at two different levels of PEEP in a canine acute lung injury model. *Eur Respir J* 13:163-168, 1999
182. Cakar N, Kloot T, Youngblood M, Adams A, Nahum A: Oxygenation response to a recruitment maneuver during supine and prone positions in an oleic acid-induced lung injury model. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1949-1956, 2000
183. Olson L, Hoffman E: Lung volumes and distribution of regional air content determined by cine X-ray CT of pneumonectomized rabbits. *J Appl Physiol* 76:1774-1785, 1994
184. Hoffman E: Effect of body orientation on regional lung expansion: a computed tomographic approach. *J Appl Physiol* 59:468-480, 1985
185. Wiener C, McKenna W, Myers M, Lavender JP, Hughes M: Left lower lobe ventilation is reduced in patients with cardiomegaly in the supine but not the prone position. *Am Rev of Respir Dis* 141:150-155, 1990
186. Broccard A, Shapiro R, Schmitz L, Adams A, Nahum A, Marini J: Prone positioning attenuates and redistributes ventilator-induced lung injury in dogs. *Crit Care Med* 28:295-303, 2000
187. Yamada Y, Oril R, Suzuki S, Sawamura S, Suwa K, Hanaoka K: Beneficial effects of the prone position on the incidence of barotrauma in oleic acid-induced lung injury under continuous positive pressure ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand* 41:701-707, 1997
188. Broccard A, Shapiro R, Schmitz L, Ravenscraft S, Marini J: Influence of prone position on the extent and distribution of lung injury in a high tidal volume oleic acid model of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 25:16-27, 1997
189. Nishimura M, Honda O, Tomiyama N, Johkoh T, Kagawa K, Nishida T: Body position does not influence the location of ventilator-induced lung injury. *Intensive Care Med* 26:1664-1669, 2000
190. Flaatten H, Aardal S, Hevroy O: Improved oxygenation using the prone position in patients with ARDS. *Acta Anaesthesiol Scand* 42:329-334, 1998
191. Papazian L, Paladini M, Bregeon F, Huiart L, Saux P, Thirion X, Jammes Y, Auffray J: Is a short trial of prone positioning sufficient to predict the improvement in oxygenation in patients with acute respiratory distress syndrome? *Intensive Care Med* 27:1044-1049, 2001
192. Johannigman J, Davis K, Miller S, Campbell R, Luchette F, Frame S, Branson R: Prone positioning for acute respiratory distress syndrome in the surgical intensive care unit: who, when, and how long? *Surgery* 128:708-716, 2000

193. Voggenreiter G, Neudeck F, Aufmkolk M, Fabbinder J, Hirche H, Obertacke U, Schmit-Neuerburg K: Intermittent prone positioning in the treatment of severe and moderate posttraumatic lung injury. *Crit Care Med* 27:2375-2382, 1999
194. Borelli M, Lampati L, Vascotto E, Fumagalli R, Pesenti A: Hemodynamic and gas exchange response to inhaled nitric oxide and prone positioning in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 28:2707-2712, 2000
195. Martínez M, Díaz E, Joseph D, Villagra A, Mas A, Fernández R, Blanch L: Improvement in oxygenation by prone position and nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 25:29-36, 1999
196. Papazian L, Bregeon F, Gaillat F, Thirion X, Gainnier M, Gregoire R, Saux P, Gouin F, Jammes I, Auffray J: Respective and combined effects of prone position and inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 157:580-585, 1998
197. Dupont H, Mentec H, Cheval C, Moine P, Fierobe L, Timsit J: Short-term effect of inhaled nitric oxide and prone positioning on gas exchange in patients with severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 28:304-308, 2000
198. Johannigman J, Davis K, Miller S, Campbell R, Luchette F, Frame S, Branson R: Prone positioning and inhaled nitric oxide: synergistic therapies for acute respiratory distress syndrome. *J Trauma* 50:589-595, 2001
199. Germann P, Pöschl G, Leitner C, Urak G, Ullrich R, Faryniak B, Röder G, Kaider A, Sladen R: Additive effects of nitric oxide inhalation on the oxygenation benefit of prone position in the adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 89:1401-1406, 1998
200. Knaus W, Draper E, Wagner D, Zimmerman J: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13:818-829, 1985
201. Berggren S: The oxygen deficit of arterial blood caused by non-ventilating parts of the lung. *Acta Physiol Scand* 11:1-92, 1942
202. Esteban A, Alía I, Gordo F, de Pablo R, Suarez J, González G, Blanco J, Spanish Lung Failure Collaborative Group: Prospective randomized trial comparing pressure-controlled ventilation and volume-controlled ventilation in ARDS. *Chest* 117:1690-1696, 2000
203. Chastre J, Trouillet J, Vuagnat A, Joly-Guillou M, Clavier H, Dombret M, Gibert C: Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1165-1172, 1998

204. Hopkins S, Johnson E, Richardson R, Wagner H, De la Rosa M, Wagner P: Effects of inhaled nitric oxide on gas exchange in lungs with shunt or poorly ventilated areas. *Am J Respir Crit Care Med* 156:484-491, 1997
205. Dantzker D, Brook C, Dehart P, Lynch J, Weg G: Ventilation-perfusion distributions in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 120:1039-1052, 1985
206. Santos C, Ferrer M, Roca J, Torres A, Hernández C, Rodríguez-Roisin R: Pulmonary gas exchange response to oxygen breathing in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 161:26-31, 2000