

TESI DOCTORAL

**TRACTAMENTS ADJUVANTS A LA VENTILACIÓ MECÀNICA
EN PACIENTS AMB LESIÓ PULMONAR AGUDA / SÍNDROME DEL
DESTRET RESPIRATORI AGUT: TRACTAMENT POSTURAL AMB
DECÚBIT PRON, ÒXID NÍTRIC INHALAT I INSUFLACIÓ DE GAS
TRAQUEAL**

Melcior Martínez Pérez

**TRACTAMENTS ADJUVANTS A LA VENTILACIÓ MECÀNICA EN
PACIENTS AMB LESIÓ PULMONAR AGUDA / SÍNDROME DEL
DESTRET RESPIRATORI AGUT: TRACTAMENT POSTURAL AMB
DECÚBIT PRO, ÒXID NITRIC INHALAT I INSUFLACIÓ DE GAS
TRAQUEAL**

Memòria presentada per Melcior Martínez Pérez per optar al Grau de Doctor en
Medicina per la Universitat Autònoma de Barcelona

Aquesta Tesi ha estat realitzada en el Centre de Crítics de L'Hospital de Sabadell,
Corporació Sanitària Parc Taulí.

Directors: Lluís Blanch Torra i Antoni Artigas Raventós

Departament de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona

Any 2013

A la Sílvia, per tot el que m'ha fet créixer com a persona i per tot el suport incondicional que he trobat en ella. Sense ella aquest projecte i molts altres de la meva vida haurien estat impossibles.

AGRAÏMENTS

Als meus fills Sergi i Roger que des de la seva innocència també m'han ajudat a guanyar els reptes que se m'han plantejat.

Al meu pare, malgrat que ja fa molts anys que ja no m'acompanya, a través del seu record i el seu mirall per ajudar-me a intentar ser recte i just en totes les meves decisions, espero no haver-lo defraudat.

A la meva mare i el meu germà, amb els que he compartit els moments difícils de la llarga malaltia del meu pare.

A l'Helio i la Pilar, amb ells he descobert dues persones realment bones que m'han ajudat a veure que la felicitat es basa en petites coses importants.

Al meus directors de tesi, El Dr. Lluís Blanch, imprescindible en aquest projecte ja que ha estat l'ànima dels treballs presentats i el Dr. Antoni Artigas, que m'ha ensenyat que no hi ha tasques impossibles si es dedica l'esforç necessari.

Al Dr. Jordi Vallés que ha estat el meu mestre com a professional de la Medicina Intensiva, als Drs Emili Diaz i Ana Villagrà que a més d'excel·lents professionals són grans amics i persones i en vam acompanyar en el final de la meva formació.

A tot el personal del Servei de Medicina Intensiva de l'hospital de Sabadell, per haver compartit amb mi tants anys de treball i d'experiències que m'han fet créixer com a persona i professional, especialment als Drs. Rafael Fernàndez, Rocio Peña, Domènec Joseph, Arantxa Mas i Francesca Bernabé pel seu ajut en aquest projecte i a les infermeres Rosa Jam, Dolors Ortiz i Enriqueta Hernández per haver cregut tant com jo en la cura dels pacients.

LLISTA D'ABREVIATURES.

LPA: lesió pulmonar aguda.

SDRA: síndrome de destret respiratori agut.

UCI: unitat de cures intensives.

FMO: fracàs multiorgànic.

VM: ventilació mecànica.

VILI: ventilator-induced lung injury o dany plmonar induït per la ventilació mecànica.

Pplat: pressió plateau o pressió alveolar de la via aèria.

V_T : volum tidal o volum corrent.

Ppic: pressió pic via aèria o inspiratòria màxima.

PEEP: positive end expiratory pressure o pressió positiva al final de l'expiració.

PIC: Pressió intracranial.

TCE: traumatisme cranioencefàlic.

HSA: hemorràgia subaracnoidal.

PPC: pressió de perfusió cerebral.

PaO_2 : pressió arterial d'oxigen.

FSC: flux sanguini cerebral.

$PaCO_2$: pressió arterial de diòxid de carboni.

TAm: pressió arterial mitja.

VSC: volum sanguini cerebral.

LCR: líquid cefaloraquidi.

Relació V/Q: relació ventilació / perfusió.

Cst: compliància estàtica sistema respiratori.

DP: decúbit pron.

DS: decúbit supí.

NOi: òxid nítric inhalat.

PaO_2/FiO_2 relació pressió arterial d'oxigen i la fracció inspirada del mateix.

TC: tomografia computeritzada.

Ppl: pressió pleural.

Ptp: pressió transpulmonar.

MR: maniobra de reclutament.

E_{stat} : elastància estàtica.

EELV: end expiratory lung volume o volum pulmonar a final d'expiració.

$SDRA_p$: síndrome del destret respiratori agut d'origen pulmonar.

$SDRA_{exp}$: síndrome del destret respiratori agut d'origen extrapulmonar.

NAV: pneumònia associada a la ventilació mecànica.

RVP: resistències vasculars pulmonars.
PAPm: pressió artèria pulmonar mitja.
HTp: hipertensió pulmonar.
 Q_s/Q_t : curtcircuit pulmonar.
FEVD: fracció ejecció ventricle dret.
EVLW: extravascular lung volume o volum aigua extravascular pulmonar.
 SvO_2 : saturació venosa mixta.
ER O_2 : ratio d'extracció d'oxigen.
MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica.
IGT: insufllació de gas traqueal.
TOT: tub orotraqueal.
 V_D/V_T : fracció d'espai mort.
IGT_c: insufllació de gas traqueal contínua.
IGT_{esp}: insufllació de gas traqueal espiratòria.
IGT_{bi}: insufllació de gas traqueal bidireccional.
VC: volum control.
PC: pressió control.
IRA: insuficiència respiratòria aguda.
 V_T/T_I : relació entre el volum tidal i el temps inspiratori.
LIS: lung injury score.
GCS: glasgow coma scale o escala de coma de glasgow.
DTC: doppler transcranial.
ACM: artèria cerebral mitja.
IP: índex de pulsatilitat.
FR: freqüència respiratòria.
 V_E : volum minut.
PVC: pressió venosa central.
PCP: pressió enclavada pulmonar.
CC: cabal cardíac.
Satp O_2 : saturació d'oxihemoglobina per pulsioximetria.
Sj O_2 : saturació venosa jugular.
VAFO: ventilació d'alta freqüència oscil·latòria.

ÍNDEX

| | |
|---|------------|
| 1. Introducció. | Pàgina 1. |
| 2. Objectius. | Pàgina 34. |
| 3. Mètode. | Pàgina 35. |
| 4. Resultats. | Pàgina 44. |
| 5. Discussió. | Pàgina 55. |
| 6. Conclusions. | Pàgina 75. |
| 7. Bibliografia. | Pàgina 76. |
| 8. Annex: Publicacions de la tesi doctoral. | Pàgina 92. |

1. INTRODUCCIÓ.

La lesió pulmonar aguda (LPA) i la síndrome del destret respiratori agut (SDRA) són una causa freqüent d'ingrés en les unitats de cures intensives (UCIs), calculant-ne que entre un 7-10% dels ingressos en UCI i entre un 5-8% dels pacients ventilats mecànicament compleixen els criteris per LPA / SDRA ¹. Els pacients que desenvolupen SDRA presenten una alta morbiditat, estimant-ne una mortalitat al voltant del 35-40% que sembla haver disminuït en els darrers anys però amb un augment de la morbiditat sobretot a llarg termini ^{2,3,4}. En concret a Espanya la incidència de SDRA és de 7.2/100,000/any en població de més de 18 anys amb una mortalitat en UCI del 42.7% i hospitalària del 47.8%, essent en aquests pacients el fracàs multiorgànic (FMO) la causa de mort més freqüent (45.8%), mentre que la hipoxèmia refractària és el desencadenant de la mort en tan sols un 19.3% ⁵.

Ventilació mecànica i dany pulmonar.

El tractament i maneig d'aquests pacients passa imprescindiblement per la ventilació mecànica (VM) com a tractament de suport fins que la causa que ha provocat el SDRA sigui controlada, no obstant la mateixa VM, sobretot si és inapropiada, pot ser causa de lesió pulmonar, referida com dany pulmonar agut induït per la ventilació mecànica (VILI) ⁶. Els mecanismes pels qual la VM produeix aquesta lesió encara no són totalment coneguts, actualment es reconeixen quatre formes específiques de dany pulmonar causats per la VM: barotrauma, volutrauma, atelectrauma i biotrauma ⁷.

El terme barotrauma es refereix al dany pulmonar ocasionat per la aplicació d'altres pressions en la via aèria que provoquen ruptura alveolar, essent les seves formes clíniques: pneumotòrax, pneumomediastí, pneumoperitoni i emfisema subcutani. Per la prevenció del barotrauma el més important és limitar la pressió alveolar a final d'inspiració o pressió plateau (Pplat) de la via aèria havent-ne demostrat una forta relació entre l'aparició de barotrauma i una Pplat > 35 cmH₂O ⁸.

El terme volutrauma fa referència al dany pulmonar produït per alts volums corrents (V_T) que provoquen sobredistensió en les unitats alveolars, no sembla però clar el paper aïllat que pot jugar el volum en el desenvolupament del dany pulmonar considerant-ne pressió i volum dues cares de la mateixa moneda, sembla que la pressió transpulmonar sigui el determinant d'aquest efecte (diferència entre la pressió en la via aèria i la pressió pleural) de manera que per a un valor de pressió de via aèria el desenvolupament de dany pulmonar dependrà del valor resultant de pressió transpulmonar. En relació al fenomen de sobredistensió alveolar el dany pulmonar produït per aquest mecanisme es refereix com a "tensió alveolar" definit com la ràtio entre la quantitat de volum de gas transportat durant el volum corrent i la quantitat de pulmó airejat que rep aquest volum, no essent necessaris grans volums per provocar "tensió alveolar", així qualsevol volum corrent independentment de quan petit sigui pot danyar el pulmó ^{7,9}, sobretot si el pulmó presenta zones de consolidació heterogènia o atelèctasis que provoquen que una part desproporcionada del volum sigui transportat al les unitats alveolars obertes.

El terme atelectrauma com a desencadenant de dany pulmonar fa referència als canvis cíclics en les àrees pulmonars no airejades, que provoquen expansió alveolar durant la inspiració i col·lapse en la espiració de forma que la ventilació a baixa pressió pot augmentar el dany pulmonar per l'aparició d'atelèctasis cícliques ¹⁰, que provoquen fenòmens de caràcter inflamatori a nivell pulmonar. La importància relativa dels fenòmens de volutrauma (sobredistensió alveolar) i atelectrauma en l'aparició de VILI no són encara clarament coneguts.

S'han dissenyat diferents estratègies ventilatòries que intenten disminuir la incidència del VILI que es basen en la utilització conjunta o aïllada de baixos volums corrents i alts nivells de pressió positiva a final d'espiració (PEEP) per intentar previndre la sobredistensió alveolar i les atelèctasis cícliques respectivament. Va ser Amato qui podem considerar que va obrir la era de la "estratègia ventilatòria protectora" amb un primer estudi clínic on va demostrar que

una ventilació protectora ($VC < 6 \text{ ml/Kg}$, "driving pressures" ($P_{\text{plat}} - PEEP) < 20 \text{ cm H}_2\text{O}$ i nivells de PEEP $2 \text{ cm H}_2\text{O}$ per sobre del punt inferior d'inflexió en la corba estàtica de pressió-volum) condicionava un descens significatiu en la mortalitat respecte als pacients ventilats de forma convencional ($V_T 12 \text{ ml/Kg}$ i mínima PEEP possible per assegurar una adequada oxigenació) ¹¹. Aquesta doble estratègia (actuant sobre les atelèctasis cícliques i la sobredistensió alveolar) ha estat contrastada en altres estudis en termes de disminució de la mortalitat ¹², dies lliures de ventilació mecànica ^{12, 13} i menor inflamació pulmonar ¹³.

Altres estudis han fet èmfasi en la prevenció de la sobredistensió alveolar, en aquest grup ha estat l'estudi de la "National Institute of Health" el que més ha influït en la pràctica clínica al demostrar que una estratègia ventilatòria amb baix volum corrent ($V_T < 6 \text{ ml/Kg}$ i $P_{\text{plat}} < 30 \text{ cm}_2\text{O}$) presentà una disminució significativa de la mortalitat i menys dies de VM en relació a una ventilació amb $V_T < 12 \text{ ml/Kg}$ i una $P_{\text{plat}} < 50 \text{ cm}_2\text{O}$ ¹⁴.

Finalment altres treballs han incidit en la prevenció de les atelèctasis cícliques a través de utilització de nivells suficients de PEEP per mantindre obertes les unitats alveolars. En aquest sentit, tres treballs randomitzats han comparat l'ús d'alts nivells de PEEP (al voltant de $15 \text{ cm}_2\text{O}$) enfront nivells baixos de PEEP (menor a $10 \text{ cm}_2\text{O}$), en tots tres estudis els dos grups de pacients van ser ventilats utilitzant nivells baixos de V_T , sense poder demostrar en cap d'ells que una estratègia ventilatòria basada en nivells alts de PEEP condició una milloria en la mortalitat ^{15,16,17} si bé els pacients ventilats amb PEEP alta van necessitar menys teràpies de rescat ¹⁶ i es va reduir significativament els dies de VM ¹⁷. En relació amb aquest punt, Briel i col. avaluen l'efecte de la PEEP (baixa vs alta) en un meta anàlisi on analitzen els resultats dels 3 trials abans esmentats, trobant que en el total de 2299 pacients estudiats (LPA i SDRA) no va haver diferències significatives en la mortalitat hospitalària si bé el subgrup de pacients amb SDRA la utilització de nivells més alts de PEEP s'associava a una major supervivència ¹⁸.

Finalment el terme biotrauma fa referència als efectes perjudicials de la VM (tant pel fenomen de sobredistensió com per obertura i tancament cíclics) mitjançant l'aparició de fenòmens d'inflamació local amb un augment de les citoquines pulmonars, que en situacions de dany pulmonar (amb un augment de la permeabilitat pulmonar) poden translocar a la circulació sistèmica ¹³. Es postula que aquest anormal alliberament de citoquines que provoca un desequilibri entre mediadors pro i antiinflamatoris pot jugar un paper crucial tant en el desenvolupament de VILI com en l'aparició de FMO associat al SDRA ¹⁹, si bé probablement la freqüent aparició de FMO associat al SDRA no es degui sols al fenomen de biotrauma sinó a un procés multifactorial.

Ventilació mecànica i dany cerebral agut.

Els pacients amb lesió cerebral aguda és sabut que presenten una alta probabilitat de desenvolupar LPA / SDRA ²⁰ empitjorant l'aparició de lesió pulmonar el pronòstic d'aquests pacients.

Els mecanismes del dany pulmonar associat a la lesió cerebral són probablement multifactorials, essent el concepte d'edema pulmonar neurogènic el més conegut. Així es proposa que el dany cerebral provoca una turmenta simpàtica amb alliberament de mediadors que provocaran un augment en la pressió intravascular amb conseqüent lesió de la membrana alveolocapil·lar i formació d'edema pulmonar. En els darrers anys s'ha postulat també el paper que pot jugar el cervell lesionat com a òrgan productor de citoquines pro-inflamatòries que puguin augmentar la lesió cerebral i provocar lesió en altres òrgans (pulmó) ²¹.

Per una altra part cal ressaltar que els pacients amb dany cerebral han estat exclosos de tots els estudis que han avaluat les estratègies ventilatòries protectores pels suposats efectes perjudicials de la ventilació amb V_T baix (pel risc d'hipercàpnia i conseqüent augment de la PIC- pressió intracranial-) o amb nivells de PEEP alts que poden comportar també un augment de la PIC. Així clàssicament els pacients amb lesió cerebral aguda han estat ventilats amb estratègies inapropiades utilitzant

alts V_T per assegurar la normocàpnia i nivells baixos de PEEP o inclús sense PEEP (ZEEP) pel suposat millor control de la PIC. Així s'ha considerat que en els pacients amb dany cerebral sotmesos a VM (traumatisme cranioencefàlic-TCE, hemorràgia subaracnoidal-HSA) és mandatari intentar mantenir una correcta oxigenació, una PIC < 20 mmHg i una pressió de perfusió cerebral (PPC) > 60 mmHg a fi d'evitar l'aparició de fenòmens de lesió cerebral secundària clarament relacionats amb episodis hipòxico-isquèmics. Per a aconseguir això, aquests pacients reben tractament amb vasopressors i aport de volum, estratègia que en pacients amb TCE s'ha relacionat amb un augment en la incidència de SDRA²². Hi ha doncs sovint en el maneig d'aquests pacients un conflicte clar entre mantenir una adequada oxigenació cerebral i aconseguir una correcta protecció pulmonar.

Dany cerebral agut i oxigenació: Els pacients amb dany cerebral i LPA / SDRA presentaran en molts casos episodis d'hipoxèmia que estan clarament relacionats amb un mal pronòstic (morbimortalitat) ²³. Per una part la hipoxèmia provocarà directament un descens en el transport d'oxigen cerebral i per una altra produirà vasodilatació cerebral (resposta fisiològica per intentar mantindre un adequat transport d'oxigen) amb un conseqüent augment de la PIC. No està clarament determinat a partir de quin nivell de PaO₂ apareixen aquestes alteracions, si bé sembla que en rangs normals de PaO₂ hi ha poca afectació en el flux sanguini cerebral (FSC) ²⁴, que vindrà determinat per la pressió de perfusió cerebral i per la resistència cerebrovascular.

PaCO₂ i volum corrent: És el valor de PaCO₂ el principal determinant d'aquesta resistència cerebrovascular de forma que en presència d'hipercàpnia es produeix vasodilatació a nivell arteriolar cerebral i vasoconstricció en situacions d'hipocàpnia, demostrant-se que el FSC varia en funció als canvis en el valor de la PaCO₂ i aquesta resposta està influenciada pel valor de la pressió arterial mitja (TAm) i la PaO₂ ²⁵. Concretament el CO₂ incrementa el FSC 1-2 ml/100gr/min per cada

augment de 1 mmHg en la PaCO₂, si bé aquesta resposta està mediada més pel valor del pH (a través d'efectes sobre el to muscular via segons missatgers o alterant directament aquesta resposta muscular pels canvis en els nivells de calci) que no pas pel de PaCO₂, així una reducció de la PaCO₂ fins 20-25 mmHg disminueix el FSC en un 40-50% mentre que l'increment de la PaCO₂ fins a 80 mmHg produeix un augment en el FSC entre un 100-200% ²⁶, en ambdós extrems de PaCO₂ la resposta de la circulació cerebral està exhausta. Aquest efecte sobre el FSC és molt més important però que l'efecte sobre el volum sanguini cerebral (VSC) que serà en última instància el responsable dels canvis en el valor de la PIC, com indica la doctrina de Monro-Kellie assumint que el volum total intracranial (teixit cerebral, LCR i sang) roman constant i que està contingut en un compartiment rígid (crani) de forma que:

$$\text{Volum}_{\text{encefàlic}} = \text{Volum}_{\text{cerebral}} + \text{VSC} + \text{Volum}_{\text{LCR}}$$

Així la hiperventilació (hipocàpnia) provocarà disminució del VSC i per tant del volum total (VSC + LCR + interstici + neurones i glia) i per tant del valor de la PIC, essent aquesta relació entre el valor de PIC i la PaCO₂ no lineal amb un màxim efecte entre valors de PaCO₂ 30-50 mmHg. Queda per determinar si aquesta reducció de la PIC mitjançant la inducció d'hipocàpnia provoca disminució del FSC suficient per provocar isquèmia cerebral i/o reducció en l'oxigenació cerebral, potser aquest risc seria més possible en les primeres 24 hores després del dany cerebral ²⁷.

Un aspecte important d'aquesta vasoreactivitat cerebral al CO₂ és la recuperació dels valors pràcticament normals del FSC a les poques hores (4-6 hores) de produir-ne l'alcalosi o l'acidosi degut a la compensació (normalització) del pH cerebral mitjançant els canvis recíprocs en la concentració extracel·lular i en LCR de bicarbonat. Finalment la hipercàpnia pot alterar el mecanisme fisiològic

d'autoregulació cerebral de forma que valors de PaCO₂ 70-90 mmHg la poden abolir.

Com s'ha exposat prèviament els pacients amb dany cerebral agut han estat ventilats clàssicament per aconseguir la normocàpnia (límit baix) i inclús s'utilitza la hiperventilació (per aconseguir la hipocàpnia moderada) en casos de PIC elevades refractàries al tractament de primer nivell, no obstant cal ressaltar que la hipocàpnia per se augmenta la resistència de la via aèria, incrementa el treball respiratori, empitjora les relacions ventilació/perfusió (V/Q) i augmenta el gradient alveolo-arterial en els pacients amb SDRA ²⁸.

Així sembla clar que hi ha pacients amb LPA / SDRA i dany cerebral on hi haurà un conflicte en decidir quina estratègia ventilatòria escollir, preservant el cervell o bé protegint el pulmó. En aquest sentit Mascia i col. van demostrar en una població de pacients amb dany cerebral agut ventilats seguint una estratègia que mantingués la PaCO₂ en 35 mmHg, més incidència de SDRA si estaven ventilats amb V_T més alts ²⁹, essent aquesta relació dosi-resposta.

Autoregulació per pressió. Aplicació de PEEP: Un altre aspecte important en la ventilació mecànica dels pacients amb dany cerebral i LPA / SDRA és l'aplicació de pressió positiva en la VM i sobretot l'ús de PEEP, pel suposat efecte de l'augment de la pressió intratoràcica sobre la PIC.

Per entendre l'efecte de la pressió positiva en els pacients amb dany cerebral és important la valoració de l'autoregulació cerebral en relació a la PPC (autoregulació per pressió). El mecanisme d'autoregulació cerebral és refereix a la resposta intrínseca del cervell per mantindre un FSC constant dins d'un rang fisiològic de PPC (50-150 mmHg TAM), de manera que actua com a protecció enfront la isquèmia cerebral per hipotensió i enfront la hiperèmia maligne. Per aconseguir aquest flux sanguini constant es produeixen canvis en el diàmetre de les arterioles cerebrals en resposta a canvis en la PPC, així una disminució en la PPC provocarà vasodilatació mentre que un augment en la PPC provocarà vasoconstricció, essent aquesta

vasoconstricció molt menys eficaç (8-10% diàmetre basal) que la vasodilatació (fins 65% del diàmetre basal) ³⁰.

Aquest mecanisme d'autoregulació per pressió però pot estar parcialment o totalment abolit en un alt percentatge de pacients amb dany cerebral. L'autoregulació per pressió està també relacionada amb aspectes que hem tractat abans, així es postula que tant la hiperventilació (hipocàpnia) com la hiperòxia poden utilitzar-se com a maniobres terapèutiques per intentar restaurar l'autoregulació en pacients que la tinguin abolida.

Molt relacionat amb aquest mecanisme d'autoregulació per pressió en els pacients amb dany cerebral sotmesos a VM és l'aplicació de PEEP, l'ús de la qual ha estat valorat de forma contradictòria en aquests pacients. En relació directa amb l'autoregulació per pressió l'aplicació de PEEP pot provocar una disminució del retorn venós que condicioni (sobretot si el pacient està hipovolèmic) un decrement en el cabal cardíac amb el conseqüent descens en la TAM i per tant en la PPC, de forma que en funció de la preservació o no de l'autoregulació provoqui finalment canvis en la PIC. Aquesta disminució del retorn venós pot tenir un efecte directe sobre el drenatge venós cerebral tot disminuint-lo i per tant augmentant el VSC provocant directament un augment de la PIC. Finalment l'aplicació de PEEP pot provocar canvis en els nivells de PaCO₂ en funció del balanç entre els mecanismes de reclutament alveolar / sobredistensió independentment de l'estat hemodinàmic del pacient. Mc Guire i col. van demostrar que la repercussió de l'aplicació de diferents nivells de PEEP en pacients amb dany cerebral agut depenia del nivell de PIC. Així en pacients amb PIC normal, nivells de PEEP ≥ 10 cmH₂O provocaven un augment de la PIC sense repercussions però en la PPC, mentre que en pacients amb PIC alta (> 15 mmHg) la PEEP no provocava cap canvi en la PIC ni en la PPC ³¹. Aquest fet el varen explicar per la teoria de la "cascada vascular" que postula que la PIC actua activament com a regulador alt de pressió de manera que l'augment de pressió intratoràctica provocada per la PEEP hauria de ser superior al valor de PIC basal per afectar-la. Posteriorment en un interessant estudi

experimental i clínic en pacients amb HSA Muench i col. varen trobar que l'aplicació de PEEP progressiva en condicions fisiològiques no produïa alteracions en la PIC, PPC ni el FSC mentre que en condicions de dany cerebral l'augment de la PEEP provocava una disminució en la PPC i el FSC sense canvis significatius en la PIC, postulant-se que aquest efecte de la PIC suggeria una alteració en els mecanismes d'autoregulació cerebral ³².

Basant-se en la premissa de la teoria de la "cascada vascular" Mascia i col. varen estudiar els efectes de la PEEP en pacients amb dany cerebral i LPA i que tenien un valor de PIC basal superior al de la PEEP aplicada (per tant amb menys efecte teòric sobre la PIC) i van observar un diferent comportament en funció de si l'aplicació de PEEP provocava reclutament o sobredistensió. Així en els pacients on la PEEP produïa reclutament alveolar el valor de PIC no variava mentre que els pacients on la PEEP provocà sobredistensió es va observar un augment en la PIC, presentant una correlació significativa entre els canvis en la PIC i els canvis en l'elastància pulmonar. Van postular els canvis produïts en l'espai mort són els que condicionarien variacions en la PaCO₂, i que a través del mecanisme de vasoregulació provocarien canvis en la PIC ³³. Des d'una altra perspectiva Caricato i col. van analitzar l'efecte de l'aplicació de PEEP en pacients amb dany cerebral en funció de la mecànica pulmonar, trobant que l'efecte de la PEEP provocava una disminució de la TAM i de la PPC sols en pacients amb compliància pulmonar normal (Cst > 45 ml/cm H₂O) mentre que no es van observar en cap cas (Cst normal o baixa) variacions en la PIC ³⁴. Van postular que la Crs condiciona significativament la transmissió intratoràcica de la PEEP, així sols en els pacients amb pulmó normal la PEEP provocaria efectes perjudicials en el compartiment intracranial.

De totes aquestes dades podem afirmar que els efectes de la VM sobre els pacients amb dany cerebral són el suficientment complexos com per no poder assegurar quina és la millor estratègia ventilatòria en aquests pacients.

Tractaments adjuvants a la VM en pacients amb LPA / SDRA.

Com abans hem destacat el tractament del SDRA és de suport, sense que cap tractament farmacològic hagi demostrat eficàcia en termes de mortalitat, sols la VM protectora ha aconseguit resultats positius en aquest punt. Així actualment diverses línies d'investigació es basen en estratègies de prevenció de la LPA i en tractament precoç d'aquests pacients abans que s'instauri la insuficiència respiratòria que requereixi VM ³⁵.

La instauració de la VM és indispensable per la supervivència dels pacients amb LPA / SDRA, tot intentant però, com hem analitzat prèviament, disminuir al màxim el desenvolupament de VILI. La instauració de la ventilació amb V_T baixos ha demostrat una milloria en la mortalitat però pot tenir efectes indesitjables sobre el reclutament alveolar i per tant l'oxigenació i també pot incrementar la $PaCO_2$. Així s'han utilitzats suports a la VM per intentar millorar el reclutament alveolar, millorar l'oxigenació i prevenir la hipercàpnia associada a la VM amb baixos volums.

Tractament postural en decúbit pron. Ja dos primers treballs publicats en la dècada dels 70 van mostrar una milloria de la oxigenació dels pacients amb SDRA tractats en decúbit pron ^{36,37}. No va ser però fins finals dels 80 i en la dècada dels 90 on tot un seguit d'estudis clínics van confirmar aquestes observacions preliminars, on els pacients amb SDRA tractats en decúbit pron (DP) presentaven una milloria significativa de l'oxigenació (en una proporció entre un 60-80% dels casos) sense canvis valorables en la $PaCO_2$ i amb una excel.lent tolerància hemodinàmica, destacant que en el grup de pacients que no responien no s'observava empitjorament en l'oxigenació ^{38,39,40,31,42}.

En relació a la resposta al DP en pacients amb SDRA Chatte i col. en un estudi amb 32 pacients amb SDRA sever ($PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg) varen observar una milloria significativa en l'oxigenació (augment de $PaO_2/FiO_2 > 20$ mmHg) en un 78% dels pacients, essent aquesta evident ja en la primera hora del tractament postural i sense incrementar-se en les 3 hores successives, categoritzant els pacients

responedors en 2 subgrups: Un grup de responedors persistents (57%) on al tornar-los a posició de supí l'oxigenació no empitjorava i un segon grup de pacients (47%) en els que el canvi postural a decúbit supí suposava tornar als valors basals d'oxigenació (responedors no persistents)⁴³.

Malgrat que tots els estudis clínics mostraven uns resultats concordants en la milloria de l'oxigenació i en una correcta tolerància, quedaven tota una sèrie de preguntes per respondre: quin és el mecanisme que explica aquesta milloria en l'oxigenació?, quina és la manera més adequada per instaurar aquest tractament (durada del canvi postural, nombre de canvis) ?, poden preveure quin perfil de pacient amb SDRA respondrà al canvi postural ? i sobretot si aquesta milloria en l'oxigenació es correspon amb una milloria en la supervivència dels pacients amb SDRA.

En relació a la primera pregunta, la milloria en l'oxigenació en els pacients amb SDRA tractats en DP és multifactorial. Un primer estudi de Gattinoni i col. va avaluar mitjançant tomografia computeritzada (TC) els canvis provocats pel decúbit pron en 10 pacients amb LPA / SDRA i 14 voluntaris sans, objectivant que les zones nodependents del pulmó estaven més airejades que no pas les dependents independentment de la posició, tot explicant que les densitats observades en el TC en supí es revertien en la posició de DP (redistribució de densitats), canvis que varen interpretar causats per una redistribució en el gas intrapulmonar, observant per una altra part un clar augment en el conjunt de teixit pulmonar (estructura pulmonar, aigua extravascular pulmonar i sang) en els pacients amb dany pulmonar respecte als sans ⁴⁴. Mutho i col. van demostrar en un estudi experimental que el l'administració de volum (3.3 ml/Kg/min durant 40 min) produïa en DS un canvi en el gradient de pressió pleural (Ppl) amb un increment en la Ppl en les zones dependents de forma que es produeix una disminució en la pressió transpulmonar (Ptp) per sota de la pressió d'obertura de la via aèria i per tant es compromet la ventilació en les zones dependents. Aquest canvi de gradient

en la Ppl era significativament menor en DP i per tant la ventilació era més homogènia amb la conseqüent milloria en l'oxigenació ⁴⁵.

Menys clar sembla l'efecte del DP sobre la perfusió pulmonar, hi ha pocs estudis que analitzen els canvis en la perfusió pulmonar amb el DP i amb resultats contradictoris. Per una part hi ha treballs que mostren una perfusió pulmonar més homogènia en pron que en supí. Així Pappert i col. en un estudi en 12 pacients amb SDRA van trobar una disminució de la perfusió pulmonar cap a zones no ventilades en el grup de pacients responedors sense canvis en els no responedors ⁴⁶. En un estudi posterior realitzat en voluntaris sans s'observà en DP una disminució del gradient vertical de perfusió respecte al DS ⁴⁷, aquests resultats s'interpreten com a una millor (més homogènia) distribució de la perfusió pulmonar degut a canvis gravitacionals que condicionaran una milloria en les relacions V/Q.

No obstant la majoria d'estudis proposen que la perfusió pulmonar està distribuïda de forma similar en pron que en supí. Així en un estudi experimental amb animals sans Mure i col. no varen trobar canvis significatius en la perfusió pulmonar en DP i DS de forma que la milloria en l'oxigenació s'ha atribuït a la millor distribució de la ventilació ⁴⁸. En relació a la teoria gravitacional en la distribució de la perfusió pulmonar Glenny i col. varen estudiar els canvis en la perfusió en relació a diversos canvis posturals (DS, DP i decúbit lateral esquerre) en gossos sans trobant que la gravetat no era un factor determinat en la distribució de la perfusió essent la distribució de la perfusió semblant en DS i DP, existint una distribució del flux en relació a l'eix radial amb una correlació inversa amb la distància radial des del centre a la perifèria ⁴⁹.

Un altre aspecte que pot explicar la milloria en l'oxigenació és el paper de la compressió exercida pel cor sobre el parènquima pulmonar, demostrant-se que en DS la pressió exercida sobre els lòbuls inferiors (dret i esquerre) és significativament major en pacients amb SDRA que en individus sans amb una disminució del volum total dels lòbuls inferiors en SDRA ⁵⁰. Aquest efecte es deu a un augment en el volum cardíac en SDRA (en absència d'insuficiència cardíaca

esquerre). Aquest efecte compressiu del cor sobre el pulmó es veu eliminat en gran part en DP, així Albert i col. van demostrar en 7 pacients amb malaltia intersticial pulmonar i sense fallada cardíaca que el canvi postural a DP provocava una dramàtica reducció en el percentatge de pulmó localitzat per sota del cor (sotmès a la pressió del mateix) ⁵¹.

Per últim és important assenyalar l'efecte del DP sobre la mecànica pulmonar. Pelosi i col. en un estudi amb 16 pacients amb LPA van observar que el canvi a DP no provocava canvis en el volum pulmonar a final d'inspiració, en la pressió de la via aèria ni en el valor de Cst tant del sistema respiratori com pulmonar però sí una disminució significativa de la compliància tòracoabdominal, destacant que els canvis en l'oxigenació es van correlacionar amb el valor basal de Cst i amb els canvis de la mateixa en DP de forma que a més disminució d'aquesta Cst més milloria en l'oxigenació, assumint que aquesta disminució era deguda bàsicament al component de la caixa toràcica per un augment en la seva rigidesa en DP ⁵². En DP les parts dorsals de la caixa toràcica (vèrtebres i parts dorsals de les costelles) redueixen els moviments toràcics de les parts no-dependents i per tant es redistribueix la ventilació preferentment cap a zones ventrals. Posteriorment Galiatsu i col. varen analitzar l'efecte de les maniobres de reclutament (MR) i el DP en pacients amb LPA / SDRA trobant que en SDRA lobar s'observava un augment significatiu en la Cst del sistema respiratori, canvi que no es produïa en els pacients amb SDRA amb afectació difusa ⁵³. En una altre estudi en 10 pacients amb SDRA Mentzelopoulos i col. varen trobar que la posició de DP produïa un augment en la elastància estàtica (E_{stat}) de la caixa toràcica amb una disminució de E_{stat} pulmonar ⁵⁴. Altres estudis mostren o bé absència de canvis en la compliància pulmonar en DP ³⁹, o un augment de la mateixa amb el canvi postural ^{40,41}.

Podem concloure que els principals mecanismes fisiopatològics associats al canvi postural en decúbit pron provoquen una milloria en la relació V/Q:

- Una ventilació més homogènia degut a la disminució en el gradient dorso-ventral de Ppl, que permet una milloria en la ventilació en les zones no-dependents.
- Una disminució en l'efecte compressiu del cor sobre els lòbuls pulmonars inferiors, sobretot a nivell de les zones dependents.
- Els canvis en la mecànica pulmonar, sobretot la disminució en la Cst de la caixa toràcica que permet també una millor distribució de la ventilació.
- Probablement una milloria en els volums pulmonars (reclutament).

Un aspecte molt interessant és el paper que pugui jugar el canvi postural a DP en la prevenció del desenvolupament del VILI de manera que per demostrar en part que la ventilació en DP és millor que en DS hauria de provocar la primera menys sobredistensió i menys tancament alveolar cíclic. Pels resultats abans exposats en DP l'aire està distribuït de forma més homogènia amb més zones airejades que en supí i per tant hipotèticament sotmès a menys tensió alveolar. Així en un estudi prèviament citat ⁵⁴ la VM en DP va mostrar una reducció en la pressió transpulmonar i en la ràtio $V_T/EELV$ interpretant-se doncs com una disminució en el risc de desenvolupar sobredistensió i el tancament alveolar cíclic.

Tampoc hi ha dades concloents sobre els factors predisponents a la resposta dels pacients amb SDRA al DP de forma que permeti concretar les indicacions.

Per una part sembla que la resposta és més gran en fases precoces del SDRA ^{40,55} o amb predomini d'edema pulmonar hidrostàtic enfront pacients en fase tardana del destret o amb important component de fibrosi pulmonar o consolidació pulmonar ⁵⁵ fet que s'atribueix que en fases evolucionades la presència de fibrosis compromet la possibilitat de reclutament alveolar.

En relació a la caracterització del SDRA, els pacients amb afectació lobar presenten una major resposta en l'oxigenació i sobretot en la mecànica pulmonar de forma que en les dues formes es produeix reclutament de zones no airejades però sols en

la forma lobar s'observa una disminució de la sobredistensió en les zones no-dependents ⁵⁴.

Des del punt de vista de l'etiologia del SDRA (pulmonar vs extrapulmonar) si bé la resposta final en l'oxigenació és similar, el grup de pacients amb SDRA_{exp} presenta una milloria més precoç (30 min) que els SDRA_p i més marcada suggerint que els mecanismes que provoquen canvis en l'oxigenació són multifactorials i temps dependent ⁵⁶. Des d'una altra perspectiva Papazian i col. varen estudiar si les característiques tomogràfiques del SDRA podien ser un factor predictiu de resposta al DP trobant que ni el grau d'afectació, ni el tipus (consolidació vs vidre desllustrat) ni la localització de les opacitats eren predictius d'aquesta resposta ⁵⁷. També sembla haver relació entre la severitat de l'afectació de la hipoxèmia i la resposta al canvi postural. Així Lin Lee i col. van demostrar que el grup de pacients responedors al DP presentaven basalment uns valors de PaO₂/FiO₂ més baixos i un curtcircuit pulmonar més alt ⁵⁸.

Un altre aspecte que s'ha postulat com a important en la resposta al canvi postural al DP és la presència d'hipertensió intrabdominal. En un estudi experimental Mure i col. varen trobar una major resposta en termes d'oxigenació en els animals amb distensió abdominal (amb pulmó sà) atribuïda a una milloria en les relacions V/Q ⁵⁹. No obstant hi ha poques dades clíniques del paper que pot jugar la hipertensió intrabdominal en la resposta al DP en els pacients amb SDRA, sabent que el canvi postural pot tant augmentar com disminuir el valor de la pressió intrabdominal.

Finalment i des d'una perspectiva clínica, s'ha postulat que després del canvi postural una avaluació ràpida (< 2 hores) de la resposta oximètrica pot diferenciar pacients responedors de no responedors. Papazian i col.laboradors van demostrar que fins a un 27% dels pacients responedors ho eren tardans (> 6 hores del canvi postural) i que a més aquests "responedors lents" eren però responedors més persistents que els ràpids ⁶⁰.

Així en la pràctica no sembla haver cap factor predictiu suficientment potent per decidir a priori quins pacients seran responedors, sabent a més que en un mateix pacient el grau de resposta pot ser variable en el temps.

L'efecte del canvi postural del DP sobre la supervivència dels pacient amb SDRA ha estat estudiat en diversos estudis randomitzats, els resultats dels quals són però difícils d'interpretar, donat que alguns han estudiat pacients tant amb SDRA com amb LPA, amb una intensitat de tractament molt variable (tant pel que fa a les hores / dia com al nombre de dies), i en altres casos els estudis s'han aturat per manca d'inclusió de pacients. En un primer estudi Gattinoni i col. varen estudiar pacients amb SDRA / LPA comparant DS vs DP (6 hores/d), sense observar diferències en la mortalitat, en la incidència ni en l'evolució del FMO, si bé en un anàlisi port-hoc varen demostrar una disminució significativa de la mortalitat en el quartil amb menor PaO_2/FiO_2 (≤ 88)⁶¹. Amb un disseny semblant (pacients amb SDRA / LPA i durada DP 7 h/d) posteriorment Guerin i col. tampoc van trobar diferències significatives en la mortalitat als 28 i 90 dies, destacant que els pacients del grup pron van presentar una disminució significativa en la incidència de pneumònia associada a la ventilació mecànica (NAV)⁶². Un tercer estudi en un nombre reduït de pacients politraumàtics i SDRA / LPA (21 p DP / 19 p DS) amb una durada del DP 11 h/d no va demostrar diferències en la durada de la VM (primer objectiu) ni en l'evolució del FMO, si hi va haver però una disminució significativa en la incidència de NAV i en els dies de SDRA / LPA⁶³. A la llum d'aquests resultats es van dissenyar 2 nous estudis multicèntrics randomitzats que varen incloure només pacients amb SDRA ($PaO_2/FiO_2 < 200$) i on la durada del tractament postural a DP va ser major (un mínim de 20 h/d). En el primer Mancebo i col.⁶⁴ varen observar una disminució en la mortalitat en la UCI (absoluta del 15% i relativa del 25%) però sense arribar a ser estadísticament significativa. En el segon estudi Fernández i col. també van trobar una disminució del 15% en la mortalitat absoluta en el grup de pacients en DP (NS)⁶⁵, cal ressaltar però que en

ambdós estudis no es va aconseguir el nombre de pacients desitjats de forma que es van aturar els estudis prematurament per manca d'inclusió. Finalment Taccone i col. (grup que va publicar el primer randomitzat) varen dissenyar un nou estudi però en una població de pacients amb SDRA i amb una durada del canvi postural major (20h/d) on tampoc van demostrar diferències en la mortalitat si bé el grup prèviament definit com hipoxèmia severa ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$) presentà un descens del 10% en la mortalitat en DP (NS), tampoc va haver diferències en la incidència de FMO⁶⁶. En tots els estudis es va demostrar un altre cop que el DP millorava la oxigenació dels pacients amb SDRA / LPA.

En relació al pronòstic dels pacients amb SDRA / LPA tractats amb DP, Gattinoni i col. varen estudiar els factors que estaven relacionats amb la mortalitat en la població de pacients del primer estudi publicat en N Engl J Med en el 2001 tot afegint 73 pacients que havien estat tractats amb el mateix protocol, trobant que la milloria en l'oxigenació no tenia relació pronòstica, en canvi el descens en la PaCO_2 si estava relacionat amb un millor pronòstic, postulant que en aquests pacients PaCO_2 responents el que s'ha produït és un fenomen de reclutament alveolar⁶⁷.

A la llum d'aquests estudis randomitzats que van mostrar que l'ús del DP en el tractament de pacients amb LPA no presentava cap benefici en la supervivència (si més no en una població no seleccionada de pacients), s'han publicat diversos metanàlisis que han intentat aclarir aquests resultats. Així en l'any 2010 Sud i col. varen analitzar 10 estudis randomitzats (població adulta i pediàtrica) amb una hipòtesi a priori que el canvi postural a DP podria reduir la mortalitat en el grup de pacients amb hipoxèmia severa ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mmHg) però no en els pacients amb hipoxèmia moderada (≥ 100 mmHg $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg), 7 d'aquests estudis reportaven la mortalitat estratificada per $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ i van ser inclosos en l'anàlisi, demostrant que el DP produïa una reducció significativa de la mortalitat en el grup de pacients amb hipoxèmia severa sense impacte en els pacients amb $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 100$ mmHg, tampoc hi havia impacte sobre el pronòstic del total de pacients. En el subgrup de pacients severament hipoxèmics necessitaríem tractar

11 pacients per evitar una mort. Un anàlisi post-hoc utilitzant diversos llindars de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ suggeria que aquesta milloria en la supervivència s'aconseguia en els pacients amb $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 140$ mmHg ⁶⁸. Paral·lelament va trobar que l'ús de DP produïa una reducció en la incidència de NAV, no es van trobar però cap efecte sobre la durada de la VM, tampoc es va veure relació entre la durada del DP (h/d) i la mortalitat. En contrapunt el DP es va associar a un major nombre de complicacions (úlceres per pressió, obstrucció del tub endotraqueal i sortides de drenatges pleurals). En un darrer estudi Abroug i col. ⁶⁹ analitzen 7 estudis en població adulta que inclouen un total de 1675 pacients (862 ventilats en DP), on el DP s'associa a una reducció no significativa de la mortalitat (9% reducció absoluta mortalitat en UCI), destacant però que en l'anàlisi dels estudis més recents que solament van incloure pacients amb SDRA (540 p) si es va observar una disminució en la mortalitat, cal ressaltar que aquests darrers estudis també van aplicar el canvi postural un nombre d'hores major, demostrant per una altra part que el canvi postural no s'associava a un increment en complicacions clínicament rellevants.

Cal destacar que un treball randomitzat encara no publicat de Guerin i col. en població adulta amb SDRA persistent i hipoxèmia severa ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$) demostra que el canvi postural a DP s'associa a una important i significativa disminució de la mortalitat (dades presentades per l'autor en el Congrés de la Societat Europea de Medicina Intensiva-Lisboa 2012).

Inhalació d'òxid nítric. L'òxid nítric (NO) és una molècula endògena, que modula el to vascular per diversos mecanismes, bàsicament a través de l'estimulació de la formació de cíclic guanosina 3',5' monofosfat (cGMP), inicialment identificat en els macròfags, sabem que pràcticament totes les cèl·lules nucleades poden induir l'expressió de NO. La inhalació de NO (NOi) actua com a potent vasodilatador local en pacients amb hipertensió pulmonar.

El mecanisme d'acció a nivell pulmonar és a través d'incrementar l'acció de la guanil ciclasa soluble així catalitzant la formació de cGMP que actua directament

com a segon missatger produint vasodilatació a través de la disminució de Ca^{2+} intracel·lular (relaxació musculatura llisa i vasodilatació). Altres mecanismes són l'activació de canals de K^+ independent del Ca^{2+} , efecte a nivell del surfactant pulmonar, inhibició de l'acció dels neutròfils (disminució de l'adherència de les cèl·lules endotelials) i acció antioxidant (citoprotecció) ⁷⁰.

En la seva forma inhalada, NO és ràpidament inactivat per la hemoglobina tot formant metahemoglobina i nitrat (molècules inactives des del punt de vista vascular), essent excretada en la orina en un 70% abans de 48 hores. Així administrat en forma inhalada provoca relaxació dels vasos pulmonars tot disminuint la resistència vascular pulmonar (RVP) i per tant disminuint la postcàrrega del ventricle dret (VD) ⁷¹, essent la seva selectivitat en la circulació pulmonar (sense efecte sistèmic) el resultat de la seva ràpida inactivació. Una altra avantatge de la seva administració inhalada és que només actua a nivell de la vasculatura de les unitats alveolars ventilades tot difondint a través de la membrana alveolocapil·lar, aquesta vasodilatació selectiva produeix una milloria en les relacions ventilació/perfusió ^{70,71}. Com a efectes secundaris indesitjables tenim la formació de metahemoglobina (degut a la superior afinitat del NO respecte al O_2 per la hemoglobina, produint nitrosihemoglobina secundàriament transformada en metahemoglobina) i la inhibició de l'adhesió plaquetar a les cèl·lules endotelials (inhibint l'agregació plaquetar).

En la pràctica clínica cal tenir en conte que el NOi administrat amb FiO_2 a altes concentracions forma diòxid de nitrogen (NO_2 -tòxic) pel que la barreja de NO/nitrogen és introduïda en la branca inspiratòria del ventilador el més prop possible del pacient, essent obligat monitoritzar les concentracions tant de NO com NO_2 així com també mesurar regularment els nivells de metahemoglobinèmia ⁷². Pel seu mecanisme d'acció (relaxació de la vasculatura pulmonar) la inhalació de NO s'ha postulat beneficiosa en els pacients amb SDRA i hipertensió pulmonar (HTp), sabent que una proporció variable de pacients amb SDRA presenten HTp secundària a obstrucció mecànica i compressió de la microvasculatura pulmonar

així com a un grau variable de vasoconstricció. Aquesta HTp associada al SDRA pot contribuir al desenvolupament d'edema pulmonar i causar disfunció VD.

Molts estudis han analitzat l'acció de la inhalació de NO en pacients amb SDRA, utilitzant però diferents formes d'administració, diferents dosis i durada. Rossaint i col. varen estudiar 10 pacients amb SDRA tot analitzant els efectes a curt termini (9 p, dosi 18 i 36 ppm) i a llarg termini (7 p, dosi 2-20 ppm) de l'administració de NO inhalat, trobant com a principals resultats que l'administració durant 40 min de NO produeix una disminució significativa de la PAPm (pressió mitja artèria pulmonar) i de les RVP, millorant la PaO_2/FiO_2 i disminuint el Q_s/Q_t sense diferències entre la dosi de 18 i 36 ppm, sense cap canvi en les variables hemodinàmiques sistèmiques. En l'anàlisi de la inhalació perllongada destaquen l'aparició de fenomen de rebot (augment de PAPm i empitjorament de l'oxigenació) coincidint amb breus períodes de interrupció de l'administració de NO. Tot analitzant els gasos-inerts conclouen que aquest efecte beneficiós és degut a la redistribució del flux pulmonar des de les zones no ventilades del pulmó cap a zones ventilades així millorant les relacions V/Q ⁷³. En un treball posterior Bigatello i col. varen reproduir els resultats en 13 pacients amb SDRA trobant que l'administració de NO inhalat (20 min) a dosi 5,10,20 i 40 ppm produïa una disminució de la PAPm i de les RVP en relació amb la dosi i un augment en la PaO_2/FiO_2 en aquest cas sense efecte dosi-resposta, destacant que la inhalació de NO produeix una milloria en l'oxigenació a dosis més baixes que la concentració requerida per produir vasodilatació. També van observar una disminució moderada però significativa en la $PaCO_2$. En l'anàlisi dels 7 pacients estudiats a llarg termini els canvis en PAP i oxigenació van persistir sense observar fenomen de taquifilàxia. En el mateix treball s'analitzen els factors determinants de la resposta trobant que el grau de disminució de la PAP i la RVP es correlaciona amb el valor basal d'ambdues ⁷⁴.

La relació dosi-resposta va ser estudiada per Puybasset i col. en 6 pacients amb SDRA que presentaven un test + (resposta) a la inhalació de 10 ppm de NO. L'administració aleatòria de 8 diferents concentracions de NO va demostrar de nou

una disminució significativa de la PAPm i les RVP dosi-resposta, però en aquest cas si van trobar una milloria en l'oxigenació en relació a la dosis (màxim efecte en la circulació pulmonar i l'oxigenació amb 2 ppm NO inhalat) ⁷⁵. Un major nombre de pacients amb SDRA (30) va ser analitzat retrospectivament per Rossaint i col. inhalant NO a dosi 0.01 i 25 ppm, perllongant la seva administració > 48 hores si existia una resposta aguda positiva, reproduint de nou els resultats en la inhalació aguda tant en l'acció sobre la vasculatura pulmonar com sobre l'oxigenació (efecte en l'oxigenació ja a dosis 0.01 ppm mentre que en la vasculatura pulmonar es precisen > 1ppm) i en l'efecte perllongat demostren l'absència de taquifilàxia i objectiven l'efecte rebot de la discontinuació de la inhalació. L'anàlisi comparatiu de 26 pacients pareats (inhalació NO vs no tractament) no va trobar diferències en la mortalitat entre ambdós grups ⁷⁶.

Des d'una altra perspectiva s'ha estudiat també en pacients amb SDRA l'efecte de la inhalació de NO sobre el funcionalisme del VD. Així Rossaint i col. analitzen en 10 pacients amb SDRA l'efecte del NOi (18 i 36 ppm) sobre la hemodinàmica pulmonar i el VD (mitjançant tècnica termodilució amb catèter artèria pulmonar amb termistor de resposta ràpida) trobant que la inhalació de 18 ppm reduïa la PAPm, les RVP, tot incrementant la fracció d'ejecció del VD (FEVD) i disminuint el volums del mateix (tant a final de sístole com a final de diàstole) sense més canvis en cap dels paràmetres amb NOi a 36 ppm, destacant que l'increment de la FEVD i la disminució dels volums eren amb un cabal cardíac constant, reflexant doncs una milloria real en el funcionalisme del VD ⁷⁷. L'efecte sobre el VD del NOi (5 ppm) també va ser estudiat per Fierobe i col. en 13 pacients amb SDRA, trobant una disminució en les RVP amb un augment en la FEVD i una disminució en els volums del VD un altre cop sense canvis en el cabal cardíac ni en la freqüència cardíaca (FC), conclouent que la milloria en el funcionalisme del VD es deu bàsicament a la disminució de la postcàrrega del mateix (disminució PAPm i RVP) ⁷⁸.

En tots aquests treballs inicials la inhalació de NO produïa canvis en la vasculatura pulmonar i en l'oxigenació en un percentatge de pacients proper al 60% i amb

intensitat variable de forma que calia estudiar els factors que influïen en aquesta resposta. Una de les primeres observacions va ser la manca de resposta en la majoria de pacients amb SDRA i xoc sèptic atribuïda inicialment a l'augment d'aigua extravascular pulmonar (EVLW) i al tractament concomitant amb catecolamines. En un estudi amb 25 pacients amb SDRA i xoc sèptic la administració de NOi (dosi inicial 18 ppm que s'incrementa 36 ppm si no existia resposta) observant que només un 40% de pacients (percentatge significativament inferior als publicats en la població general de SDRA) varen respondre al NOi (> 20% increment PaO₂ i/o descens > 15% PAPm), destacant que durant la inhalació de NO va millorar significativament la FEVD en el grup responedor, amb una disminució de la mateixa en el grup no responedor, trobant-se diferències entre els 2 grups en el cabal cardíac, el transport d'O₂ (DO₂), la saturació venosa mixta (SvO₂) i la ràtio d'extracció d'O₂ (ER O₂), suggerint que en el grup de pacients responedors l'administració de NOi no sols millora el rendiment VD ja que també incrementa la funció ventricular esquerra. No es van trobar diferències significatives entre grups en els nivells basals de PAPm, RVP ni PaO₂⁷⁹.

Per entendre millor els mecanismes de resposta a la inhalació de NO en la nostra unitat Blanch i col. varen estudiar 18 pacients, 9 amb SDRA (NOi 10 ppm) i 9 amb malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) i hipoxèmia (NOi 10,20 i 30 ppm), demostrant que la inhalació de NO produïa un descens en els valors de PAPm i RVP en ambdós grups mentre que només els pacients amb SDRA presentaren una milloria en l'oxigenació, essent l'efecte sobre la PaO₂ impredecible en la població amb MPOC. En ambdós grups el principal determinant de la resposta va ser els nivells basals de PAPm i RVP, suggerint que en els pacients MPOC hipoxèmics l'efecte de NOi pot ser tant actuant en les zones ventilades disminuint el flux pulmonar en les zones de curtcircuit pulmonar com provocar alliberament sobre el mecanisme protector de vasoconstricció pulmonar hipòxica tot incrementant el flux sanguini a zones amb relacions V/Q elevades, essent el resultat sobre la PaO₂ el balanç d'aquetes dues accions⁸⁰. Un altre aspecte estudiat en relació al NOi és

l'efecte del reclutament alveolar amb la hipòtesi que donat que sols actua a nivell dels alvèols ventilats, l'obertura dels mateixos milloraria la seva acció. Puybasset i col. van estudiar en 21 pacients amb SDRA sense xoc l'efecte del reclutament alveolar induït per l'aplicació de PEEP (10 cmH₂O) sobre la inhalació de 2ppm NO, trobant que l'administració de PEEP produïa reclutament (estudiat per TC d'alta resolució) en 14 pacients acompanyant-se de milloria en els paràmetres d'oxigenació, destacant que si bé el NOi produïa canvis similars en els valors de PAPm i RVP en ZEEP i PEEP (el principal determinant en la resposta és el valor basal de RVP) en canvi la milloria en l'oxigenació era significativament millor amb l'administració de PEEP demostrant una interacció entre els paràmetres PEEP, reclutament alveolar i NOi, deduint que els efectes vasculars del NOi i l'acció sobre l'oxigenació estan relacionats però ocorren a zones anatòmiques diferents del pulmó ⁸¹. En una anàlisi retrospectiva de 88 pacients amb SDRA que havien estat tractats amb NOi Manktelow i col. demostren una resposta positiva en un 58% de casos. El factor més significativament relacionat amb la resposta (negativament) va ser la presència de xoc sèptic trobant de nou una relació entre els nivells basals de RVP i la resposta ⁸². Un estudi randomitzat realitzat en 40 pacients (NOi a dosis 5-20 ppm / 72 h vs tractament convencional) demostra una milloria en l'oxigenació sols en les primeres 12 hores, desapareixent l'efecte > 24 hores (fet que anava en contra dels estudis inicials que no mostraven taquifilàxia), essent els dos factors relacionats amb la resposta en el grup NOi la presència de C_{st} > 19ml/cm H₂O i SDRA < 3 dies prerandomització, en aquest cas a diferència de treballs previs, la presència de xoc sèptic no es va associar a una menor resposta ⁸³.

Dels resultats clínics de l'aplicació de NOi en els pacients amb SDRA quedava demostrat una resposta variable (60% pacients) en la vasculatura pulmonar i en l'oxigenació sobretot en pacients amb SDRA que presenten HTp basal i estables hemodinàmicament (absència de xoc), però calia analitzar l'efecte de la inhalació sobre l'evolució dels pacients. Un primer estudi randomitzat (fase II) estudià pacients adults amb SDRA sense xoc sèptic comparant la inhalació de NO a

diferents dosis vs placebo (gas nitrogen), l'anàlisi dels resultats dels pacients (57 / 57) mostra que un 60% dels grup NOi presenta una milloria en l'oxigenació < 4 hores (sense diferències entre dosis) amb una diferència significativa vs placebo. En relació a la PAPm (sols estudiada en 119 pacients) també hi ha diferències entre grups a favor del NO; aquestes diferències es mantenen amb el temps, no hi ha diferències però entre grups en ni mortalitat ni en dies lliures de VM als 28 dies, tampoc es van observar diferències en els efectes adversos ⁸⁴. Posteriorment un estudi multicèntric europeu va randomitzar pacients amb SDRA (n=268) que presentaven un test + a la inhalació de NO (180 pacients,67%), comparant el tractament convencional amb el NOi, sense trobar diferències ni en el temps per sortir de la LPA ni en la mortalitat als 30 i 90 dies, presentant el grup NO un percentatge menor de "fracàs respiratori sever" amb més pacients en el grup NO que van desenvolupar fracàs renal agut ⁸⁵. Un estudi posterior realitzat per Gerlach i col. ⁸⁶ va analitzar l'efecte de la inhalació perllongada de 10 ppm de NO vs placebo en 40 pacients amb SDRA sever ($PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg) demostrant que no hi havia diferències en la durada de la VM, els dies d'estada en UCI, en el desenvolupament de FMO ni en la mortalitat. En l'anàlisi de l'efecte del NOi al llarg del temps van observar que es produïa una milloria en els paràmetres d'oxigenació i en la reducció de la HTP sols en les primeres 24 hores de forma que la inhalació de NO a altes dosis produeix un desplaçament cap a l'esquerra en la corba dosi-resposta en oxigenació i resistència vascular pulmonar. Finalment un estudi multicèntric randomitzat realitzat per Taylor i col. en 385 pacients amb LPA ($PaO_2/FiO_2 < 250$ mmHg) de causa no sèptica on els pacients rebien 5 ppm NOi vs placebo no va mostrar diferències ni en supervivència ni en dies lliures de VM (28 dies) sense cap efecte en els diferents subgrups (LPA primària vs secundària, grau d'hipoxèmia o severitat HTP) i un altre cop la milloria en els paràmetres d'oxigenació no es perllongava més de 48 hores, pel que fa als efectes adversos no va haver tampoc diferències entre grups ⁸⁷. Aquest estudi va ser analitzat de nou per veure els efectes del NOi en relació al pronòstic i els costos de la LPA a l'any de

la randomització (anàlisi en 312 pacients) sense trobar diferències en mortalitat, costos hospitalaris i ús de recursos (hospitalaris i post-alta hospitalària) ni en la qualitat de vida en els supervivents ⁸⁸.

Aquestes dades van fer concloure que la administració de forma rutinària de NO inhalat als pacients amb SDRA no seleccionats no presentava cap benefici.

Per tal d'aclarir tots aquests resultats es van posar en marxa diversos metanàlisi, destacant el realitzat per Adhikari i col. analitzant l'efecte de la inhalació de NO en població adulta i pediàtrica amb LPA/SDRA (12 estudis randomitzats controlats amb un total de 1237 pacients) demostrant que el NOi no tenia efectes sobre la supervivència, la durada de la VM o en els dies lliures de ventilació, essent la milloria en l'oxigenació significativa en els 4 primers dies no en canvi en els valors de PAPm, destacant un risc més alt de desenvolupar fracàs renal en el grup NO ⁸⁹.

En una meta-anàlisi posterior amb iguals criteris d'inclusió Afshari i col. publiquen exactament les mateixes conclusions (14 estudis randomitzats i 1303 pacients) ⁹⁰.

Probablement són múltiples les raons per les quals la inhalació de NO no té impacte en la mortalitat, algunes fisiològiques com la sensibilització dels seus efectes a altes dosis, la existència d'una població important de pacients (40%) que no presenten milloria en l'oxigenació (sèptics, pacients amb un efecte predominant de reversió del mecanisme de vasoconstricció pulmonar hipòxica) i d'altres inherents al curs dels pacients amb SDRA on la mortalitat es deu sobretot al desenvolupament de FMO i en molts pocs casos la hipoxèmia és la causa de la mort. Malgrat això els pacients amb SDRA i HTP amb hipoxèmia refractària severa poden ser tractats amb NOi si un test de resposta és positiu per donar temps que el tractament etiològic millori la situació.

Insuflació de gas traqueal. La insuflació de gas traqueal (IGT) s'utilitza com a coadjuvant a la VM i consisteix en la injecció de gas en la via aèria amb el propòsit de millorar la eficiència de la ventilació alveolar. Consisteix en la col·locació d'un catèter en la tràquea proximal a la carina de forma que un flux de gas és introduït a

través del catèter permetent eliminar el gas carregat de CO_2 de la via aèria així disminuint la reinhalació de CO_2 en les següents inspiracions (per tant reduint l'espai mort) ⁹¹. Així teòricament la IGT permet aconseguir una ventilació mecànica més eficaç amb V_t baixos de forma que en la pràctica clínica es podria utilitzar tant per disminuir la PaCO_2 en situacions d'hipercàpnia com mantindre la normocàpnia mentre que es disminueix el V_T (ventilació més protectora).

Durant la ventilació amb IGT el gas (a fluxos baixos-moderats) pot ser introduït prop de la carina de diverses formes (continu, inspiratori, espiratori, bifàsic, retrògrad). En la forma contínua el catèter proporciona un flux constant durant tot el cicle respiratori de forma que aquest flux contribuirà al V_T inspirat, pel que el V_T administrat pel ventilador deurà disminuir-se en la mateixa quantitat si es vol mantenir constant el volum minut. En el cas de VM controlada per pressió conjuntament a la IGT el ventilador redueix el V_T administrat donat que el gas injectat pel catèter de IGT contribueix a arribar al límit de pressió establert. La IGT fàstica s'administra selectivament durant la inspiració o bé la espiració, podent en aquest darrer cas ocupar tot o només parcialment el temps espiratori, aquesta darrera forma (espiratòria) durant VM en volum control permet eliminar el V_T addicional de la IGT donat que el flux de gas s'atura al final de l'espiració ⁹².

Els mecanismes d'acció de la IGT són diversos, essent l'efecte de neteja de l'espai mort anatòmic proximal el principal d'ells a través de la dilució del CO_2 emmagatzemat en el espai proximal a la punta del catèter que és a efectes pràctics l'espai mort instrumental. Altres mecanismes postulats són la generació a través del jet de gas projectat distalment al catèter d'una turbulència de gas que augmenta la barreja de gas en zones llunyanes del catèter i per tant contribuint a l'eliminació de CO_2 ⁹³. L'eficàcia de la IGT en l'eliminació de CO_2 dependrà de diversos factors, destacant que l'impacte dependrà en gran part del V_D/V_T basal. En un pacient amb un alt V_D/V_T , petits descensos en V_D/V_T condicionaran grans variacions de PaCO_2 (per tant serà més eficaç en situacions d'hipercàpnia), per una altra part donat que l'efecte de la IGT és sobre espai mort anatòmic (component

instrumental) la seva eficàcia disminuirà en qualsevol situació que augmenti el component del V_D alveolar.

En un dels primers treballs experimentals Nahum i col. varen estudiar l'efecte de la IGT en modalitat pressió control i la seva eficàcia en funció del posicionament del catèter (1, 5 i 10 cm per sobre de la carina), el diàmetre (1.5 mm diàmetre intern i 3 mm DI), la configuració (un sol orifici distal o 2 orificis laterals) i el flux de gas utilitzat (2, 5 i 10 L/min), demostrant que independentment de la posició del catèter la $PaCO_2$ i el V_D/V_T disminuïen significativament a mesura que s'incrementava el flux de gas, mentre que avançant el catèter distalment des dels 10 cm fins a 1 cm de la carina tot mantenint el flux constant produïa també un descens significatiu però menor de la $PaCO_2$ i del V_D/V_T , en canvi ni el diàmetre intern del catèter ni la seva configuració varen influir en l'efecte sobre la $PaCO_2$ ⁹⁴.

En un altre estudi experimental (model unipulmonar) el mateix autor va avaluar els aspectes implicats en l'eliminació de CO_2 a diferents fluxos (pressió control) demostrant que l'augment del flux de gas provoca una disminució progressiva en la $PaCO_2$ i en el V_D/V_T de forma que des de flux 0 a 14 L/min la $PaCO_2$ presenta una disminució del 65% ⁹⁵. També en un model experimental de pulmó únic Delgado i col. varen testar els efectes de diferents formes d'administració de IGT: contínua, espiratòria inversa (dirigint el flux cap a la via aèria superior) i bidireccional a flux 10L/min (5L – 5L si bidireccional), trobant que l'eficàcia en l'eliminació de CO_2 en situació de volum minut constant era similar en totes les formes (major de forma no significativa en la forma espiratòria), destacant que l'administració de IGT_c i IGT_{esp} condiciona un augment significatiu de la PEEP total, la IGT_r provoca una disminució de la PEEP total i durant la IGT_{bi} no es modifica ⁹⁶.

També s'ha analitzat l'eficàcia en l'eliminació de CO_2 mitjançant la IGT_{esp} administrada en diferents fases de l'espiració, així Ravenscraft i col. varen estudiar en un treball experimental l'acció de la IGT_{esp} a diferents fluxos i en diferents parts del cicle espiratori (inicial, final, més llarg i més curt) trobant que la IGT al final d'espiració era més eficaç en l'eliminació de CO_2 que si s'administra a l'inici de

l'expiració, confirmant la hipòtesi que el període just abans al final de l'expiració és la part crucial del cicle respiratori per augmentar la eficàcia de la IGT, i en tots els casos s'aconsegueix eliminar més CO₂ allargant el temps total d'insuflació (1 seg. vs 2 seg.) per tant administrant un volum major de gas ⁹⁷. En aquest mateix sentit Carter i col. en un estudi experimental (situació de LPA i hipercàpnia) varen examinar els efectes de variar la durada de la IGT administrada durant la fase final d'expiració (20%, 40%, 60%, 80% i 100% del cicle espiratori), demostrant que la PaCO₂ disminueix progressivament amb l'augment de percentatge de temps fins a un límit de 60% sense que més augments en el temps d'administració comportin més canvis en la PaCO₂ postulant que el gas injectat a final d'expiració roman durant més temps en l'espai mort anatòmic i instrumental, per una altra part s'augmenta l'efecte de dilució de gas carregat amb CO₂ de forma exponencial a mesura que el flux espiratori del ventilador disminueix. Aquest percentatge de màxima eficàcia pot variar però en diferents situacions clíniques, així en casos d'obstrucció severa al flux aeri (flux espiratori baix i perllongat) allargar encara més la IGT podria ser beneficiós ⁹⁸.

En un sofisticat estudi experimental Hotchkiss i col. desenvolupen i validen un model experimental per avaluar l'eliminació de CO₂ a partir de l'efecte dilucional produït per la IGT i analitzen com influeixen diversos paràmetres del ventilador sobre aquest efecte, que anomenen "ventilació proximal". Els autors observen que l'augment de la freqüència respiratòria provoca un increment en la ventilació proximal fins a un valor òptim a partir del qual una major augment de la freqüència condicionarà una disminució en l'eficàcia de la IGT, en relació als canvis en la relació I/E objectiven que qualsevol disminució del temps espiratori provoca un augment del flux al final d'expiració i per tant disminueix l'efecte de ventilació proximal i finalment la disminució del volum corrent augmenta l'efecte de la IGT ⁹⁹.

Un aspecte a tenir en compte amb l'utilització de la IGT és l'efecte sobre les pressions alveolars, que es veuen incrementades per diversos mecanismes: 1) La introducció d'un catèter dins el TOT (tub orotraqueal) produeix una disminució en

l'àrea de la tràquea tot compromentent el flux espiratori i incrementant la resistència espiratòria, 2) El flux de IGT a través del TOT provoca una pressió a l'obertura de la via aèria que dificulta el flux espiratori des del pulmó, i 3) Un efecte del "momentum" generat pel jet de flux és transferit a l'alvèol. Aquests efectes poden condicionar el desenvolupament d'hiperinflació pulmonar amb augment de la PEEP total (per generació d'autoPEEP) ¹⁰⁰. Aquest increment en la PEEP total pot augmentar la capacitat residual funcional tot alterant la contribució alveolar a l'espai mort i per tant afectant l'eficàcia de la IGT. En relació a aquest efecte Miro i col. varen estudiar en 16 pacients amb SDRA l'efecte de la IGT sobre la generació d'auto PEEP i la possibilitat de compensar-la. En una primera part de l'estudi sobre 8 pacients (4 en VC-volum control- i 4 en PC-pressió control) l'administració de IGT a 10/L sense compensació de l'auto PEEP provoca en VC un augment de la Pressió inspiratòria màxima (Ppic) i de la PEEP total (5 cm H₂O) mentre que en PC la Ppic evidentment es manté constant amb un augment semblant de la PEEP total. En els altres 8 pacients ventilats en PC i IGT a 10L es va avaluar l'eficàcia d'un sistema de compensació de l'auto PEEP de forma que durant la IGT la PEEP administrada pel ventilador es va reduint progressivament de forma eficaç, i amb aquesta compensació es minimitza la generació d'hiperinflació pulmonar i per tant s'augmenta l'eficàcia de la IGT ¹⁰¹.

Malgrat els potencials atractius efectes de la IGT el seu ús en la pràctica clínica s'ha extés escassament. En un dels primers treballs clínics, Ravenscraft i col. van estudiar l'efecte de l'aplicació de IGT contínua en 8 pacients amb insuficiència respiratòria aguda (IRA) ventilats en volum control (V_T total constant: $V_{T \text{ vent}} + V_{T \text{ IGT}}$), IGT a diferents fluxos (2, 4 i 6 L/min) i amb diferents posicions del catèter, trobant que la IGT aconseguia disminuir significativament la PaCO₂ i el V_D/V_T en qualsevol posició i amb tots els fluxos essent la posició del catèter més efectiva a 1 cm de la carina i el flux alt (6 L/min) el més eficaç, mentre que la PaO₂ va romandre estable durant tot l'estudi ¹⁰². En un pas més enllà Nakos i col. varen estudiar els efectes de la IGT (4 i 6 L/min) en 7 pacients amb IRA en volum control

i V_T total constant i posteriorment van testat l'eficàcia de la IGT en la reducció de V_T total, les pressions de via aèria tot mantenint la $PaCO_2$ constant. Els autors van observar de nou que la IGT aconseguia una reducció significativa de la $PaCO_2$ (major en flux alt) destacant també una milloria de l'oxigenació però sols a 6 L/min, sense canvis significatius en les pressions de via aèria. En la segona part de l'estudi en tots els pacients el V_T total disminueix significativament mentre es manté constant la $PaCO_2$ (a major flux major disminució V_T) i les pressions també disminueixen a mesura que s'augmenta el flux de la IGT, postulant que la IGT podria tenir una aplicació clínica en circumstàncies on fos desitjable disminuir el V_T i les pressions alveolars tot mantenint nivells acceptables de $PaCO_2$ i pH ¹⁰³, i aquest escenari va ser confirmat com l'ideal de ventilació protectora en els pacients amb SDRA ¹⁴. En un estudi retrospectiu Barnett i col. avaluen l'eficàcia de la IGT administrada de forma contínua en la pràctica clínica en pacients traumàtics i SDRA ventilats en VC, on la IGT s'indicava per mantenir la $PaCO_2$ que assegurés un pH > 7.25 (situació doncs d'hipercàpnia permissiva). Varen tractar un total de 9 pacients amb fluxos de 7 L/min i van observar que la IGT s'associava a un descens significatiu de la $PaCO_2$ i a un augment del pH sense canvis en la PaO_2/FiO_2 ni en la Ppic ni la PEEP total ¹⁰⁴. Aquest efecte beneficiós en els pacients amb SDRA en situació d'hipercàpnia permissiva va ser també estudiat per Ping-Hung i col. tot comparant la seva eficàcia en PC vs VC. Varen analitzar 20 pacients amb SDRA ventilats en VC on s'administrava IGT a 4 i 6 L/min (assegurant V_T total constant) i posteriorment en 12 d'aquests pacients es va administrar IGT a 6 L/min en modalitat PC. En aquests 12 pacients la IGT es va perllongar posteriorment a 4 L/min durant 48 hores, confirmant un altre cop que l'administració de IGT en VC produeix una disminució significativa de la $PaCO_2$ i del V_D/V_T i depenent del flux, l'eficàcia de la IGT en PC va ser equiparable a la de VC; pel que fa a l'administració contínua en 12 pacients, en 2 d'ells es va haver d'aturar per obstrucció del catèter de IGT i en cap dels casos es va observar barotrauma associat ¹⁰⁵. En un estudi posterior i ja en època de "ventilació protectora" en el SDRA, Hoffman i col. varen

testar l'eficàcia de la IGT_c a 10 L/min en 2 diferent situacions (reducció de P_{inspiratòria} 5 i 10 cm H₂O) en pacients amb SDRA ventilats en PC amb estratègia protectora i situació d'hipercàpnia, trobant que reduint la P_{pic} 5 cm H₂O s'aconseguia una reducció ràpida (30 min sense més canvis en 60 min) i significativa del V_t sense canvis en la PaCO₂ ni en l'oxigenació. Una major reducció de la pressió inspiratòria (10 cm H₂O) provocava un descens més significatiu del V_t en aquest cas però acompanyat d'un augment de la PaCO₂ i un descens de la PaO₂, així demostrant els límits de l'eficàcia de la IGT ¹⁰⁶.

Per últim la IGT ha estat també avaluada com a adjuvant en la desconexió de la VM, així Hoffman i col. van estudiar els efectes de la IGT en la demanda ventilatòria (avaluada en canvis en el V_t, VM i V_T/T_I) durant el procés de weaning en 14 pacients (MPOC i no MPOC) que havien requerit VM perllongada (> 14 d) on cada pacient va ser sotmès a una prova de peça en T durant 2 hores en 2 dies consecutius amb i sense IGT (6 L/min). No van trobar diferències significatives en la demanda ventilatòria en el total de la població, però van identificar un subgrup de pacients responedors (n=9) on la prova amb IGT va mostrar un descens del 13% en el V_t, un 10% en el VM i un 19% menor V_T/T_I, mentre que en els pacients no responedors s'observava un augment en la demanda ventilatòria amb la IGT. El grup de pacients responedors el nivell de PaCO₂ basal era més alt ¹⁰⁷, per tant podria ser potencialment útil en pacients amb MPOC.

Una de les causes de la poca utilització en la pràctica clínica de la IGT és l'alteració que provoca en paràmetres com el V_T, la P_{pic} i el desenvolupament d'autoPEEP així com la dificultat en monitoritzar els resultats d'aquestes interaccions, que deuran ser compensades per evitar efectes secundaris indesitjables. Per una altra part l'administració de gas intratraqueal provoca un refredament de la via aèria que s'ha relacionat amb la formació de taps de moc i obstrucció dels catèters de IGT. finalment la IGT al final d'expiració pot comprometre el trigger en alguns pacients

¹⁰⁸.

En les unitats de cures intensives molts pacients són sotmesos a VM com a tractament de suport imprescindible de la patologia que els ha portat a ingressar (IRA, xoc sèptic, coma, politraumatisme...). Aquest suport ventilatori és una peça clau dins l'arsenal terapèutic de la nostra especialitat de forma que deu ser utilitzat de la forma més precisa per a cada situació clínica. Malgrat els continus avenços tecnològics i de coneixement, els pacients amb SDRA sotmesos a VM segueixen presentant una alta morbimortalitat i excepte la implantació de l'estratègia protectora no disposem en aquest moment de cap altra mesura que hagi canviat de forma clara aquest pronòstic.

Per una altra part cada cop existeix més evidència científica que el mateix suport ventilatori, sobretot si administrat d'una forma no correcta és el responsable de molta de la morbiditat d'aquests pacients a través del desenvolupament de la lesió pulmonar induïda per la VM . Així doncs el fonament actual de la VM en els pacients amb SDRA ha de ser evidentment millorar el greu compromís en l'oxigenació que presenten els pacients però també i amb igual importància evitar en tot el que sigui possible l'aparició de VILI. Així conjuntament a la VM convencional s'han desenvolupat tota una sèrie d'adjuvants a la VM que intenten millorar l'eficàcia en la correcció i tractament de la hipoxèmia associada al SDRA i per una altra part que facin que aquest suport ventilatori sigui el menys perjudicial possible pels nostres pacients.

En la Tesi Doctoral aquí presentada s'estudien diferents adjuvants a la VM en pacients amb LPA / SDRA.

Així en la primera part de la Tesi es presenta una investigació sobre l'aplicació del tractament postural en decúbit pron i l'administració conjunta de NO inhalat en pacients amb SDRA.

En la segona part es presenten els resultats d'un treball sobre l'aplicació de IGT_{esp} com a mesura per mantindre la normocàpnia mentre es baixa el V_T administrat, en

pacients amb traumatisme cranioencefàlic (TCE) greu que han desenvolupat LPA, pel que en aquest context l'aplicació d'una estratègia ventilatòria protectora (amb Vt baixos i pressions alveolars limitades) podria representar un problema per aconseguir la normocàpnia que és necessària per un bon control de la PIC i la PPC.

Aquesta Tesi doctoral es basa en dos estudis publicats en la revista de la Societat Europea de Medicina Intensiva "Intensive Care Medicine", amb un impact factor que la situa en el primer quartil de l'especialitat (IF 5.399).

1-Improving in oxygenation by prone position and nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. M.Martinez, E.Diaz, D. Joseph, A. Villagrà, A.Mas, R.Fernàndez, L.Blanch.
Intensive Care Med 1999 25: 29-36.

2-Effects of expiratory tracheal gas insufflation in patients with severe head trauma and acute lung injury. M.Martinez, F.Bernabé, R.Peña, R.Fernández, A.Nahum, L.Blanch.
Intensive Care Med 2004 30: 2021-2027.

2. OBJECTIUS.

- 1- Avaluar els efectes combinats del tractament postural amb decúbit pron i l'administració de NO inhalat en pacients sotmesos a ventilació mecànica i que presenten síndrome de destret respiratori agut i testar la hipòtesi que la resposta a la inhalació de NO en pacients amb SDRA de diversa etiologia pot ser modificada amb el decúbit pron.

- 2- Analitzar els efectes de l'aplicació d'insuflació de gas traqueal en la fase final del cicle espiratori en pacients amb traumatisme cranioencefàlic greu que han desenvolupat lesió pulmonar aguda. La hipòtesis del treball és que en aquests pacients la insuflació de gas traqueal permet aconseguir una estratègia ventilatòria protectora aconseguint alhora uns nivells normals de PaCO₂ sense comprometre els principals paràmetres cerebrals: pressió intracranial, pressió de perfusió cerebral i circulació cerebral.

3- METODOLOGIA.

3A. Milloria en l'oxigenació amb decúbit pron i òxid nítric en pacients amb síndrome del destret respiratori agut.

En aquest treball vàrem estudiar de forma prospectiva i consecutiva 14 pacients adults (edat 19-77 anys) que van ser ingressats en el nostre servei de Medicina Intensiva de l'Hospital de Sabadell. Tots els pacients van desenvolupar SDRA diagnosticat d'acord amb la conferència de consens Americana-Europea¹⁰⁹.

Criteris d'inclusió: Presència d'hipoxèmia severa definida com a $PaO_2 < 200$ mmHg durant almenys 12 hores consecutives malgrat la millor PEEP ajustada i FiO_2 de 1.0. En la població de pacients inclosa l'índex de gravetat "lung injury score" (LIS)¹¹⁰ va ser de 3.23 ± 0.27 (rang 2.75-3.75).

Criteris d'exclusió: Existència de malaltia pulmonar obstructiva crònica, alteracions en la caixa toràcica (volet costal), pneumotòrax, sospita clínica d'insuficiència ventricular esquerra i dany cerebral agut (per la possibilitat d'hipertensió intracranial).

El protocol de l'estudi va ser dissenyat d'acord amb els principis de Helsinki i aprovat pel Comitè Ètic d'Investigació Clínica (CEIC) de l'Hospital de Sabadell. El consentiment informat per a participar en l'estudi va ser demanat als familiars més propers del pacient.

Els pacients inclosos en el treball estaven intubats orotraquealment mitjançant un tub amb baló de pneumotaponament de diàmetre intern entre 8 i 9 mm i ventilats en modalitat assistida/controlada per volum (flux inspiratori constant). Tots els pacients estaven sota tractament de sedoanalgesia mitjançant una combinació (perfusió) de midazolam i clorur mòrfic, mentre que l'ús de relaxació muscular estava permès segons criteri clínic. La FiO_2 administrada en el moment de la

inclusió va ser del 0.85 (rang 0.65-1). Els pacients estaven sotmesos a VM amb els ventiladors Servo 900-C (Siemens, Suècia), Evita-2 o Evita 4 (Draeger, Alemanya). La monitorització estàndard va incloure: freqüència cardíaca, electrocardiograma i mesura contínua no-invasiva de la saturació d'oxigen per pulsioximetria (HPM1020 A, Palo Alto, Califòrnia, EUA). La pressió arterial va ser controlada de forma contínua i invasiva a través de catèters arterials radials o femorals que permetien aleshora extreure mostres de gasos arterials. Onze d'aquests pacients (per decisió clínica) eren portadors de catèter d'artèria pulmonar (7.5 French) per mesura de pressions de la circulació pulmonar (pressió artèria pulmonar, pressió d'enclavament capil·lar pulmonar), càlcul del cabal cardíac pel mètode de termodilució i anàlisi de mostres de sang venosa mixta (93A831H Baxter, Irvine, Califòrnia, EUA). Varen utilitzar transductors de pressió (HPM1006 A, Palo Alto, Califòrnia, EUA) per la correcta mesura cruenta de les pressions arterials tot calibrant el zero a pressió atmosfèrica i en referència a nivell de la meitat del diàmetre anteroposterior toràcic (a nivell aproximat de l'aurícula dreta). El cabal cardíac va ser mesurat mitjançant termodilució a través de la injecció de 10cc de sèrum fisiològic fred (temperatura entre 6 i 12 C°), iniciant la injecció en la fase inicial del cicle espiratori i determinat per la mitja de 3 mesures consecutives amb resultats reproduïbles. Immediatament després de la mesura del cabal cardíac es varen obtenir mostres de sang arterial i venosa mixta per la correcta determinació dels càlculs d'oximetria amb l'anàlitzador de gasos ubicat en la nostra unitat (ABL 500, Radiometer Copenhagen, Dinamarca) així com per l'anàlisi de la concentració d'hemoglobina, saturació d'hemoglobina i metahemoglobina (Hem-oximeter Osm3, Radiometer, Copenhagen, Dinamarca).

Administració NO inhalat: El NO inhalat va ser administrat de forma contínua dins de la branca inspiratòria del ventilador (en l'inici de la seva part més proximal), subministrat a través d'una bombona de NO amb una concentració de 800 ppm de nitrogen pur (Vadinal A, Air Liquide, Espanya) que disposa d'un cabalímetre de

precisió que es va connectar a la branca inspiratòria del ventilador mitjançant un tub de polietilè no compliant de diàmetre intern 1.5 mm (Vygon, França). Durant la inhalació de NO vàrem mesurar de forma contínua les concentracions mitjanes intratraqueals (a nivell de la carina) de NO i de NO₂ mitjançant un analitzador de resposta ràpida per quimioluminescència (NOX4000, Seres, França), pel que vam col·locar un tub estèril no compliant amb un diàmetre intern de 1.5 mm dins de la tràquea amb l'extrem 2 cm per sobre de l'extrem distal del TOT (Vygon França) per tal d'aconseguir una aspiració contínua de l'aire intratraqueal a un flux de 150 ml/min. Cal ressaltar que l'efecte del NO inhalat (flux mitja 130 ± 20 ml/min a una freqüència respiratòria 22 ± 3 min⁻¹) tant en la FiO₂ com en el Vt es va considerar negligible ¹¹¹.

Canvi postural en decúbit pron: El canvi postural a DP es va portar a terme seguint un procediment protocol·litzat prèviament descrit ^{40, 112} amb la participació d'un equip format per 5 infermeres/s i un metge/sa. El gir inclou col·locar primer el pacient en decúbit lateral i posteriorment girar-lo completament a DP. Un cop acabat el procediment del gir el pacient no es va sotmetre a cap sistema de suspensió de forma que tot el seu cos es va posar en contacte amb el llit. Com a mesura per evitar l'aparició d'úlceres per pressió, mentre el pacient estava en DP es van col·locar coixins tous de protecció en coll i cara així com es van cloure els ulls, protegint també amb plaques d'hidrocoloide les espatlles, crestes ilíaqües i genolls. Amb el pacient en DP els colzes i les espatlles es varen situar en posicions fisiològiques que es van canviar de forma rutinària i els braços es van col·locar al costat del cos durant tot el procediment.

Càlculs i mesures: En cada pas del protocol d'estudi es van mesurar gasos en sang arterial i venosa mixta, pressió venosa central, pressió d'enclavament capil·lar pulmonar i cabal cardíac. Immediatament, tot utilitzant fórmules estandaritzades, es van calcular els següents paràmetres: PaO₂/FiO₂, Q_s/Q_t i DO₂. Les pressions

estàtiques de la via aèria i el flux aeri van ser mesurades directament amb els pneumotacògrafs integrats dins dels ventiladors. La pressió alveolar es va mesurar com a la pressió d'obertura de la via aèria després de fer una oclusió de 4 segons a final d'inspiració i aquest valor va ser el representatiu del retrocés elàstic del sistema respiratori ($P_{el,rs}$), mentre que la auto-PEEP es va calcular després de fer una oclusió de 2 segons a final d'expiració. La compliància quasi estàtica del sistema respiratori obtinguda en posició supina i en pron es va calcular tot dividint el volum corrent per la diferència entre P_{plat} i la PEEP total (PEEP externa + auto PEEP).

Protocol de l'estudi: El protocol va consistir en recollir els paràmetres hemodinàmics i d'intercanvi de gasos en posició supina i després en posició de DP i en ambdues posicions de forma consecutiva abans (situació basal) i durant la inhalació de NO a dosis de 10 ppm, que va ser escollida seguint les recomanacions per l'administració de NO inhalat en pacients amb insuficiència respiratòria aguda i sepsis ¹¹³ (la major part dels pacients del nostre estudi presentaven sepsis acompanyant al SDRA). Per a una correcta interpretació dels gasos arterials es va procedir a una acurada aspiració de secrecions pulmonars tant en posició de DS com en DP just abans de fer totes les mesures. Vam definir a priori que una resposta positiva tant al canvi postural en DP (sense inhalació de NO) com a la inhalació de NO en DS i en DP era un increment \geq al 20% en la PaO_2/FiO_2 .

La seqüència del protocol va ser: decúbit supí sense inhalació de NO, decúbit supí + NO inhalat, decúbit pron sense inhalació de NO i finalment decúbit pron + inhalació de NO. Es va establir una durada de 2 hores de la posició en DP abans de l'inici de la inhalació de NO i per una altra part en cada esglaió del protocol es va definir un període mínim de 10 min d'estabilitat hemodinàmica i dels paràmetres ventilatoris abans de la recollida de dades. Els pacients no havien de presentar cap canvi en els paràmetres del ventilador, en l'administració de serumteràpia ni en les dosis de drogues vasoactives durant les comparacions.

Anàlisi estadística: Tots els valors de l'estudi es presenten com a mitja \pm desviació estàndard. La comparació de mesures repetides es va portar a terme utilitzant una anàlisi de variància. La població de pacients responedors enfront dels no-responedors es va comparar utilitzant una taula de contingència amb un test de Fisher. L'associació entre variables es va analitzar a través del coeficient de correlació de Pearson amb una significació de dues cues. La significació va ser definida com a $p < 0.05$.

3B. Efectes de la insuflació de gas traqueal espiratòria en pacients amb traumatisme cranioencefàlic greu i lesió pulmonar aguda.

En aquest segon treball vàrem definir un estudi prospectiu realitzat en un total de set pacients d'edat entre 28 i 81 anys (55 ± 17 anys) que van ser admesos en el nostre Centre de Crítics de l'Hospital de Sabadell (hospital Universitari) com a conseqüència d'un traumatisme cranioencefàlic greu ($GCS < 9$). El protocol de l'estudi va ser aprovat pel Comitè Ètic d'Investigació Clínica (CEIC) de l'Hospital de Sabadell. El consentiment informat per a participar en l'estudi va ser demanat als familiars més propers del pacient.

Criteris d'inclusió: Pacients amb TCE greu sotmesos a ventilació mecànica que van desenvolupar LPA segons els criteris definits en la Conferència de Consens Americana-Europea sobre SDRA ¹⁰⁹ que van presentar un índex de severitat basat en el LIS ¹¹⁰ de 2.8 ± 0.5 (rang 2-3.5).

Monitorització: La monitorització estàndard va incloure la freqüència cardíaca, electrocardiografia, monitorització contínua no invasiva de la saturació d'oxigen per pulsioximetria (HPM1020 A, Palo Alto, Califòrnia, USA). Tots els pacients van estar sotmesos a monitorització de paràmetres cerebrals que inclou pressió intracranial, metabolisme cerebral i velocitats de la circulació cerebral. Pressió intracranial mitjançant kit de monitorització OLM que comprèn sensor de PIC intraparenquimatós (Integra Neurosciences-Camino, San Diego, Califòrnia, EUA) i monitor MPM-1 del grup Neurocare-Camino (Integra Neurosciences, Plainsboro, N.J, EUA). El metabolisme cerebral es va estimar a través de la monitorització contínua de la saturació venosa jugular pel que es va col·locar un catèter de termodilució de fibra òptica (Opticath catheter de 5.5 French, Oximetrix SO₂ systems, Abbot Critical Care Systems, North Chicago, Illinois, EUA) de forma retrògrada en la vena jugular assegurant la seva correcta situació per radiologia (a nivell de l'espai entre primera

i segona vèrtebra cervical) i enregistrat contínuament amb el monitor Oxymetrix3-SO₂/CO₂ (Abbot Critical Care Systems, North Chicago, Illinois, EUA). Per la correcta determinació de la saturació del bulb de la jugular vàrem realitzar una calibració in vivo just abans de cada determinació tot traient una mostra de sang a través del catèter jugular. Finalment per la detecció de la velocitat de la circulació cerebral (com a substitut del flux sanguini cerebral) es va monitoritzar de forma intermitent l'espectre de velocitat mitjançant la tècnica de doppler transcranial (DTC) a través del monitor TC2-64 Transcranial Doppler System (EME, Überlingen, Alemanya). La mesura del DTC es va realitzar en tots els pacients pel mateix investigador i en tots casos a través de la finestra temporal per tal d'assegurar una correcta sonorització de l'artèria cerebral mitja (ACM), després de la primera mesura es va marcar el punt exacte de sonorització per tal d'evitar subestimar o sobreestimar els resultats en les mesures repetides. En cada determinació es van adquirir resultats sobre velocitat i índex de pulsilitat (IP) de forma bilateral de l'ACM ¹¹⁴.

Protocol: L'estudi es va portar a terme als 6.7 ± 1.7 dies de l'admissió en la nostra unitat. Els pacients inclosos en el treball estaven intubats orotraquealment mitjançant un tub amb baló de pneumotaponament de diàmetre intern entre 8 i 9 mm i ventilats en modalitat assistida/controlada per volum (flux inspiratori constant). Els pacients estaven sotmesos a VM amb el ventilador Servo 900-C (Siemens, Solna, Suècia). Tots els pacients estaven sota tractament de sedoanalgesia profunda mitjançant una combinació (perfusió) de midazolam i clorur mòrfic, sense precisar relaxació muscular de forma rutinària. El tractament estàndard que van rebre va seguir el nostre protocol dels pacients amb TCE greu sotmesos a VM: V_T 8-10 ml/Kg, pressió alveolar ≤ 35 cm H₂O, amb una FiO₂ i un nivell de PEEP que permeti una correcta oxigenació de pacient (PaO₂ > 70 mmHg) i una volum minut suficient per obtindre un valor de PaCO₂ en el límit baix de la normalitat (35-37 mmHg). Un aspecte crucial de l'estudi era l'estrict control (per seguretat) del nivell de PaCO₂ pel que vàrem utilitzar un sistema de monitorització

invasiva contínua de la PaCO₂ que va consistir en la introducció d'un catèter arterial (artèria radial) amb un sensor de monitorització contínua multi paramètrica: pH, PO₂ i PaCO₂ (Paratrend 7 FL, Diametrics Medical, Roseville, Minnesota, EUA), sensor Paratrend que es va connectar a un transductor de pressió per la monitorització contínua de la PA (HPM1006 A; Palo Alto, Califòrnia; EUA).

La insuflació del gas traqueal va ser administrada a través d'un catèter obert distalment i amb múltiples orificis laterals que es va introduir dins del TOT i posicionat a 2 cm per sobre de la carina (mitjançant comprovació radiològica). La IGT es va administrar amb la mateixa FiO₂ que la proporcionada pel ventilador i a un flux constant de 8 L/min, en forma fàscica (60% del final de cada cicle espiratori) mitjançant la utilització d'un prototip-controlador de IGT (Valley Inspired Products, Burnsville, Minnesota, EUA), que permet controlar el flux d'insuflació del gas tot analitzant el flux de via aèria amb un pneumotacògraf. El flux de gas s'inicia en el 40% de l'inici del cicle espiratori i es para immediatament al final d'expiració (amb l'inici de la inspiració següent). Immediatament després de l'inici del període d'administració de la IGT es va procedir al descens progressiu del V_T per tal de mantenir en tot moment la isocàpnia (relació amb el valor basal pre-IGT) esperant un temps de 90 min fins estabilització abans de recollir dades hemodinàmiques, oxigenació, mecànica pulmonar i paràmetres cerebrals. Un cop recollides les dades la IGT es va parar i el V_T es va anar augmentant progressivament fins arribar al nivell pre-IGT. Van ser recollides dades en situació basal (pre-IGT amb un període d'estabilització de 30 min) i post-IGT (després d'un nou període d'estabilització de 90 min). La freqüència respiratòria es va mantenir constant durant tot el temps de l'estudi. Es van definir uns criteris de seguretat per aturar la IGT: un increment en un 20% del valor de la PIC o bé un descens d'un 20% en els valors de PPC. Cal destacar que no va haver cap complicació relacionada amb la tècnica de la IGT i que no va ser necessari aturar l'estudi en cap pacient, ni per alteracions clíniques ni per variacions significatives de la PIC o PPC.

Per a una correcta interpretació de les pressions de via aèria (sobretot durant el període d'IGT) es va utilitzar la mesura directa i automàtica a través del pneumotacògraf integrat en el ventilador i recollida mitjançant un mòdul Vue-Link. Així la pressió alveolar es va mesurar com a la pressió d'obertura de la via aèria després de fer una oclusió de 4 segons a final d'inspiració i aquest valor va ser el representatiu del retrocés elàstic del sistema respiratori ($P_{el,rs}$), mentre que la auto-PEEP es va calcular després de fer una oclusió de 2 segons a final d'expiració (la IGT es va aturar durant el procés de mesura de la auto-PEEP). La compliància estàtica del sistema respiratori es va calcular tot dividint el volum corrent per la diferència entre P_{plat} i la PEEP total (PEEP externa + auto PEEP).

Anàlisi estadística: Tots els valors es presenten com a mitja \pm desviació estàndard. L'anàlisi estadística s'ha realitzat mitjançant un test no paramètric de Wilcoxon. La significació va ser definida com a $p < 0.05$.

4.RESULTATS.

4A.Milloria en l'oxigenació amb decúbit pron i òxid nítric en pacients amb síndrome del destret respiratori agut.

Les dades demogràfiques i els paràmetres clínics dels pacients inclosos en l'estudi es presenten en la Taula 1. L'estudi es va poder completar sense incidències per tots els pacients.

Taula 1. Característiques clíniques i demogràfiques dels pacients. (LIS lung injury score, FR freqüència respiratòria, V_E volum minut, DE desviació estàndard).

| Pacient/edat (anys) | Diagnòstic | LIS | Inici SDRA (dies) | FR (min^{-1}) | V_E (l/min) | PEEP (cmH_2O) | Evolució |
|------------------------|----------------------|------------|----------------------|-----------------------------|------------------|------------------------------------|----------|
| 1/71 | Sepsis | 3.00 | 13 | 23 | 9.9 | 7 | mort |
| 2/66 | Sepsis | 3.25 | 11 | 24 | 12.7 | 12 | viu |
| 3/77 | Pneumònia bacteriana | 3.25 | 6 | 25 | 11.0 | 10 | mort |
| 4/23 | Sepsis | 3.50 | 4 | 20 | 14.2 | 12 | viu |
| 5/82 | Pneumònia bacteriana | 3.00 | 4 | 15 | 8.5 | 10 | viu |
| 6/60 | Pneumònia bacteriana | 3.50 | 2 | 25 | 10.0 | 12 | mort |
| 7/24 | Hipotèrmia | 3.75 | 1 | 25 | 9.1 | 8 | viu |
| 8/63 | Pneumònia bacteriana | 2.75 | 30 | 22 | 12.0 | 2 | Viu |
| 9/19 | Ofegament | 3.25 | 5 | 16 | 7.7 | 8 | mort |
| 10/65 | Pneumònia bacteriana | 3.25 | 5 | 19 | 10.8 | 12 | Viu |
| 11/72 | Pneumònia bacteriana | 3.25 | 1 | 20 | 10.4 | 12 | mort |
| 12/67 | Vasculitis | 3.50 | 2 | 24 | 10.8 | 12 | Viu |
| 13/72 | Politrauma | 3.25 | 2 | 25 | 10.7 | 13 | Viu |
| 14/36 | Pneumònia bacteriana | 2.75 | 5 | 25 | 10.8 | 10 | Mort |
| Mitja | | 3.23 | 6.5 | 22 | 10.6 | 10 | |
| DE | | ± 0.27 | ± 7.3 | ± 3 | ± 1.6 | ± 3 | |

Efecte del canvi postural: En posició de decúbit supí i sense inhalació de NO (situació basal) els valors d'oxigenació van ser: PaO_2/FiO_2 110 ± 55 mmHg i Q_s/Q_t $38 \pm 12\%$. El canvi postural a decúbit pron (sense inhalació de NO) va produir una milloria significativa de l'oxigenació tot incrementant la PaO_2/FiO_2 fins 161 ± 89 mmHg ($p < 0.01$) i un descens en el Q_s/Q_t al $30 \pm 9\%$ ($p < 0.01$). El valor de la saturació d'hemoglobina també va incrementar-se significativament amb el canvi postural des d'un valor basal (supí sense NO) de 93 ± 6 fins a 96 ± 4 ($p < 0.01$). No vàrem observar cap canvi significatiu en la resta de paràmetres: $PaCO_2$, pressions arterials sistèmiques, pressions pulmonars, pressió venosa central, pressió d'enclavament capil·lar pulmonar, cabal cardíac, valors de transport d'oxigen i mecànica pulmonar (compliancia quasi estàtica de l'aparell respiratori).

Els resultats obtinguts (mesurats i calculats) en tots el paràmetres fisiològics estudiats per l'efecte del canvi postural a decúbit pron es mostren en la taula 2.

Del total dels 14 pacients estudiats, es va detectar una resposta positiva en relació a la milloria d'oxigenació en 10 casos (71%) mentre que 4 pacients van ser considerats com a no responedors. La incidència de pneumònia associada a la ventilació mecànica no va ser diferent entre el grup de responedors i el de no responedors. No es van detectar complicacions clínicament rellevants ni en el procediment del canvi postural ni durant el període en el que els pacients varen romandre en decúbit pron. Un cop acabat el protocol d'estudi, la decisió de seguir amb el canvi postural en decúbit pron va ser presa per l'equip assistencial directament implicat en cada pacient.

Efectes del NO inhalat: La inhalació de NO a dosis de 10ppm va reduir significativament els valors de PAPm i RVP tant en supí com en decúbit pron (Taula 2). Vàrem observar una correlació significativa entre els valors basals de PAPm i el descens observat en la PAPm amb la inhalació de NO en la posició de decúbit pron ($r=0.75$, $p < 0.01$), correlació que no es va observar en supí. Si es va observar una correlació entre els valors basals de RVP i el descens observat amb la inhalació de NO tant en supí com en decúbit pron, essent però la correlació més forta en pron

(supí, $r=0.65$, $p<0.05$; pron, $r=0.82$, $p<0.01$) (Figura 1). En relació a l'oxigenació, la inhalació de 10ppm de NO va incrementar la PaO_2/FiO_2 i la saturació d'oxigen de la hemoglobina i va disminuir el valor de Q_s/Q_t i la $PaCO_2$ de forma significativa tant en posició supí com en decúbit pron ($p < 0.01$, Taula 2).

Taula 2.

Comparació dels paràmetres fisiològics en supí i pron abans (NO off) i després (NO 10ppm) la inhalació de NO. Valors en mitja±desviació estàndard. (PAM pressió mitja arterial, PVC pressió venosa central, PAPm pressió mitja artèria pulmonar, PCP pressió enclavada pulmonar, RVP resistència vascular pulmonar, FC freqüència cardíaca, CC cabal cardíac, DO_2 transport d'oxigen, SaO_2 saturació oxigen hemoglobina, Q_s/Q_t curtcircuit intrapulmonar, Crs compliància del sistema respiratori).

| | Supí | | Pron | |
|------------------------------|-----------|-----------|-----------|-------------|
| | NO off | NO 10 ppm | NO off | NO 10ppm |
| PAM (mmHg) | 75±9 | 75±10 | 77±11 | 78±6 |
| PVC (mmHg) | 8±3 | 8±3 | 9±3 | 8±4 |
| PAPm (mmHg) | 29.1±6.7 | 27.1±6.5* | 31±8 | 27±6* |
| PCP (mmHg) | 11±4 | 11±4 | 12±4 | 11±3 |
| RVP (dyn.s/cm ⁵) | 275±127 | 245±111* | 301±172 | 255±118* |
| FC (min ⁻¹) | 96±21 | 93±22 | 99±21 | 96±19 |
| CC (l/min) | 6.1±2.8 | 6.0±2.4 | 5.8±2.4 | 5.7±2.0 |
| DO_2 (ml/min) | 756±382 | 760±335 | 768±377 | 761±332 |
| PaO_2/FiO_2 (mmHg) | 110±55 | 134±64* | 161±89** | 197±92* *** |
| $PaCO_2$ (mmHg) | 50±8 | 47±8* | 49±8 | 47±9* |
| SaO_2 (%) | 93±6 | 95±5* | 96±4** | 98±2* *** |
| Q_s/Q_t (%) | 38±12 | 35±12* | 30±9** | 27±8* *** |
| Crs (ml/cmH ₂ O) | 28.4±11.9 | - | 31.9±13.6 | - |

* $p<0.01$ comparat amb NO off en la mateixa posició. (efecte NO)

** $p<0.01$ comparat amb supí NO off (efecte posició pron)

*** $p <0.01$ comparat amb Supí NO on (efecte combinat NO i pron)

Els valors basals de RVP i la resposta de la inhalació de NO en la PaO_2/FiO_2 no es van correlacionar amb el descens de la RVP induït per NO en supí, però si es va observar correlació en decúbit pron ($r=0.73$, $p < 0.01$) (Figura 2). La inhalació de 10ppm de NO no va provocar canvis significatius en els valors de pressió arterial sistèmica, pressió venosa central, pressió enclavament capil·lar pulmonar, cabal cardíac ni transport d'oxigen ni en situació basal (supí) ni després del canvi postural a decúbit pron. La inhalació de NO va provocar una resposta positiva en l'oxigenació en 5 del total de 14 pacients (36%) en la posició de supí en comparació a una resposta positiva en 8 pacients (57%) amb el canvi postural a decúbit pron ($p=0.22$). Un total de 5 pacients no van respondre a la inhalació de NO en cap posició.

Per una altra part la incidència de pneumònia associada a la ventilació mecànica no va ser diferent entre responedors i no responedors al NO.

En 7 pacients del total vàrem analitzar el comportament de l'intercanvi de gasos abans i després de la discontinuació de la inhalació de NO tant en posició de supí com en decúbit pron i així avaluar l'efecte temps, trobant que el temps no juga un paper en l'oxigenació i la $PaCO_2$ (Figura 3). Pel que fa referència a les complicacions associades a la inhalació de NO, els nivells de metahemoglobina van romandre en tot el temps d'inhalació per sota del 2% i la concentració de diòxid de nitrogen va ser inferior a 2ppm.

Efectes combinats del canvi postural i la inhalació de NO: L'aplicació simultània del decúbit pron i la inhalació de NO va condicionar una resposta additiva tant en l'increment de la PaO_2/FiO_2 com en el descens del Q_s/Q_t (Taula 2). L'efecte combinat del decúbit supí i el NO va incrementar en un 79% la PaO_2/FiO_2 i va disminuir el Q_s/Q_t en un 41% ($p < 0.001$) (figura 4). El resultat de combinar al canvi postural en decúbit pron l'efecte de la inhalació de 10ppm de NO va permetre obtindre una resposta positiva en l'oxigenació (augment $PaO_2/FiO_2 > 20\%$)

comparada amb la situació basal (supí sense NO) en 13 del total de 14 pacients (93%).

Figura 1. Efecte de la inhalació de NO 10 ppm en la circulació pulmonar en supí i pron. Vàrem trobar una correlació significativa entre el valor basal de la resistència vascular pulmonar (RVP) i el descens en la RVP provocat per la inhalació de NO (Δ RVP).

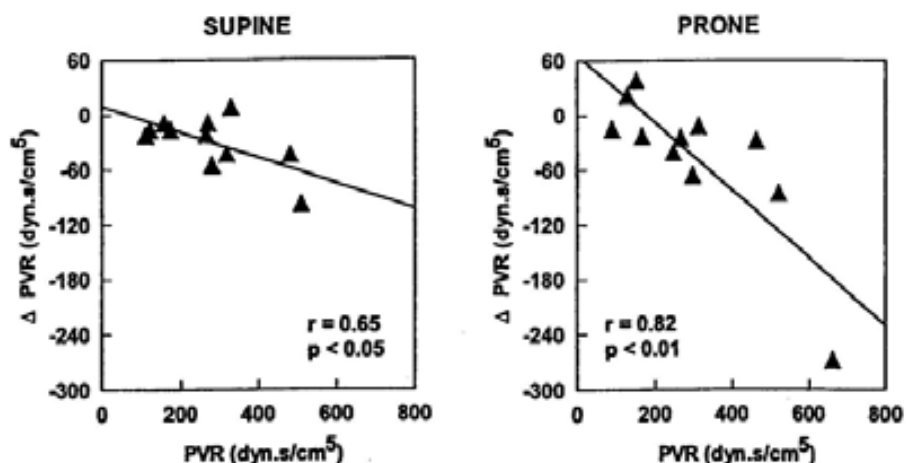


Figura 2. Efecte de la inhalació de 10 ppm NO en la circulació pulmonar i en l'oxigenació ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) en supí i pron. L'augment en la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ($\Delta \text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) es va correlacionar amb el descens induït per NO en la RVP (Δ RVP) només en la posició pron ($r=0.73$, $p<0.01$).

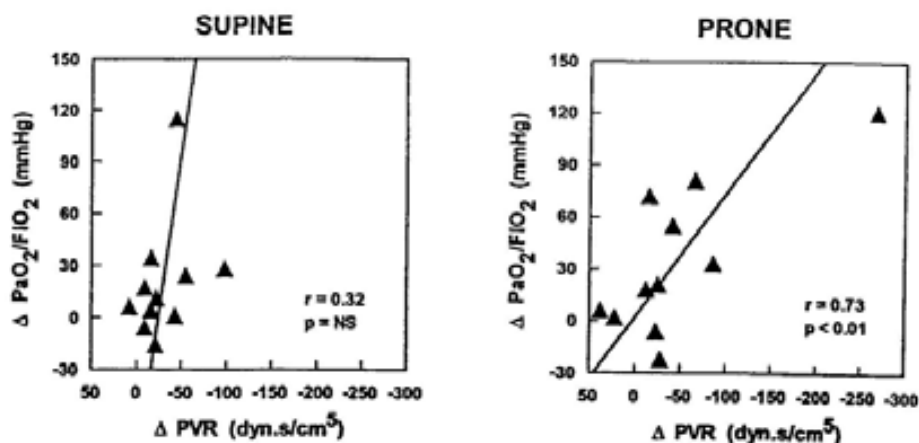


Figura 3. Valors de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ obtinguts en 7 pacients abans i després de la inhalació de 10 ppm NO en supí i pron. Els valors basals abans B_1 i després del tractament amb NO B_2 en les dues posicions no va ser diferents. * canvi significatiu ($p < 0.01$) en relació a ambdós valors basals.

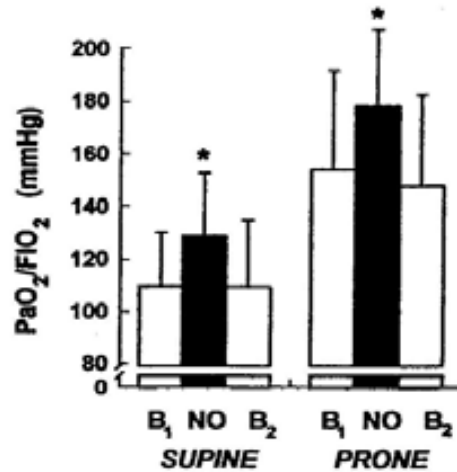
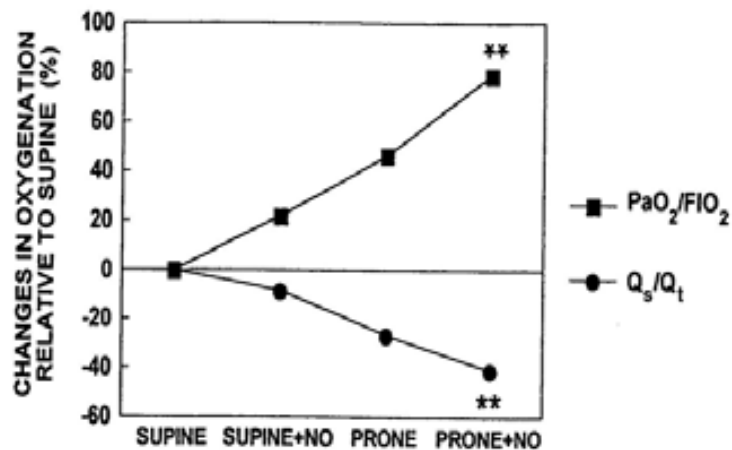


Figura 4. Increment absolut en l'oxigenació ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) i descens en el curtcircuit (Q_s/Q_t) originats per l'efecte del NO i el pron en relació a la situació basal (supí sense NO). L'efecte combinat amb 10 ppm NO i decúbit pron va provocar un augment en la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ del 79% i un descens en el Q_s/Q_t del 41%. **Canvis significatius comparat amb supí ($p < 0.001$).



4B. Efectes de la insuflació de gas traqueal espiratòria en pacients amb traumatisme cranioencefàlic greu i lesió pulmonar aguda.

Les dades demogràfiques i els paràmetres clínics dels pacients inclosos en l'estudi es presenten en la Taula 1

Taula 1. Característiques clíniques dels pacients.

| Nº pacient | Sexe | Edat (anys) | Diagnòstic LPA | LIS | Diagnòstic dany cerebral | GCS |
|------------|------|-------------|------------------------|------|-------------------------------------|-----|
| 1 | H | 57 | Pneumònia aspirativa | 2.0 | Hematoma subdural | 7 |
| 2 | D | 59 | Edema neurogènic | 3.0 | HSA traumàtica | 8 |
| 3 | H | 62 | Pneumònia associada VM | 3.25 | HSA traumàtica; swelling | 3 |
| 4 | H | 81 | Pneumònia aspirativa | 2.5 | Hematoma subdural | 7 |
| 5 | H | 58 | Pneumònia aspirativa | 2.75 | Contusió hemorràgica | 8 |
| 6 | H | 41 | Contusió pulmonar | 3.5 | HSA traumàtica; lesió axonal difusa | 4 |
| 7 | H | 28 | Pneumònia associada VM | 2.75 | Lesió axonal difusa; swelling | 3 |
| Mitja | - | 55 | - | 2.8 | - | 5.7 |
| DE | - | 77 | - | 0.5 | - | 2.2 |

Efecte de la IGT sobre els paràmetres hemodinàmics i l'oxigenació: Les dades hemodinàmiques basals (freqüència cardíaca, pressió arterial sistèmica i pressió venosa central) no van ser diferents abans, durant i després la IGT (Taula 2). La PaO_2/FiO_2 va millorar des de 141 ± 45 mmHg en situació basal a 164 ± 35 mmHg amb IGT ($p=0.018$). Després d'aturar la IGT la PaO_2/FiO_2 va romandre elevada de forma significativa ($p=0.027$). Cal destacar que durant tot l'estudi la isocàpnia es va mantindre estrictament així com tampoc es van observar canvis en el pH (aquestes premisses formàvem part del protocol).

Taula 2. Paràmetres hemodinàmics i oxigenació abans, durant i després la IGT.

| | Basal | IGT | Post-IGT |
|---|------------|------------|------------|
| Freqüència cardíaca (min ⁻¹) | 85±18 | 85±19 | 86±19 |
| Pressió arterial mitja (mmHg) | 95±8 | 97±11 | 92±10 |
| Pressió venosa central (mmHg) | 16±4 | 17±4 | 16±4 |
| pH arterial | 7.43±0.003 | 7.41±0.003 | 7.42±0.003 |
| PaCO ₂ (mmHg) | 36±1 | 36±2 | 36±2 |
| PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg) | 151±45 | 164±35* | 174±34* |

* p ≤ 0.05 vs. basal.

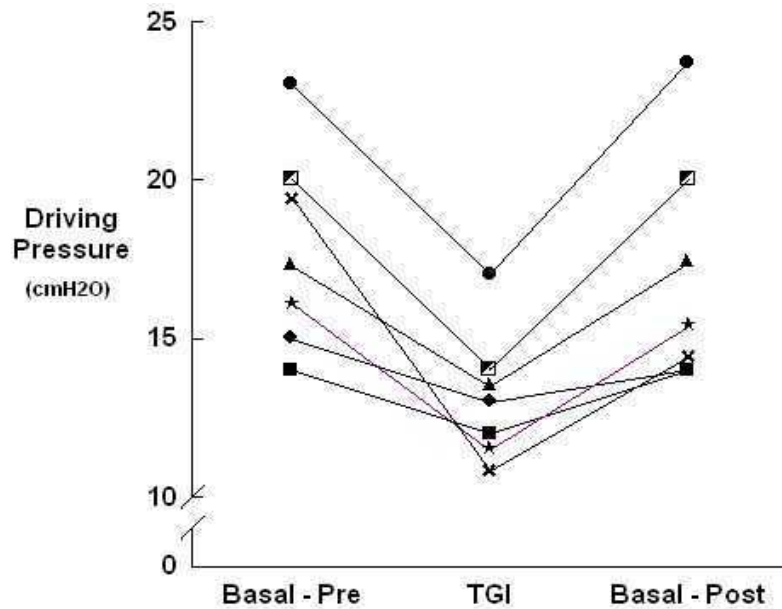
Efecte de la IGT sobre la mecànica del sistema respiratori: Malgrat la progressiva reducció del VT que es va aconseguir durant la IGT, no es van observar canvis significatius en les pressions inspiratòria màxima i alveolar ni en els valors de la compliància quasi estàtica del sistema respiratori. Es va observar un increment de la auto PEEP amb la IGT en tots els pacients, des de valors basals 0.3±0.7 cmH₂O fins a 3.7±1.5 cmH₂O amb la IGT (p=0.018) que va comportar un increment significatiu en la PEEP total. També es va objectivar un descens en la *driving pressure* inspiratòria amb la IGT des de 18.1±3.4 cmH₂O en situació basal fins a 13.2±2.1 cmH₂O (p=0.018), després de parar la IGT el valor va tornar a augmentar fins a 16.7±3.5 cmH₂O. Les variacions individuals en la *driving pressure* inspiratòria es mostren en la Figura 1.

Durant el període de IGT es va aconseguir una reducció significativa del Vt des de valors basals 9.1±0.8 ml/kg fins a valors de 7.2±0.7 ml/kg (p=0.018), després d'aturar la IGT es va produir un augment progressiu del VT que va tornar als valors basals amb la retirada de la IGT.

Les variacions individuals del Vt es mostren en la Figura 2.

Les dades referents als canvis en els paràmetres en la mecànica del sistema respiratori es mostren en la Taula 3.

Figura 1. Valors individuals de la driving pressure inspiratòria, comparant la situació basal, el període de IGT i després d'aturar la insuflació de gas traqueal. Es va observar un descens en la driving pressure en tots els pacients durant la IGT, mentre que va tornar als valors basals amb la retirada de la insuflació. *p=0.018.

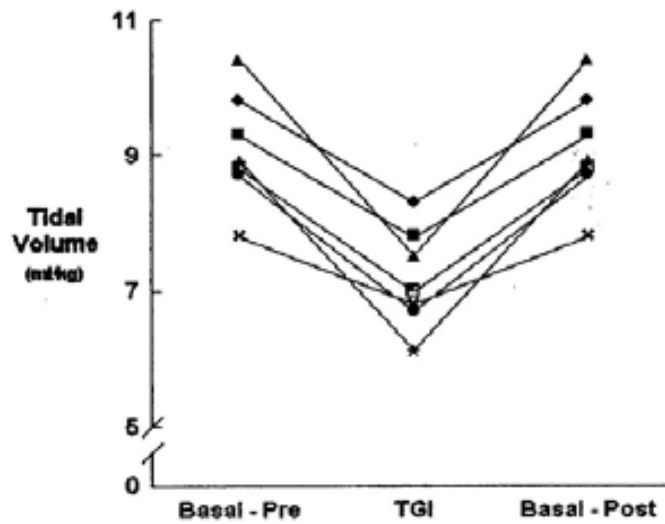


Taula 3. Valors de mecànica pulmonar abans, durant i després la insuflació de gas traqueal.

| | Basal | IGT | Post-IGT |
|--|----------|-----------|-----------|
| Pressió pic (cmH ₂ O) | 41.4±5.8 | 37.5±3.3 | 40.1±5.1 |
| Pressió alveolar (cmH ₂ O) | 27.4±4.7 | 26.1±2.5 | 26.4±3.7 |
| Driving pressure (cmH ₂ O) | 18.1±3.4 | 13.2±2.1* | 16.7 ±3.5 |
| AutoPEEP (cmH ₂ O) | 0.3±0.7 | 3.7±1.5* | 0.5±0.9 |
| Total PEEP (cmH ₂ O) | 9.3±2.8 | 12.7±3.4* | 9.5±2.6 |
| Compliancia estàtica (ml/cmH ₂ O) | 33.9±7.6 | 35.3±7.1 | 36.8±8.5 |
| Freqüència respiratòria (min ⁻¹) | 19.7±3.5 | 19.7±3.5 | 19.7±3.5 |
| Volum corrent (ml/kg) | 9.1±0.8 | 7.2±0.7* | 9.1±0.8 |
| Volum minut (l) | 11.8±2.9 | 9.2 ±2.1* | 11.7±3.0 |

*p≤0.05 vs.basal.

Figura 2. Valors individuals de volum corrent en ml/kg pes ideal predit abans, durant i després la inhalació de gas traqueal. Vam observar una disminució estadísticament significativa del V_T . Aquesta disminució es va aconseguir en tots els pacients estudiats. * $p=0.018$.



Efecte de la IGT sobre els paràmetres cerebrals: Els principals resultats són mostrats en la Taula 4.

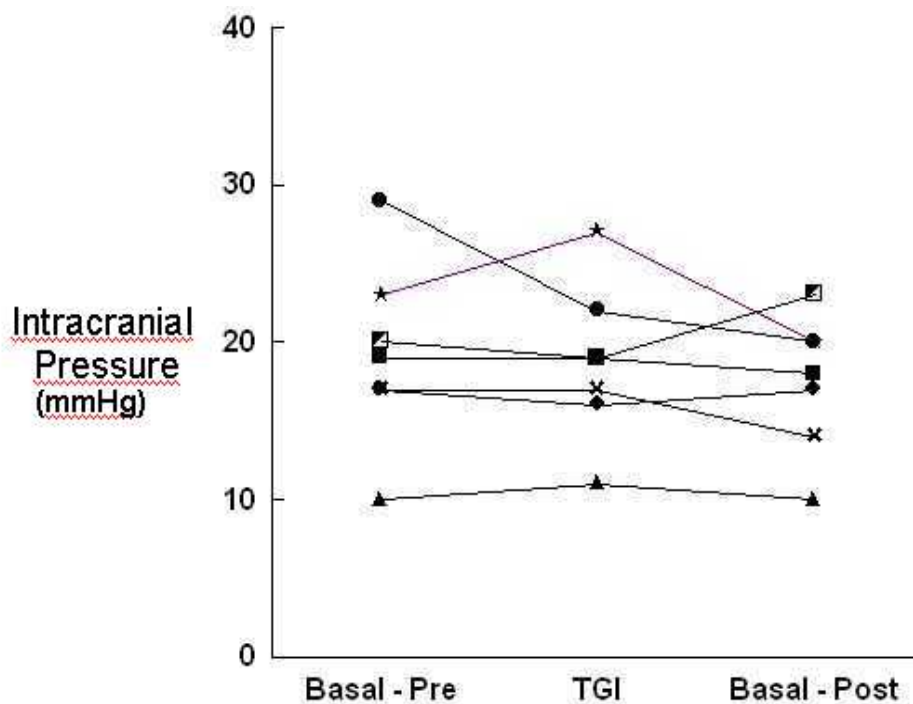
Taula 4. Paràmetres cerebrals abans, durant i després la IGT.

| | Basal | IGT | Post-IGT |
|--|-----------|-----------|----------|
| Pressió intracranial (mmHg) | 19.3±5.8 | 18.8±5.2 | 17.4±4.3 |
| Pressió perfusió cerebral (mmHg) | 76.3±10.9 | 78.8±10.8 | 74.1±9.5 |
| Saturació venosa jugular (%) | 72±9 | 73±9 | 71±10 |
| Velocitat mitja artèria cerebral mitja dreta (cm/s) | 73±67 | 77±62 | 74±63 |
| Índex pulsatilitat artèria cerebral mitja dreta | 1.3±0.5 | 1.1±0.5* | 1.1±0.3 |
| Velocitat mitja artèria cerebral mitja esquerre (cm/s) | 63±48 | 77±58* | 73±54 |
| Índex pulsatilitat artèria cerebral mitja esquerre | 1.3±0.3 | 1.2±0.4 | 1.1±0.3 |

* $p \leq 0.05$ vs. basal.

No es van observar cap canvi clínicament significatiu en els paràmetres cerebrals analitzats abans, durant i després de la aplicació de la IGT, només a destacar un descens en l'índex de pulsatilitat de l'artèria cerebral mitja dreta durant l'administració de la IGT (sempre en valors normals) i un augment en la velocitat mitja de l'artèria cerebral mitja esquerra (també però dins el rang de normalitat). La dada més important és que no va haver canvis en la pressió intracranial en cap dels pacients estudiats ($p=0.49$) Figura 3.

Figura 3. Valors individuals de la Pressió intracranial abans, durant i després l'aplicació de la insuflació de gas traqueal. En 2 pacients es va mostrar un lleuger ascens de la pressió intracranial durant la insuflació de gas traqueal però menor al 20% que es va definir en el protocol com a límit de seguretat per aturar l'estudi.



5. DISCUSSIO.

5A. Milloria en l'oxigenació amb decúbit pron i òxid nítric en pacients amb síndrome del destret respiratori agut.

Els resultats principals d'aquest estudi mostren que tant el canvi postural en decúbit pron com la inhalació de NO provoquen una milloria significativa en l'oxigenació dels pacients amb SDRA, essent l'efecte del DP més potent que el del NOi, i que la combinació d'ambdós tractaments adjuvants produeix una molt significativa millora en els paràmetres d'oxigenació, observant-se un efecte additiu combinant les dues estratègies. Aquest efecte positiu sobre l'oxigenació s'aconsegueix sense que s'observi cap efecte perjudicial ni en l'intercanvi de gasos, ni en els principals paràmetres hemodinàmics ni en la mecànica pulmonar, tant amb el canvi postural com amb l'administració de NO inhalat. Concretament el canvi postural a DP provoca una milloria significativa (augment $PaO_2/FiO_2 > 20\%$) en 10 de 14p (71%), mentre la milloria amb el NO inhalat s'observa en 5 pacients (37%) en supí, essent 3 els pacients no-responedors al NO en supí que es tornen responedors en decúbit pron. Així el tractament combinat aconsegueix una milloria significativa en la PaO_2/FiO_2 en 13 dels 14 pacients estudiats (93%).

El tractament del SDRA és bàsicament de suport, essent fins al moment l'estratègia ventilatòria protectora definida com a volum corrent < 6 ml/kg pes ideal, una pressió alveolar ≤ 30 cmH₂O i valors moderats de PEEP l'únic que ha aconseguit demostrar una milloria significativa en la mortalitat ¹⁴, estratègia encaminada bàsicament a disminuir el VILI, sobretot evitant el desenvolupament de sobredistensió alveolar (volutrauma) i l'obertura i tancament cíclic d'alvèols (atelectrauma). Malgrat utilitzar aquest estàndard de ventilació la mortalitat dels pacients amb SDRA segueix essent alta, destacant que en els pacients que persisteixen sense milloria en l'oxigenació després de 24 hores de VM (hipoxèmia

refractària) la mortalitat és significativament més alta que en el total de pacients amb SDRA ¹¹⁵⁻¹¹⁶. Per una altra part és ben sabut que si bé la mortalitat dels pacients amb SDRA està relacionada amb el desenvolupament de FMO (així probablement l'oxigenació és un mal marcador per a analitzar la supervivència en aquests pacients), entre un 10-15 % dels pacients són èxits per hipoxèmia intractable. En aquets casos sembla raonable utilitzar estratègies tant ventilatòries com no ventilatòries que s'anomenen "adjuvants" o bé teràpies de rescat que malgrat no tenir una eficàcia clínica comprovada en relació a la mortalitat si que provoquen una milloria en l'oxigenació d'aquests pacients tan severament afectats i per tant poden servir com a pont ("guanyant temps") fins que el tractament etiològic doni resultats. En alguns casos tot i la resposta positiva a l'aplicació d'algun d'aquests tractaments adjuvants, el pacient amb SDRA persisteix amb hipoxèmia severa i amenaçant per la vida de forma que s'associa un altre tractament de rescat, coneixent que poden actuar a nivells diferents i per mecanismes independents (Ex: tècniques que milloren l'intercanvi de gasos, estratègies per millorar les relacions V/Q o bé tractaments que redueixen la demanda metabòlica) ¹¹⁷.

En aquest sentit tant la inhalació de NO com el canvi postural a decúbit pron són dues estratègies adjuvants a la VM que s'han postulat com a eficaces en relació a una milloria en l'oxigenació dels pacients amb SDRA i hipoxèmia severa. Així la inhalació de NO provoca una vasodilatació selectiva pulmonar amb una disminució de les RVP, efecte que es produeix bàsicament en els alvèols ventilats i per tant desviant flux sanguini des de zones pulmonars consolidades a les zones ventilades i per tant produint una milloria en les relacions ventilació/perfusió que s'acompanya d'una milloria (en un percentatge variable) de l'oxigenació en pacients amb SDRA ^{70,71,72}. Per una altra part, existeix una important evidència científica (tant a partir d'estudis experimentals com de treballs clínics) que el canvi postural a decúbit pron en els pacients amb SDRA aconsegueix una milloria significativa de l'oxigenació en

una proporció important de pacients (70-80%) sense importants efectes secundaris (excel·lent tolerància hemodinàmica i no empitjorament en els pacients no responedors) ^{38,39,40,41,42}. Els mecanismes de resposta al decúbit pron no són encara totalment coneguts i segurament multifactorials, essent els principals una redistribució de la ventilació cap a les regions dorsals millorant per tant les relacions ventilació perfusió, l'eliminació de l'efecte compressiu del cor sobre els pulmons i produint reclutament alveolar ¹¹⁸.

Així coneixent que tant el canvi postural a DP com el NO inhalat aconseguen millorar l'oxigenació d'un percentatge important de pacients amb SDRA i que actuen per mecanismes diferents, s'ha postulat que la combinació de les dues tècniques en els pacients amb SDRA pot tenir un efecte beneficiós. En relació amb aquest punt, Germann i col. varen estudiar els efectes de la combinació de DP i NOi en 47 pacients amb SDRA, trobant que les dues estratègies induïen una milloria significativa i similar en l'oxigenació i que la teràpia combinada produïa un efecte additiu de forma que l'efecte de NOi és independent de la posició supí o pron ¹¹⁹. En una línia semblant Papazian i col ¹²⁰ analitzen la resposta a la combinació de NO i pron en 14 pacients amb SDRA, de nou les dues estratègies aconseguen una milloria significativa en els paràmetres d'oxigenació i també sense diferència en la magnitud de la millora i demostrant un altre cop que l'associació de NO i DP produïa una important milloria en l'oxigenació (93% de pacients responedors al tractament combinat) sense poder-se demostrar però una sinèrgia entre ambdues tècniques. Resultats similars van mostrar Borelli i col. en un estudi realitzat en 14 pacients amb SDRA, així tant el decúbit pron com la inhalació de NO produïen una milloria significativa en l'oxigenació (una altre cop sense diferències entre ambdues) i també un altre cop la combinació del DP i el NO no va mostrar una interacció significativa essent la milloria additiva i aparentment independent, destacant que després de l'aplicació d'un dels dos tractaments la resposta a l'addició del segon es va correlacionar negativament amb la magnitud de la resposta al primer ¹²¹.

Resultats diferents en relació a la resposta al DP i al NO van trobar Johannigman i col. en un estudi on analitzen l'efecte combinat dels dos tractaments en 27 pacients amb SDRA on la milloria en l'oxigenació produïda pel canvi postural és superior a la observada amb el NO inhalat tant pel que fa al nombre de pacients responedors com en el percentatge de millora (increment PaO_2/FiO_2 33% DP vs 14% NOi), la combinació dels dos tractaments novament mostra una milloria en l'oxigenació de forma additiva, amb pacients no responedors al NO inhalat en DS que si responen en pron ¹²². Finalment Rialp i col. ¹²³ en un interessant treball analitzen en 15 pacients amb SDRA l'efecte combinat del canvi postural a DP i la inhalació de NO amb uns resultats semblants a l'estudi de Johannigman, de manera que ambdós tractaments produeixen una milloria en l'oxigenació, essent aquesta més important amb el canvi postural i també demostren un important efecte additiu amb la combinació d'ambdues tècniques. En aquest treball analitzen la resposta en funció si el SDRA és de causa pulmonar o bé extrapulmonar, mostrant que la única diferència entre ambdues poblacions és en el nombre de pacients que responen a la inhalació de NO en DP que és significativament superior en SDRA_p.

Els resultats presentats en el nostre estudi coincideixen amb els que mostren els 2 darrers treballs referits, amb una milloria en l'oxigenació aconseguida amb les dues tècniques, milloria però més important amb el canvi postural que amb la inhalació de NO i amb un efecte additiu amb la combinació dels dos tractaments.

La milloria en l'oxigenació aconseguida amb el DP en els nostres pacients està en concordança amb la majoria dels estudis clínics que analitzen la resposta al DP en pacients amb SDRA, tant pel que fa al nombre de pacients que responen (71%) com en la magnitud de la resposta (45% milloria PaO_2/FiO_2), així com una completa estabilitat hemodinàmica sistèmica i pulmonar i sense trobar complicacions clínicament rellevants relacionades amb el decúbit pron ^{38,39,40,41,42,112}.

Pel que fa a la resposta dels nostres pacients a la inhalació de 10 ppm NO en posició de supí, està també en concordança amb altres estudis que han analitzat l'efecte del NOi en pacients amb SDRA, tant pel que fa a la milloria en l'oxigenació amb 36 % pacients responedors i un 20% milloria en el valor de PaO_2/FiO_2 , una reducció significativa del Q_s/Q_t , com en la reducció de la pressió d'artèria pulmonar i les resistències vasculars pulmonars, essent el percentatge de pacients responedors més baix que els descrits pels treballs inicials ^{73,74,75,76}, fet que es pot explicar per l'alta proporció de pacients en la nostra població amb SDRA d'origen sèptic, amb una correlació negativa ja descrita entre la presència de sepsis-xoc sèptic i la resposta al NO inhalat ⁷⁹.

En relació al tractament combinat d'ambdues tècniques, els nostres resultats recolzen l'explicació que l'efecte additiu observat és degut als diferents mecanismes fisiopatològics de resposta en els pacients amb SDRA al canvi postural a DP i a la inhalació de NO que condicionen una resposta independent que permet que pacients que no han respòs al NO en DS si que responguin en DP. Una de les troballes més importants del nostre estudi és que els canvis en la PAPm i en les RVP induïdes per la inhalació de NO en els nostres pacients estaven estretament correlacionades amb els nivells basals de PAPm i RVP sols en la posició de decúbit pron (no així en decúbit supí) i de forma interessant varem mostrar que els canvis en la RVP produïdes pel NO inhalat estaven correlacionats amb els canvis observats en la PaO_2/FiO_2 només també en decúbit pron; aquestes dues observacions suggereixen que el NO inhalat podia haver arribat a nous vasos pulmonars sols en la posició de DP (si més no en una proporció major a l'obtinguda en DS).

L'efecte del NO en l'oxigenació dels pacients amb SDRA depèn així dels canvis en la relació ventilació/perfusió a nivell alveolar però sols actuant a nivell de mecanismes de vasodilatació arteriolar, coneixent que les alteracions V/Q en el SDRA es distribueixen en forma no homogènia, aquest efecte vasodilatador provocaria un increment en la PaO_2/FiO_2 si l'augment en el flux capil·lar pulmonar es produeix en

zones ventilades mentre que si aquest major flux sanguini succeeix en zones mal ventilades s'acompanyarà d'un empitjorament en l'oxigenació. Seguint aquesta teoria és raonable hipotetitzar que les maniobres que puguin provocar reclutament alveolar (PEEP, decúbit pron, maniobres de reclutament..) podrien potenciar l'efecte del NO inhalat sobre l'oxigenació. Així Putensen i col.¹²¹ van demostrar en un estudi experimental (model de dany pulmonar en gossos induït per àcid oleic) que un adequat reclutament pulmonar amb l'ús de 10 cmH₂O de PEEP va aconseguir millorar molt la resposta oximètrica al NO inhalat en relació al NOi sense PEEP. Resultats semblants varen trobar Puybasset i col. en un estudi amb 21 pacients amb SDRA, on el reclutament alveolar (estudiat per TC) amb l'administració de PEEP (10 cm H₂O) sobre la inhalació de 2 ppm de NO provocava una important milloria en l'oxigenació. Així la resposta al NO inhalat sols es va observar en aquells pacients on la PEEP va induir reclutament alveolar⁸¹, en canvi aquest reclutament produït per la PEEP no sembla influir els canvis en les RVP i en la PAPm relacionats amb el NO inhalat, suggerint que si bé els efectes del NOi sobre l'oxigenació i sobre la vasculatura pulmonar estan relacionats no hi ha una correlació directe. La PEEP exerciria un efecte doble de reclutament alveolar i sobredistensió, de manera que les àrees reclutades permetrien l'arribada del NOi a nous territoris vasculars mentre que la sobredistensió alveolar provocaria compressió dels vasos pulmonars i per tant impeding o dificultant la resposta a la inhalació de NO.

Per entendre aquest efecte additiu del DP i la inhalació de NO cal doncs analitzar l'efecte del canvi postural sobre el reclutament alveolar (mecanisme diferent al produït per la PEEP). El DP provoca un reclutament en les àrees dorsals del pulmó i una més homogènia distribució de les relacions V/Q, probablement degut al reclutament en zones alveolars prèviament atelectàsiques però ben perfoses¹²⁵. Aquesta optimització del reclutament alveolar produïda pel pron permet que el NO inhalat arribi a zones pulmonars que prèviament no estaven ventilades i per tant millorar l'oxigenació, de forma que alguns pacients que no responen al NOi en decúbit supí sí es beneficiïn de l'efecte del NO inhalat en pron. No obstant les

relacions entre la milloria en l'oxigenació i el possible reclutament alveolar produït pel DP no semblen tant clares. Protti i col.¹²⁶ analitzen en un estudi retrospectiu l'efecte del reclutament alveolar (avaluat per TC) del DP i troben que el canvi posicional s'associa a una milloria en la PaO_2/FiO_2 i a un descens en la $PaCO_2$, destacant que no hi havia cap relació entre el percentatge de pulmó potencialment reclutable i la milloria en l'oxigenació però en canvi quan més reclutabilitat pulmonar existia més descens en la $PaCO_2$ es va observar amb el decúbit pron. Importants són les aportacions dels treballs que analitzen l'efecte (la relació) de les maniobres de reclutament i el canvi postural. En un primer estudi Galiatsou i col.⁵³ varen analitzar l'efecte de les maniobres de reclutament (MR) i el DP en pacients amb LPA / SDRA i troben que en els pacients amb afectació lobar es va disminuir a la meitat el percentatge de teixit no airejat (reclutament) amb un increment de l'oxigenació i un descens de la $PaCO_2$ significatius; en canvi en els pacients amb lesions difuses el reclutament va ser menor, persistint la milloria en l'oxigenació sense canvis però en la $PaCO_2$. En un altre estudi Oczenski i col.¹²⁷ van mostrar en una població de pacients amb SDRA de causa extrapulmonar que en el subgrup de pacients responedors al canvi postural a decúbit pron, la pràctica d'una maniobra de reclutament alveolar provoca un major augment en l'oxigenació i un descens significatiu en la $PaCO_2$. L'associació entre maniobres de reclutament i DP també ha estat analitzada per Pelosi i col.¹²⁸ que troba que l'addició de tres sospirs consecutius per minut, provoca un augment significatiu en la PaO_2/FiO_2 i de forma més important en pron que en supí així com un descens en la $PaCO_2$, destacant que la milloria en l'oxigenació pel DP no es correlaciona amb canvis en els volums pulmonars a final d'expiració. En la maniobra de reclutament amb sospirs el canvi en la PaO_2/FiO_2 si es correlaciona amb un increment dels volums pulmonars, suggerint que els mecanismes de milloria de l'oxigenació difereixen entre les dues tècniques, el DP redistribueix més homogèniament la ventilació més que no pas recluta volums alveolars.

Aquestes troballes van en la línia dels resultats del nostre treball i que explicarien l'efecte additiu de la combinació del DP i el NO inhalat, de forma que si no hi ha un guany evident en les zones reclutades que permetrien que el NO arribi a més zones vasculars no pot haver clara sinèrgia entre ambdues tècniques.

La combinació del canvi postural en DP i la inhalació de NO ha estat també estudiada conjuntament amb l'administració de bismesilat d'almitrina, que potencia l'efecte de la vasoconstricció hipòxica i per tant redreça el flux pulmonar cap a les zones alveolars ben ventilades. Jolliet i col.¹²⁹ van estudiar els efectes de la combinació de les tres tècniques en 12 pacients amb SDRA sever trobant que no hi havia diferències en la resposta (milloria) en l'oxigenació entre el DP i el NOi, a diferència d'altres estudis ja comentats la combinació de DP i NO no produïa una milloria en l'oxigenació comparada únicament amb el canvi postural, tampoc millorava l'administració d'almitrina al pron, en canvi si que la combinació de NOi i almitrina en decúbit pron potenciaven l'efecte en l'oxigenació. Aquesta interacció va ser posteriorment estudiada per Gillart i col.¹³⁰ en 27 pacients amb SDRA, demostrant que l'administració d'almitrina, la inhalació de NO i el canvi postural a DP produïen una milloria significativa en la PaO_2/FiO_2 essent un altre cop més potent l'efecte del DP, a diferència de l'estudi anterior però l'administració de NO o bé d'almitrina en els pacients en pron produïen un efecte additiu que es conservava amb la combinació d'ambdues tècniques al DP.

Aquestes troballes també van en la mateixa línia que les mostrades pel nostre treball i potencien la hipòtesi que donat que el decúbit pron i la inhalació de NO actuen per diferents mecanismes en les relacions ventilació/perfusió la combinació d'ambdues estratègies tindrà un efecte additiu sobre l'oxigenació.

Des d'una altra perspectiva els resultats de Dupont i col. també suporten aquesta hipòtesi, en un estudi on comparen l'efecte de la inhalació de NO amb el canvi postural a DP en pacients amb SDRA, troben de nou que ambdues tècniques milloren l'oxigenació i que és més gran l'increment en la PaO_2/FiO_2 produïda pel DP,

i de forma important van trobar que no hi havia cap correlació entre les respostes de les dues estratègies, fet que explicaria el perquè combinant el pron i el NO el seu efecte és additiu ¹³¹.

Des d'un punt de vista de l'aplicabilitat clínica el fet que els dos tractaments tinguin efecte per mecanismes diferents i no presentin interacció positiva o negativa (l'efecte de cada tractament no es veu afectat per l'aplicació simultània de l'altre) possibilita que un cop el primer tractament ha estat instaurat el clínic té encara la opció (en funció de la severitat del compromís en l'oxigenació) d'intentar millorar encara més l'intercanvi de gasos amb l'aplicació del segon tractament.

En relació a l'impacte clínic (morbimortalitat) de la combinació del DP i el NO inhalat en els pacients amb SDRA, no hi ha fins aquest moment cap estudi publicat que investigui aquest punt. Per una altra part ja hem precisat que el canvi postural a DP si sembla estar relacionat amb una milloria clínica significativa en la població de pacients amb hipoxèmia més severa ^{68,69}. En relació a la inhalació de NO, existeix evidència actualment que la seva aplicació de forma indiscriminada en la població general de pacients amb SDRA no té efectes beneficiosos, si bé permet millorar els paràmetres d'oxigenació, no millora la supervivència i podria estar relacionada amb un increment en el desenvolupament de fracàs renal agut ^{89,90} de forma que no hauria d'utilitzar-se com a tractament de rutina en aquests pacients, però pot seguir sent un tractament alternatiu en seleccionats pacients (presència d'hipertensió pulmonar significativa) com a mètode transitori per millorar l'oxigenació.

Com a clínics podem apropar-nos a la problemàtica d'aquets pacients només a través dels tractaments que hagin demostrat una eficàcia en termes de supervivència o bé tenir en compte tractaments que des del punt de vista de variables fisiològiques (en aquest cas milloria en l'oxigenació) poden aportar benefici als nostres pacients. És en aquesta perspectiva que en seleccionats pacients amb hipoxèmia severa refractària al tractament convencional la

combinació de canvi postural a DP i NO inhalat pot ser eficaç en funció d'una sèrie de factors que el clínic deu avaluar: severitat de la hipoxèmia, grau d'hipertensió pulmonar, possibilitat de reclutament amb el DP, etiologia del SDRA i sobretot en funció al grau de resposta individual al tractament.

Limitacions de l'estudi.

Tant el nombre de pacients estudiats com el disseny de l'estudi (efectes a curt termini de la combinació d'ambdós tractaments) no permeten treure conclusions sobre l'efecte del NO i el decúbit pron en l'evolució dels pacients amb SDRA. Tampoc permet analitzar si aquesta resposta podria ser diferent (additiva o sinèrgica) en funció de l'etiologia del SDRA (pulmonar vs extrapulmonar).

Com hem explicat anteriorment, amb els resultats que han sortit posteriorment a la publicació del treball, podem afirmar que el decúbit pron és un tractament adjuvant útil en el tractament dels pacients amb SDRA amb hipoxèmia severa mentre que la utilització de NOi no es pot justificar de forma generalitzada en els pacients amb SDRA donat la manca d'impacte sobre la mortalitat, el cost de l'administració i la possibilitat d'efectes secundaris (fracàs renal).

5B. Efectes de la insuflació de gas traqueal espiratòria en pacients amb traumatisme cranioencefàlic greu i lesió pulmonar aguda.

Els principals resultats d'aquest estudi mostren que l'aplicació de la IGT en pacients amb LPA/SDRA i traumatisme cranioencefàlic greu és possible, tot permetent ventilar aquesta població amb una estratègia protectora més estricta, amb un volum corrent més baix i amb pressions inspiratòries més baixes i de forma molt important mantenint un valor de PaCO₂ constant i en el límit baix de la normocàpnia. També ens mostra aquest estudi que l'aplicació de IGT no té efectes adversos a curt termini ni en l'intercanvi de gasos ni en la hemodinàmica i molt important tampoc provoca cap alteració significativa a nivell dels paràmetres cerebrals.

Fins al moment actual no hi ha evidència robusta sobre la millor estratègia ventilatòria dels pacients amb dany cerebral agut i tampoc específicament dels pacients amb TCE greu. Així les recomanacions que fan les guies d'actuació en aquest sentit són basades sols en opinions d'experts i parlen només d'evitar episodis d'hipoxèmia tot fixant un límit de PaO₂ 60 mmHg i una SpO₂ > 90% ¹³². En relació a la ventilació d'aquests pacients sols indica que la hiperventilació agressiva (PaCO₂ < 25 mmHg) deu evitar-se donat que s'associa a isquèmia cerebral ¹³³. Tampoc són massa més concloents les darreres revisions sobre el maneig dels pacients amb TCE greu, aconsellant ajustar els paràmetres ventilatoris per mantenir una adequada oxigenació i ventilació, definits arbitràriament com a un valor de PaO₂ > 80 mmHg o una SpO₂ > 95% així com un valor de PaCO₂ entre 35 i 40 mHg ¹³⁴.

Sembla clar però que independentment del límit establert, es deu evitar la hipoxèmia, donat que exerceix un doble efecte, disminuint el transport d'oxigen cerebral i provocant vasodilatació que condicionarà un augment de la PIC i una disminució de la PPC.

Molta més controvèrsia existeix encara en el valor de PaCO₂ ideal per aquests pacients i sobretot en el cas de coexistir dany cerebral i LPA/SDRA quin és el nivell d'hipercàpnia tolerable que condicionarà la possibilitat de ventilació seguint una estratègia protectora amb volums corrents baixos. Clàssicament la hipoventilació i la conseqüent hipercàpnia associada han estat considerades com a contraindicacions formals en aquests tipus de pacients per l'efecte de vasodilatació arteriolar cerebral associada a l'acidosi del LCR que provocarà un augment del flux sanguini cerebral i un empitjorament de la hipertensió intracranial. Sabem que valors anormals de CO₂ (tant hipercàpnia com hipocàpnia) tenen múltiples implicacions fisiològiques en la circulació cerebral que a la seva vegada tenen importants relacions amb manifestacions clíniques. Estudis experimentals han demostrat una clara relació entre el valor de la PaCO₂ i el flux sanguini cerebral, així una reducció de la PaCO₂ fins 20-25 mmHg disminueix el FSC en un 40-50% mentre que l'increment de la PaCO₂ fins a 80 mmHg produeix un augment en el FSC entre un 100-200% , en ambdós extrems de PaCO₂ la resposta de la circulació cerebral està exhausta, destacant que la hipercàpnia redueix la resposta compensadora de regulació cerebral que desapareix amb PaCO₂ > 80 mmHg. Sabem que és el nivell d'acidosi més que el valor concret de PaCO₂ el directament relacionat amb aquestes alteracions, la presència d'hipercàpnia en el context clínic dels pacients amb LPA/SDRA i dany cerebral pot provocar un efecte massa intracranial (per augment del volum sanguini cerebral) amb importants augments de la PIC que poden comprometre la perfusió cerebral i ser causa inclús de fenòmens d'herniació cerebral. En l'altre extrem, la hiperventilació i la hipocàpnia associada provoca disminució del FSC, per tant del VSC i finalment del valor de la PIC (teòric efecte beneficiós) però amb un risc de provocar una baixada en el FSC suficientment important per aparèixer isquèmia cerebral.

Muizelaar i col ¹³⁵ van demostrar en un estudi randomitzat que una hiperventilació profilàctica i agressiva (PaCO₂ < 25 mmHg) i perllongada empitjorava el pronòstic dels pacients amb TCE greu.

En una excel·lent revisió sobre l'efecte de la hipocàpnia en pacients amb dany cerebral Curley i col. conclouen que la hipocàpnia provoca clarament més dany que benefici en els pacients amb dany cerebral i deu restringir-se estrictament al maneig de situacions d'hipertensió intracranial amb risc d'herniació i com a mesura temporal en espera de tractaments més definitius (ex. evacuació quirúrgica d'hematomes) ¹³⁶.

És ben sabut que l'aplicació d'una estratègia ventilatòria protectora, limitant el volum corrent ($V_T \leq 6 \text{ ml/Kg}$) i la pressió alveolar $\leq 30 \text{ cmH}_2\text{O}$ redueix la mortalitat i els dies de ventilació mecànica dels pacients amb SDRA ¹⁵, mentre que els pacients amb dany cerebral s'han ventilat tradicionalment amb volums corrents i pressions de via aèria més altes a fi d'assegurar la normocàpnia, per tant ventilats amb estratègies afavoridores del desenvolupament de VILI.

En el nostre treball, vàrem aplicar IGT als nostres pacients amb TCE greu i LPA/SDRA amb la intenció de disminuir les forces actuant en els pulmons i per tant convertint una manera tradicional de ventilar en una estratègia protectora.

Efectes fisiològics de la IGT.

Aquest treball ha estat el primer reportat en la literatura i fins ara l'únic que amb un disseny clínic experimental ha demostrat la possible eficàcia de la insuflació de gas traqueal en l'eliminació de CO_2 en pacients amb TCE greu i LPA/SDRA. Amb el nostre protocol es va aconseguir una reducció del volum corrent fins a valors més compatibles amb una estratègia protectora (7.1 ml/Kg) mentre que la PaCO_2 es va mantenir constant. L'aplicació d'IGT en aquests pacients és una tècnica efectiva per eliminar CO_2 de forma significativa.

Fins a l'actualitat sols 2 treballs publicats sobre casos clínics anecdòtics han mostrat la possible eficàcia d'aquesta tècnica en pacients amb TCE ^{137,138} on es reporten un total de 4 pacients amb TCE i SDRA de diferents etiologies que desenvolupen

hipertensió endocraniana i hipercàpnia secundària al SDRA pel que s'instaura tractament amb IGT a flux continu tot aconseguint una disminució en la PaCO₂.

L'efecte de la IGT sobre l'eliminació de CO₂ és multifactorial, per una part la insuflació de gas traqueal disminueix la CO₂ per l'acció de dilució del CO₂ emmagatzemat en l'espai mort anatòmic proximal a la punta del catèter (que és a efectes pràctics espai mort instrumental) i conseqüentment menor quantitat de CO₂ és transportat de nou als alvèols durant la següent inspiració. Un altre mecanisme postulat és la generació a través del jet de gas projectat distalment al catèter d'una turbulència de gas que augmenta la barreja de gas en zones llunyanes al catèter i per tant contribueix a l'eliminació de CO₂ ^{93,100}. És ben conegut que l'eficàcia de la IGT dependrà en gran part del V_D/V_T basal de forma que en situacions amb alt V_D/V_T petits descensos en el mateix condicionaran grans variacions en la CO₂ i per tant serà més eficaç en situacions d'hipercàpnia ¹³⁹. No obstant això la IGT aplicada en els nostres pacients normocàpnics es va mostrar eficaç, probablement per la poca quantitat d'espai mort alveolar i la presència d'un més important component d'espai mort anatòmic (instrumental).

Els nostres resultats estan en concordança amb els mostrats per Nakos i col ¹⁰³ que demostren que la IGT aconsegueix una reducció significativa del volum corrent i de les pressions de via aèria mentre es manté el nivell de PaCO₂ constant i això és possible inclús en els pacients amb PaCO₂ normals.

Per una altra part l'aplicació de la IGT presenta un clar efecte sobre les pressions alveolars (mecanisme de sobrepressurització) i el conseqüent risc de desenvolupament d'hiperinsuflació dinàmica¹⁰⁰. L'aparició d'aquest atrapament que condioni la generació d'autoPEEP es deu a diversos factors: 1) la presència d'un catèter dins del TOT provoca una disminució de l'àrea de la tràquea que comprometrà el flux inspiratori i incrementarà la resistència espiratòria; 2) per una altra part el flux de la IGT provoca una pressió contrària a l'obertura de la via aèria tot dificultant el flux espiratori i així augmentant també la resistència ¹⁰⁵. Probablement els 2 factors van ser els responsables en el nostre estudi de

l'increment en nivell de PEEP total detectat en els nostres pacients durant l'administració de IGT. En el nostre estudi l'efecte de l'auto PEEP generada (3.2 cm H₂O) no va condicionar cap increment en la pressió alveolar, pel que els nostres pacients van ser ventilats amb pressions inspiratòries menors durant la IGT i amb nivells més alts de PEEP total que van resultar en una milloria de l'oxigenació. Tot això va permetre ventilar aquesta població de pacients amb una estratègia més protectora tot provocant menys tensió pulmonar i una reducció en el dereclutament pulmonar.

Aquest efecte sobre l'oxigenació de la IGT es confirma en un estudi de Mentzelopoulos i col. ¹⁴⁰ on analitza els efectes combinats de la ventilació d'alta freqüència oscil·latòria (VAFO) i la IGT en pacients amb SDRA tot mostrant que la IGT augmenta la pressió a nivell de la carina tot generant un efecte PEEP que promou l'expansió pulmonar i que és en part el causant de la milloria en l'oxigenació observada amb la IGT. El mateix autor ¹⁴¹ en un estudi posterior en pacients amb SDRA i amb IGT combinada amb VAFO observa de nou un efecte de generació d'auto PEEP amb un augment del volum pulmonar induït per la IGT que es correspon amb una milloria en la PaO₂/FiO₂. Aquest augment en la PEEP total provoca un increment en la pressió alveolar i en el volum pulmonar i per tant podria ser el reclutament pulmonar el principal causant de la milloria en l'oxigenació. En un darrer estudi del mateix grup es confirmen aquests efectes de la IGT en l'oxigenació (milloria en la PaO₂/FiO₂ i disminució en el curtcircuit pulmonar) tot demostrant en un anàlisi per tomografia computeritzada pulmonar que aquesta milloria (a través de l'efecte de la PEEP generada) es correlaciona amb un major volum pulmonar total i una reducció en la quantitat de volum no airejat, sobretot en les zones dependents, i de forma molt important no detecten que la IGT provoqui hiperinsuflació en cap regió pulmonar ¹⁴².

En el nostre treball varem utilitzar IGT en forma fàstica (60% del final de cada cicle espiratori) donat que és igualment efectiva en l'eliminació de CO₂ que la forma contínua ⁹⁶, amb l'avantatge que la IGT_{esp} administrada en modalitat de volum

control i donat que el flux de gas s'atura al final d'expiració ens evita el subministrament d'un volum corrent addicional, mentre que en la forma contínua necessitaríem una reducció en el V_T proporcional a la quantitat de gas administrada per la IGT durant el temps d'inspiració. Concretament es va escollir administrar IGT_{esp} al final d'expiració basant-nos en treballs previs ^{97,98} que mostren que la darrera part del cicle espiratori és la part més important per augmentar l'eficàcia de la IGT en termes de disminució en la $PaCO_2$. Finalment, varem escollir administrar la IGT a un flux relativament baix (6 L/min) tot col·locant la punta del catèter 2 cm per sobre de la carina a partir de les dades del treball de Nahum i col ⁹⁴, si bé amb fluxos més alts podríem haver millorat l'eficàcia en l'eliminació de CO_2 hauríem augmentat el risc de trauma en la via aèria provocada pel jet de flux.

Efectes de la IGT sobre els paràmetres cerebrals.

No varem observar canvis significatius en cap dels paràmetres cerebrals avaluats: PIC, PPC, saturació venosa jugular, paràmetres de doppler transcranial, ni durant la insuflació ni després d'aturar la IGT, excepte per un molt lleu descens en l'índex de pulsatilitat de l'artèria cerebral mitja dreta i un increment també discret i clínicament sense significança en la velocitat mitja de l'artèria cerebral mitja esquerra, ambdós canvis dels paràmetres de doppler sempre es mouen dins dels valors de la normalitat.

Un dels aspectes més importants d'aquest treball és el fet que varem poder mantenir la normocàpnia dels pacients (inclús en el nivell més baix de l'eucàpnia) gràcies a la monitorització contínua de la $PaCO_2$ arterial, fet que ens va permetre anar reduint progressivament el volum corrent tot mantenint un valor constant de $PaCO_2$. Per tant, mitjançant la IGT en aquesta població de pacients, podem aconseguir una estratègia ventilatòria més protectora i de forma molt important destacar que això es porta a terme amb una total estabilitat en els valors de TAm i PIC i per tant en els valors de PPC.

Com hem comentat abans, segueix havent controvèrsia en la millor manera de ventilar pacients amb dany cerebral i LPA, i concretament si és segura tant una estratègia ventilatòria protectora com l'administració de tractaments adjuvants. Així, dos treballs avaluen l'efecte de les maniobres de reclutament en pacients amb dany cerebral de diferent etiologia. En el primer d'ells Bein i col.¹⁴¹ mostren que les MR en pacients amb TCE produeixen un deteriorament en la hemodinàmica cerebral donat que durant la maniobra es produeix una disminució en la TAM i un increment en la PIC que condicionen un descens significatiu en la PPC així com una descens crític (llindar de la isquèmia) en el valor de la SjO_2 al final de la MR. En la mateixa línia Wolf i col.¹⁴⁴ testen les MR mostrant dues respostes diferenciades en funció al nivell de PIC, així en els pacients amb PIC baixes la MR provoca un augment en la PIC mentre que els pacients amb valors més alts de PIC la MR no condiciona aquest increment en la PIC.

El canvi postural en decúbit pron en pacients amb dany cerebral sembla que podria ser segur (tot i que tots els estudis que han avaluat l'efecte de DP en pacients amb SDRA han exclòs els pacients amb lesions cerebrals). Nekkludov i col. varem avaluar l'efecte del DP en pacients amb dany cerebral agut i valors de PIC normals, mostrant que si bé el canvi postural provoca un petit augment significatiu en la PIC, el valor de PPC no es compromet donat l'augment concomitant en la TAM¹⁴⁵. En un altre estudi Reinprecht i col.¹⁴⁶ estudien l'efecte del DP en pacients amb HSA que desenvolupen SDRA, trobant que el canvi postural condiciona un augment significatiu en la PIC amb un compromís en la PPC. Per tant tractaments adjuvants en pacients amb SDRA com les maniobres de reclutament o el canvi postural a decúbit pron, o bé podrien estar contraindicats o com és en el cas de DP hauria d'individualitzar-se en funció a la resposta tant en l'oxigenació com en els paràmetres cerebrals.

Com també s'ha descrit anteriorment, els pacients amb TCE greu, són normalment ventilats amb nivells baixos de PEEP per tal d'evitar els efectes adversos que l'augment en la pressió intratoràctica pugui provocar sobre els mecanismes

d'autoregulació per pressió a nivell cerebral, no obstant els efectes de la PEEP a nivell cerebral (sobretot si dany cerebral) és encara un aspecte de debat. Sembla que la repercussió de la PEEP sobre la PIC i la PPC serà diferent en relació al nivell de PIC prèvia del pacient ("teoria de la cascada vascular")³², com també variarà en funció de la mecànica pulmonar i la resposta de reclutament vs sobredistensió atribuïda a l'aplicació de PEEP^{34,35}.

En la nostra població de pacients amb TCE la insuflació de gas traqueal va provocar un augment de la PEEP total (per l'efecte de l'auto PEEP) però que no es va acompanyar de cap alteració en els paràmetres cerebrals avaluats. Aquesta excel·lent tolerància a l'increment de la PEEP postulem que pot deure's a diferents raons: 1) l'augment en la PEEP total es pot considerar com a moderat (< 5 cm H₂O); 2) els nostres pacients presenten una mecànica pulmonar compromesa amb valors de compliància total del sistema respiratori baixa (com posteriorment també postula Caricato i col.¹³⁶) de forma que probablement sols una proporció petita de la PEEP es va transmetre tant als vasos intratoràcics com al compartiment intracranial; 3) els nostres pacients estaven tots ventilats en posició supina amb un angle d'inclinació del cap de 30° i amb el cap en completa alineació, combinació que afavoria un correcte drenatge del retorn venós; 4) el valor basal de PIC en els nostres pacients va ser de 19.3 mmHg, un valor superior al de la PEEP total, complint-se la teoria de la "cascada vascular" que postula que la PIC actua com a un regulador de pressió, de forma que seria teòricament necessari que l'augment de la PEEP provocat per la IGT fos superior que el nivell de PIC per comprometre el retorn venós cerebral. Coincidint amb aquesta teoria, en la nostra població de pacients no es va haver d'aturar la IGT en cap pacient per empitjorament de cap dels paràmetres cerebrals.

Podem concloure amb tot l'expressat anteriorment que els pacients amb dany cerebral que desenvolupen LPA/SDRA deuen ventilar-se amb una estratègia (individualitzada) que balancegi els efectes beneficiosos d'una modalitat protectora amb els conceptes de protecció cerebral.

Els nostres resultats suggereixen que l'aplicació de la IGT en els pacients amb TCE greu i LPA/SDRA és segura i permet ventilar aquesta població de pacients seguint una estratègia més protectora. Això probablement podria fer de la IGT un adjuvant eficaç a la ventilació mecànica, no sols per la disminució en la probabilitat de desenvolupar VILI sinó també per la contribució que la resposta inflamatòria del pulmó pot tenir sobre òrgans distals ¹⁴⁷, inclús el cervell, on els precisos mecanismes pels quals la LPA provoca dany neuronal encara no són totalment coneguts. Possiblement la resposta immune desencadenada pel dany pulmonar sigui el mecanisme principal ¹⁴⁸, encara que altres mecanismes com el compromís en l'oxigenació, l'estrès oxidatiu, les alteracions en el flux sanguini cerebral també es postula que puguin jugar un paper ¹⁴⁹.

Limitacions de l'estudi.

Primer, la mida petita de la mostra, malgrat que els resultats són sòlids des del punt de vista d'un estudi fisiològic, no ens permet extrapolar les dades obtingudes a la població general de pacients amb TCE greu i LPA/SDRA. Per una altra part, el període d'intervenció (IGT) és evidentment curt (90-120 min), limitant doncs l'avaluació dels efectes beneficiosos a llarg termini i sense poder analitzar correctament les possibles complicacions associades a la utilització de la IGT: lesions en la mucosa bronquial pel jet de gas insuflat, inadequada humidificació del gas insuflat amb un refredament de les vies respiratòries que podria condicionar retenció de secrecions amb el perill d'obstrucció del catèter o inclús del TOT, interferències amb l'obertura del respirador per part dels pacients, la presència d'un catèter dins del tub intratraqueal pot dificultar maniobres com l'aspiració de secrecions. Podria ser possible escalfar i humidificar el gas insuflat, però les grans pressions que es desenvolupen quan el flux de gas passa a través d'un catèter de diàmetre tant petit podrien ser causants de fugues o sobrepassar el límit de pressió amb perill de trencament.

Finalment i en relació a l'aplicabilitat clínica del nostre treball, cal ressaltar que hem utilitzat un prototip, de fet fins al moment no hi ha aparells comercialitzats disponibles per estendre el seu ús en la pràctica clínica, de forma que segueix essent una tècnica utilitzada per pocs grups i bàsicament en estudis de recerca clínica.

Per una altra part, probablement la major part dels pacients afectes de dany cerebral agut (amb hipertensió intracraniana associada) i LPA / SDRA es poden ventilar seguint una estratègia protectora sense que apareguin efectes perjudicials sobre els paràmetres cerebrals, donat que en molts casos podem aconseguir nivells de PaCO₂ dins de la normalitat. Resta per veure però si en aquells casos on la estratègia protectora condicioni l'aparició inevitable d'hipercàpnia la administració de IGT podria ser útil com a adjuvant ventilatori.

Per tant, pel que fa referència a la eficàcia i seguretat del seu ús de forma rutinària en aquest tipus de pacients, calen estudis on la IGT sigui administrada durant períodes més llargs de temps.

6. CONCLUSIONS.

Les conclusions principals del primer treball:

1. La combinació de la inhalació de NO amb el canvi postural a decúbit pron en pacients amb SDRA provoca una important milloria en els paràmetres d'oxigenació sense efectes hemodinàmics adversos, essent la milloria en l'oxigenació més important amb el DP que amb el NO inhalat.
2. Els canvis en les RVP induïdes per la inhalació de NO es van correlacionar amb els canvis en la PaO_2/FiO_2 sols en la posició de decúbit pron.
3. La combinació d'aquestes dues estratègies adjuvants a la ventilació mecànica pot ser una aproximació útil en pacients amb SDRA i hipoxèmia severa associada refractària al tractament convencional.

El segon treball ens permet concloure:

1. L'aplicació d'insuflació de gas traqueal en forma fàscica (part mitjana-final d'expiració) en pacients amb traumatisme cranioencefàlic greu i lesió pulmonar aguda, permet aconseguir una ventilació mecànica més protectora (volums corrents més baixos i menor pressió inspiratòria) tot mantenint un nivell de $PaCO_2$ constant (en el límit baix de la normocàpnia).
2. L'aplicació durant un període curt de temps de la IGT no provoca cap efecte perjudicial en els paràmetres cerebrals estudiats.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:170-177.
2. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody BA, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury, *N Engl J Med* 2005;353:1685-1693.
3. Phua J, Badia JR, Adhikari NK et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:220-227.
4. Bernard GR. Acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:798-806.
5. Villar J, Blanco J, Añon JM et al. The ALIEN study: Incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med* 2001;37:1932-1941.
6. Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E. Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework. *Crit Care Med* 2010; 38 (suppl):S539-S548.
7. Villar J, Blanco J, Zhang H, Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury and sepsis: two sides of the same coin?. *Minerva Anesthesiol* 2011;77:647-653.
8. Boussarsar M, Thierry G, Jaber S; Roudot-Thoraval F, Lemaire F, Brochard L. Relationship between ventilatory settings and barotrauma in the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2002;28:406-413.
9. Albaladejo GM, Blanch LI. Beyond volutrauma in ARDS: the critical role of lung tissue deformation. *Critical Care* 2011;15:304-3010.
10. Muscedere JG, Mullen BM, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1327-1324.
11. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:347-354.

12. Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Menéndez L, Aguirre A for the ARIES Network. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2006;34:1311-1318.
13. Rainieri VM, Suter PM, Tortorella C et al. Effect Of. Mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 1999;282:54-61.
14. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000;342:1301-1308.
15. Higher versus lower positive-end expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. The National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trial Network. *N Engl J Med* 2004;351:327- 326.
16. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2008;299(6):637-645.
17. Mercat A, Richard JC, Vielle B et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2008;299(6):646-655.
18. Briel M, Meade M. Mercat A et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2010; 303 (9): 865-873.
19. Jaecklin T, Otulakowski G, Kavanagh BP. Do soluble mediators cause ventilator-induced lung injury and multi-organ failure?. *Intensive Care Med* 2010;36: 750-757.
20. Hoesch RE, Lin E, Young M et al. Acute lung injury in critical neurological illness. *Crit Care Med* 2012;40:587-593.

21. Mascia L. Acute lung injury in patients with severe brain injury: a double hit model. *Neurocrit Care* 2009;11:417-426.
22. Robertson CS, Valadka AB, Hannay H et al. Prevention of secondary ischemic insults after severe head injury. *Crit Care Med* 1999;27:2086-2095.
23. Gillian MS, Doortje EC, Butcher I et al. Prognostic value of secondary Insults in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *Journal of Neurotrauma* 2007;24:287-293.
24. Johnston AJ, Steiner LA, Gupta AK, Menon DK. Cerebral oxygen vasoreactivity and cerebral tissue oxygen reactivity *Br J Anesth* 2003;90:774-786.
25. Charbonney AB, Fisher J, Duffin J. The cerebrovascular response to carbon dioxide in humans. *J Physiol* 2011; 12:3039-3048.
26. Brian JE. Carbon dioxide and the cerebral circulation. *Anesthesiology* 1998;88:1365-1386.
27. Stocchetti N, Maas AI, Chierogato A, van der Plas A. Hyperventilation in head injury. A Review. *Chest* 2005;127:1812-1827.
28. Curley G, Laffley JG, Kavanagh BP. Bench-to-bedside review: carbon dioxide. *Critical Care* 2010;14:220-226.
29. Mascia L, Zavala E, Bosma K et al. High tidal volume is associated with the development of acute lung injury after severe brain injury: an international observational study. *Crit Care Med* 2007;35:1815-1820.
30. Rangel-Castilla L, Gasco J, Nauta HJW, Okonkwo DA, Robertson CS. Cerebral pressure autoregulation in traumatic brain injury. *Neurosurg Focus* 2008;25:E7.
31. McGuire G, Crossley D, Richards J, Wong D. Effects of varying levels of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Crit Care Med* 1997;25:1059-1062.
32. Muench E, Bauhuf C, Roth H et al. Effects of positive-end expiratory pressure on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain oxygenation. *Crit Care Med* 2005;33:2367-2372.

33. Mascia L, Grasso S, Fiore T, Bruno F, Maurizio B, Ducati A. Cerebro-pulmonary interactions during the application of low levels of positive end-expiratory pressure. *Intensive Care Med* 2005;31:373-379.
34. Caricato A, Conti G, Della Corte F et al. Effects of PEEP on the intracranial system of patients with head injury and subarachnoid hemorrhage: the role of respiratory system compliance. *J Trauma* 2005;58:571-576.
35. Levitt JE, Matthay MA. Clinical review: early treatment of acute lung injury-paradigm shift toward prevention and treatment prior to respiratory failure. *Critical Care* 2012;16:223-233.
36. Piehl MA, Brown RS. Use of extreme position changes in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 1976;4:13-14.
37. Douglas WW, Rehdre K, Beynen FM, Sessler AD, Marsh HM. Improved oxygenation in patients with acute respiratory failure: the prone position. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:559-566.
38. Langer M, Mascheroni D, Marcolin R, Gattinoni L. The prone position in ARDS patients. A clinical study. *Chest* 1988;94:103-107.
39. 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* 1996;83:1206-1211.
40. Blanch L, Mancebo J, Perez M et al. Short-term effects of prone position in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1997;23:1033-1039.
41. Servillo G, Roupie E, De Robertis E et al. Effects Of. Ventilation in ventral decubitus position on respiratory mechanics in adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1997;23:1219-1224.
42. Mure M, Martling CR, Lindahl SG. Dramatic effect on oxygenation in patients with severe acute lung insufficiency treated in the prone position. *Crit Care Med* 1997;25:1539-1544.

43. Chatte G, Sab JM, Dubois JM, Sirodot M, Gaussorgues Ph, Robert D. Prone position in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:473-478.
44. Gattinoni L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, D'Andrea L, Nascheroni D. Body position changes redistribute lung-computed tomographic density in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1991;74:15-23.
45. Mutoh T, Guest RJ, Lamm WJ, Albert RK. Prone position alters the effect of volume overload on regional pleural pressures and improves hypoxemia in pigs in vivo. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:300-306.
46. Pappert D, Rossaint R, Slama K, Grüning Th, Falke C. Influence of positioning on ventilation-perfusion relationships in severe adult distress syndrome. *Chest* 1994;106:1511-1516.
47. Nyren S, Mure M, Jacobsson H, Larsson S, Lindahl SG. Pulmonary perfusion is more uniform in the prone than in the supine position: scintigraphy in healthy humans. *J Appl Physiol* 1999;86:1135-1141.
48. Mure M, Domino KB, Lindahl SG, Hlastala M, Alteimer W, Glenny RW. Regional ventilation-perfusion distribution is more uniform in the prone position. *J Appl Physiol* 2000;88:1706-1083.
49. Glenny R, Lamm WJ, Albert RK, Robertson HT. Gravity is a minor determinant of pulmonary blood flow distribution. *J Appl Physiol* 1991;71:620-629.
50. Malbouisson LM, Blisch CJ, Puybasset L, Lu Q, Cluzel Ph, Rouby JJ and the 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* 2000;161:2005-2012.
51. Albert RK, Hubmayr RD. The prone position eliminates compression of the lungs by the heart. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 131:1660-1665.
52. Pelosi P, Tubiolo D, Mascheroni D et al. Effects of the prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury. *Am J Respir Care Med* 1998;157:387-393.

53. Galiatsou E, Kostani E, Svarna E et al. Prone position augments recruitment and prevents alveolar overinflation in acute lung injury. *Am J Respir Care Med* 2006;174:187-197.
54. Mentzelopoulos SD, Roussos C, Zakynthios SG. Prone position reduces lung stress and strain in severe acute respiratory distress syndrome. *Eur respir J* 2005;25:534-544.
55. Nakos G, Tsangaris I, Konstanti E. 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 Care Med* 2000;161:360-368.
56. Man Lim.C, Kyung Kim E, Seoung Lee J et al. Comparison of the response to the prone position between pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2001;27:477-485.
57. Papazian L, Paladini MH, Bregeon F et al. Can the tomographic aspect characteristics of patients presenting with acute respiratory distress syndrome predict improvement in oxygenation-related response to the prone position? *Anesthesiology* 2002;97:999-607.
58. Lin Lee D, Chiang HT, Lin SL, Ger LP, Kun MH, Huang YC. Prone-position ventilation induces sustained improvement in oxygenation in patients with acute respiratory distress syndrome who have a large shunt. *Crit Care Med* 2002;30:1446-1452.
59. Mure M, Glenny RW, Domino KB, Hlastala MP. Pulmonary gas exchange improves in the prone position with abdominal distension. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1785-1790.
60. Papazian L, Paladini MH, Bregeon F et al. Is a short trial of prone positioning sufficient to predict the improvement in oxygenation in patients with acute respiratory distress syndrome?. *Intensive Care Med* 2001;27:1044-1049.

61. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 345:568-573.
62. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure. *JAMA* 2004; 292:2379-2387.
63. Voggenreiter G, Aufmkolk M, Stiletto R et al. Prone positioning improves oxygenation in post-traumatic lung injury- A prospective randomized trial. *J Trauma* 2005; 59:333-343.
64. Mancebo J, Fernández R, Blanch LI, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1233-1239.
65. Fernandez R, Trenchs X, Klamburg J et al. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome: a multicenter randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2008; 34:1487-1491.
66. Taccone P, Pesenti A, Latini et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2009; 302:1977-1984.
67. Gattinoni L, Vagginelli F, Carlesso E et al. Decrease in PaCO₂ with prone position in predictive of improved outcome in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2003; 31:2727-2733.
68. Sud S, Fiedrich JO, Taccone P et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2010; 36:585-599.
69. Abroug F, Ouanes-Besbes L, Dachraoui F, Ouanes I, Brochard L. An updated study-level meta-analysis of randomised controlled trials on proning in ARDS and acute lung injury. *Critical Care* 2001, 15: R6.
70. Weinberger B, Heck DE, Laskin DL, Laskin JD. Nitric oxide in the lung: therapeutic and cellular mechanisms of action. *Pharmacology & Therapeutics* 1999; 84:401-411.

71. Griffiths MJ, Evans TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med* 2005;353:2683-2695.
72. Creagh-Brown BC, Griffiths MJ, Evans TW. Bench-t bedside review: inhaled nitric oxide therapy in adults. *Critical Care* 2009;13:212-219.
73. Rossaint R, Falke KJ, López BS, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993;328:339-405.
74. Bigatello LM, Hurford WE, Kacmarek RM, Roberts JD, Zapol WM. Prolonged inhalation of low concentrations of nitric oxide in patients with severe adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1994;80:761-770.
75. Puybasset L, Rouby JJ, Mourgeon E et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory failure: dose-response curves. *Intensive Care Med* 1994;20:319-327.
76. 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* 1995;107:1107-1115.
77. Rossaint R, Slama K, Steudel W. Effects of inhaled nitric oxide on right ventricular function in severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1995;21:197-203.
78. Fierobe L, Brunet F, Dhainaut JF et al. Effect of inhaled nitric oxide on right ventricular function in adult respiratory distress syndrome. *Am J respir Care Med* 1995;151:1414-1419.
79. Kraft P, Fridrich P, Fitzgerald R, Koc D, Steltzer H. Effectiveness of nitric oxide inhalation in septic ARDS. *Chest* 1996;109:486-493.
80. Blanch L, Joseph D, Fernandez R et al. Hemodynamic and gas exchange responses to inhalation of nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome and in hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 1997;23:51-57.

81. Puybasset L, Rouby JJ, Mourgeon E et al. Factors influencing cardiopulmonary effects of inhaled nitric oxide in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:318-328.
82. Manktelow C, Bigatello LM, Hess D, Hurford WE. Physiologic determinants of the response to inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1997;87:297-307.
83. Michael JR, Barton RG, Saffle JR et al. Inhaled nitric oxide versus conventional therapy. Effect on oxygenation in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1372-1380.
84. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. *Critical Care Medicine* 1998;26:15-23.
85. Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenquist O, Fostell C for the European Study Group of Inhaled Nitric Oxide. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. *Intensive Care Med* 1999;25:911-919.
86. Gerlach H, Keh D, Semmerow A et al. Dose-response characteristics during long-term inhalation of nitric oxide in patients with severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1008-1015.
87. Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP et al. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1603-1609.
88. Angus DC, Clermont G, Linde-Zwirble WT et al. Healthcare costs and long-term outcomes after acute respiratory distress syndrome: A phase III trial of inhaled nitric oxide. *Crit Care Med* 2006;34:2883-2890.
89. Adhikari N, Burns K, Friedrich J, Granton J, Cook D, Meade M. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334:779-786.
90. Afshari A, Brok J, Moller A, Wetterslev J. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome and acute lung injury in adults and children: a

- systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anesth Analg* 2011;112:1411-1421.
91. Hess DR, Gillette MA. Tracheal gas insufflation and related techniques to introduce gas flow into the trachea. *Respir Care* 2001; 46:119-129.
 92. Ravenscraft SA. Tracheal gas insufflation: adjunct to conventional mechanical ventilation. *Respir Care* 1996; 41:105-111.
 93. Nahum A. Animal and lung model studies of tracheal gas insufflation. *Respir Care* 2001;46:149-157.
 94. Nahum A, Ravenscraft A, Nakos G et al. Tracheal gas insufflation during pressure-control ventilation. Effect of catheter position, diameter and flow rate. *Am Rev Respir Dis* 1992;148:1411-1418.
 95. Nahum A, Burke WC, Ravenscraft SA et al. Lung mechanics and gas exchange during pressure-control ventilation in dogs. Augmentation of CO₂ elimination by an intratracheal catheter. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:965-973.
 96. Delgado E, Hete B, Hoffman LA, Tasota FJ, Pinsky MR. Effects of continuous, expiratory, reverse, and bi-directional tracheal gas insufflation in conjunction with a flow relief valve on delivered tidal volume, total positive end-expiratory pressure, and carbon dioxide elimination: a bench study. *Respir Care* 2001;46:577-585.
 97. Ravenscraft SA, Shapiro RS, Nahum A et al. Tracheal gas insufflation: catheter effectiveness determined by expiratory flush volume. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1817-1824.
 98. Carter Ch, Adams AB Stone M, Bliss P, Hotchkiss JR, Marini JJ. Tracheal gas insufflation during late exhalation efficiently reduces PaCO₂ in experimental acute lung injury. *Intensive Care Med* 2002;28:504-508.
 99. Hotchkiss JR, Crooke PS, Marini JJ: Theoretical interactions between ventilator settings and proximal deadspace ventilation during tracheal gas insufflation. *Intensive Care Medicine* 1996;22:1112-1119.

100. Blanch LI. Clinical studies of tracheal gas insufflation. *Respir Care* 2001;46:158-166.
101. Miro AM, Hoffman LA, Tasota FJ et al. Auto-positive end-expiratory pressure during tracheal gas insufflation: testing a hypothetical model. *Crit Care Med* 2000;28:3474-3479.
102. Ravenscraft SA, Burke WC, Nahum A et al. Tracheal gas insufflation augments CO₂ clearance during mechanical ventilation. *Am rev Respir Dis* 1993;148:345-351.
103. Nakos G, Zakinthios S, Kotanidou A, Tsagaris H, Roussos C. Tracheal gas insufflation reduces the tidal volume while PaCO₂ is maintained constant. *Intensive Care Med* 1994;20:407-413.
104. Barnett CC, Moore FA, Moore EE et al. Tracheal gas insufflation is a useful adjunct in permissive hypercapnic management of acute respiratory distress syndrome. *Am J Surg* 1996;172:518-522.
105. Ping-Hung K, Heuy-Dong W, Chong-Jen Yu, Shieh-Ching Y, Yih-Loong L, Pan-Chyr Y. Efficacy of tracheal gas insufflation in acute respiratory distress syndrome with permissive hypercapnia. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:612-616.
106. Hoffman LA, Miro AM, Tasota FJ et al. Tracheal gas insufflation. Limits of efficacy in adults with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:387-392.
107. Hoffman LA, Tasota FJ, Delgado E et al. Effect of tracheal gas insufflation during weaning from prolonged mechanical ventilation: A preliminary study. *American Journal of Critical Care* 2003;12:31-40.
108. Kacmarek RM. Complications of tracheal gas insufflation. *Respir Care* 2001;46:167-176.
109. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL et al. Report of the American-European consensus conference on ATDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes

- and clinical trial coordination. The consensus committee. *Intensive Care Medicine* 1994;20:225-232.
110. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition on the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:720-723.
 111. Hess D, Ritz R, Branson RD. Delivery systems for inhaled nitric oxide. *Respir Car Clin N Am* 1997. Sep 3;371-340.
 112. Hernandez E, Jam JR, Ortiz D, Ayala S, Martinez M, Blanch L. Prone position: postural treatment for patients with adult respiratory distress syndrome. The nurse's point of view. *Enfer Intensiva* 1994;92:36-41.
 113. Puybasset L, Rouby JJ. Inhaled nitric oxide in acute respiratory failure. *Yearbook of intensive care and emergency medicine* 1995. In: Vincent JL (ed) Springer, Berlin, Heidelberg New York, pp 331-357.
 114. Manno EM. Transcranial doppler ultrasonography in the neurocritical care unit. *Crit Care Clin* 1997; 13:79-104.
 115. Esan A, Hess DR, Raouf S, George L, Sessler CN. Severe hypoxemic respiratory failure. Part 1-Ventilatory strategies. *Chest* 2010;137:1203-1216.
 116. Fan E, Pieling MR. Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2010;304:2521-2527.
 117. Cortes GA, Marini JJ. Update: adjuncts to mechanical ventilation. *Curr Opin Anesthesiol* 2012;25:156-163.
 118. Raouf S, Goulet K, Esan A, Hess DR, Sessler CN. Severe hypoxemic respiratory failure. Part2-Nonventilatory strategies. *Chest* 2010;137:1437-1448.
 119. Germann P, Pöschl G, Leitner C, et al. Additive effect of nitric oxide inhalation on the oxygenation benefit of the prone position in the adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1998;89:1401-1406.

120. Papazian L, Bregeon F, Gaillat F, et al. Respective and combined effects of prone position and inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:580-585.
121. 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* 2000;28:2707-2712.
122. Joahannigman JA, Davis K, Liller SL. Prone positioning and inhaled nitric oxide:synergistic therapies for acute respiratory distress syndrome. *J Trauma* 2001;50:589-596.
123. Rialp G, Betbese AJ, Perez-Marquez M, Mancebo J. Short-term effects of inhaled nitric oxide and prone position in pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:243-249.
124. Putensen C, Räsänen J, López FA, Downs JB. Continuous positive airway pressure modulates effect of inhaled nitric oxide on the ventilation-perfusion distributions in canine lung injury. *Chest* 1994;106:1563-1569.
125. Pelosi P, Brazzi L, Gattinoni L. Prone position in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 2002;20:1017-1028.
126. Protti A, Chiumello D, Cressoni M et al. Relationship between gas exchange response to prone position and lung recruitability during acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2009;35:1011-1017.
127. Oczenski W, Hörmann C, Keller C et al. Recruitment maneuvers during prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005;33:54-61.
128. Pelosi P, Bottino N, Chiumello D et al. Sigh in supine and prone position during acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:521-527.
129. Jolliet P, Bulpa P, Ritz M, Ricou B, Lopez J, Chevrolet JC. Additive beneficial effects of the prone position, nitric oxide, an almitrine bismesylate on gas

- exchange and oxygen transport in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1997;25:786-794.
130. Gillarts T, Bazin JE, Cosserant B et al. Combined nitric oxide, prone positioning and almitrine infusion improve oxygenation in severe ARDS. *Can J Anesth* 1998;45:402-409.
 131. Dupont H, Mente H, Cheval C, Moine P, Lisiane F, Timsit JF. Short-term effect of inhaled nitric oxide and prone positioning on gas exchange in patients with severe acute respiratory distress syndrome. *Critical Care Medicine* 2000; 28:304-308.
 132. Bratton SL, Chestnut RM, Chajar T et al for the Brain Trauma Foundation. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. I. Blood pressure and oxygenation. *J.neurotrauma* 2007;24:S7-13.
 133. Bratton SL, Chestnut RM, Chajar T et al for the Brain Trauma Foundation. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XIV. Hyperventilation. *J Neurotrauma* 2007;24:S87-90.
 134. Haddad SH, Arabi YM. Critical care management of severe traumatic brain injury in adults. *Journal of Trauma, resuscitation and Emergency Medicine* 2012; 20: 12-26.
 135. Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD et al. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg* 1991;75:731-739.
 136. Curley G, Kavanagh BP, Laffey JG. Hypocapnia and the injured brain: more harm than benefit. *Crit care Med* 2010;38:1348-1359.
 137. Levy B, Bollaert PE, Lionel N, Larcan A. Intracranial hypertension and adult respiratory distress syndrome: usefulness of tracheal gas insufflation. *J. Trauma* 1995; 39:799-801.
 138. Chomel A, Combes JC, Yeguiayan JM, Freysz M. L'insufflation trachéale de gaz permet d'éviter l'hypercapnie chezz le traumatisé cranien grave avec syndrome de détresse respiratoire aiguë. *Can J Anesth* 2001;48:1040-1044.

139. Nahum A, Shapiro RS, Ravenscraft SA, Adams AB, Marini JJ. Efficacy of expiratory tracheal gas insufflation in a canine model of lung injury. *Am J respir Crit Care Med* 1995;152:489-495.
140. Mentzelopoulos SD, Roussos C, Koutsoukou A et al. Acute effects of combined high-frequency oscillation and tracheal gas insufflation in severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2007;35:1500-1508.
141. Mentzelopoulos SD, Malachias S, Kokkoris S, Roussos C, Zakynthinos SG. Comparison of high-frequency oscillation and tracheal gas insufflation versus standard high-frequency oscillation at two levels of tracheal pressure. *Intensive care Med* 2010;36:810-816.
142. Mentzelopoulos SD, Theodoridou M, Malachias S et al. Scanographic comparison of high frequency oscillation with versus without tracheal gas insufflation in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2011;37:990-999.
143. Bein T, Kuhr LP, Bele S, Ploner F, Keyl C, Taeger K. Lung recruitment maneuver in patients with cerebral injury: effects on intracranial pressure and cerebral metabolism. *Intensive Care Med* 2002; 28:554-558.
144. Wolf S, Scürer L, Trost HA, Lumenta CB. The safety of the open lung approach in neurosurgical patients. *Acta Neurochir* 2002; 81:90-101.
145. Nekludov M, Bellander BM, Mure M. Oxygenation and cerebral perfusion pressure improved in the prone position. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50:932-936.
146. Reinprecht A, Greher M, Wolfsberger S, Dietrich W, Illievich UM, Gruber A. Prone position in subarachnoid hemorrhage patients with acute respiratory distress syndrome: effects on cerebral tissue oxygenation and intracranial pressure. *Crit Care Med* 2003;31:1831-1838.
147. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2003;289:2104-2112.

148. Gonzalvo R, Martí-Sistac O, Blanch LI, López-Aguilar. Bench-to-bedside review: brain-lung interaction in the critically ill – a pending issue revisited. *Critical Care* 2007; 11:216-220.
149. Quliez ME, López-Aguilar J, Blanch LI. Organ crosstalk during acute lung injury, acute respiratory distress syndrome, and mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care* 2012; 18;23-28.

M. Martinez
E. Diaz
D. Joseph
A. Villagrà
A. Mas
R. Fernandez
L. Blanch

Improvement in oxygenation by prone position and nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome

Received: 15 June 1998
Final revision received: 13 October 1998
Accepted: 30 October 1998

Supported by grant 95/1390 from Fondo de Investigaciones Sanitarias (Ministerio de Sanidad y Consumo of Spain). Presented in part at the 10th Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine, Paris, 7–10 September 1997

M. Martinez · E. Diaz · D. Joseph ·
A. Villagrà · A. Mas · R. Fernandez ·
L. Blanch (✉)
Intensive Care Service,
Hospital de Sabadell, Parc Tauli s/n,
E-08208 Sabadell, Spain
e-mail: LBlanch@cspt.es
Tel. + 34 (93) 723 39 23
Fax + 34 (93) 723 38 63

Abstract *Objective:* Inhaled nitric oxide (NO) and prone position improve arterial oxygenation in patients with the acute respiratory distress syndrome. This study was undertaken to assess the combined effects of NO and prone position in these patients.

Design: Prospective clinical study.

Setting: General intensive care service in a community teaching hospital.

Patients: 14 mechanically ventilated adult patients with the acute respiratory distress syndrome (mean lung injury score 3.23 ± 0.27).

Measurements and results: We measured hemodynamic and oxygenation parameters in the supine position and 2 h later in the prone position, before and during inhalation of 10 ppm NO. A positive response in oxygenation was defined as a $\geq 20\%$ increment in the arterial oxygen tension/fractional inspired oxygen ratio ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$). In the prone position $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ increased significantly (from 110 ± 55 to 161 ± 89 mmHg, $p < 0.01$) and venous admixture decreased (from 38 ± 12 to $30 \pm 7\%$, $p < 0.01$) compared to the supine position. Ten of the 14 pa-

tients were responders in the prone position. In the supine position, inhalation of NO improved oxygenation to a lesser extent, increasing $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ to 134 ± 64 mmHg ($p < 0.01$) and decreasing venous admixture to $35 \pm 12\%$, ($p < 0.01$). Five of the 14 patients responded to NO inhalation supine and 8 of 14 responded prone ($p = 0.22$). The combination of NO therapy and prone positioning was additive in increasing $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ (197 ± 92 mmHg) and decreasing venous admixture ($27 \pm 8\%$) ($p < 0.01$). This combination also showed a positive oxygenation response on compared to the supine value without NO in 13 of the 14 patients (93%). NO-induced changes in $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ were correlated to changes in pulmonary vascular resistance only in the prone position.

Conclusions: In patients with the acute respiratory distress syndrome, the combination of NO and prone position is a valuable adjunct to mechanical ventilation.

Key words Prone position · Nitric oxide · Acute respiratory distress syndrome · Oxygenation

Introduction

The acute respiratory distress syndrome (ARDS) is characterized by non-cardiogenic pulmonary edema which causes severe ventilation-perfusion heterogeneity

and elevated intrapulmonary shunt. Treating the resultant hypoxia without causing morbidity is one of the most challenging facets of the care of patients with ARDS. For many years, positive end-expiratory pressure (PEEP) has been the only widely accepted treat-

Table 1 Demographic and clinical characteristics of patients (*LIS* lung injury score, *PEEP* positive end-expiratory pressure, *ARDS* acute respiratory distress syndrome, *RR* respiratory rate, *V_E* minute ventilation)

| Patient/age (years) | Diagnosis | LIS | Onset of ARDS (days) | RR (min ⁻¹) | V _E (l/min) | PEEP (cmH ₂ O) | Outcome |
|---------------------|---------------------|--------|----------------------|-------------------------|------------------------|---------------------------|----------|
| 1/71 | Sepsis | 3.00 | 13 | 23 | 9.9 | 7 | Died |
| 2/66 | Sepsis | 3.25 | 11 | 24 | 12.7 | 12 | Survived |
| 3/77 | Bacterial pneumonia | 3.25 | 6 | 25 | 11.0 | 10 | Died |
| 4/23 | Sepsis | 3.50 | 4 | 20 | 14.2 | 12 | Survived |
| 5/82 | Bacterial pneumonia | 3.00 | 4 | 15 | 8.5 | 10 | Survived |
| 6/60 | Bacterial pneumonia | 3.50 | 2 | 25 | 10.0 | 12 | Died |
| 7/24 | Hypothermia | 3.75 | 1 | 25 | 9.1 | 8 | Survived |
| 8/63 | Bacterial pneumonia | 2.75 | 30 | 22 | 12.0 | 2 | Survived |
| 9/19 | Near drowning | 3.25 | 5 | 16 | 7.7 | 8 | Died |
| 10/65 | Bacterial pneumonia | 3.25 | 5 | 19 | 10.8 | 12 | Survived |
| 11/72 | Bacterial pneumonia | 3.25 | 1 | 20 | 10.4 | 12 | Died |
| 12/67 | Vasculitis | 3.50 | 2 | 24 | 10.8 | 12 | Survived |
| 13/72 | Multiple injuries | 3.25 | 2 | 25 | 10.7 | 13 | Survived |
| 14/36 | Bacterial pneumonia | 2.75 | 5 | 25 | 10.8 | 10 | Died |
| Mean | | 3.23 | 6.5 | 22 | 10.6 | 10 | |
| SD | | ± 0.27 | ± 7.3 | ± 3 | ± 1.6 | ± 3 | |

ment to ameliorate hypoxemia in ARDS. It has been demonstrated that nitric oxide (NO) [1–7] and prone position [8–17] may improve oxygenation when they are used separately. NO inhalation improves gas exchange by inducing vasodilation in ventilated areas and diverting blood flow away from shunt areas [18]. Prone position is associated with an improvement in ventilation-perfusion matching caused either by an increase in ventilation of posterior lung regions and/or by redirection of perfusion away from shunt regions [19].

Recently, two studies [20, 21] investigating the combined effects of NO and prone position in ARDS patients have reported conflicting results. Jolliet et al. [20] studied the combined effects of NO, prone position, and almitrine bismesylate and found that NO and prone position used separately have no effect on arterial oxygen tension (PaO₂) or on venous admixture (Q_s/Q_t), whereas the combination of the two increased PaO₂ but did not change Q_s/Q_t. Papazian et al. [21] found comparable improvements in oxygenation with NO and prone position (57 and 64%, respectively), noting the additive effects on oxygenation when the two were combined in ARDS patients.

The objective of the present study was to assess the combined effects of NO and prone position in ARDS patients with a variety of predisposing diseases and to test the hypothesis that in ARDS the response to inhaled NO can be modified by turning the patients to the prone position.

Material and methods

Patients

We prospectively studied 14 consecutive patients, aged between 19 and 77 years (mean ± SD 57 ± 21) who were admitted to the general intensive care service of the Hospital of Sabadell. All of them had ARDS, diagnosed according to the criteria of the expanded definition of the syndrome [22]. Inclusion criteria were a PaO₂ < 200 mmHg for at least 12 h despite PEEP and a fractional inspired oxygen (FiO₂) of 1.0. The lung injury score [23] was 3.23 ± 0.27 (range 2.75–3.75). Patients with previous chronic obstructive pulmonary disease, chest wall abnormalities (flail chest or pneumothorax), evidence of left heart failure, and cranial trauma were excluded. Patients were sedated with intravenous midazolam in combination with morphine. Muscle relaxant agents were allowed for patient care. Demographic data of the patients, PEEP level at the time of the study, previous number of days on mechanical ventilation, and outcome are listed in Table 1. The protocol was approved and conducted according to the principles established in Helsinki and in accordance with the requirements of the Clinical Research Committee of the Hospital of Sabadell. Informed consent was obtained from patients' closest relatives prior to the study.

Materials

Patients were orally intubated with a cuffed endotracheal tube with an internal diameter (i.d.) ranging from 8 to 9 mm and were ventilated in the volume assist/control mode with a constant (square wave) inspiratory flow. Mean FiO₂ was 0.85 (range 0.65–1). The level of PEEP that was previously set was kept constant throughout the study protocol. Patients were ventilated using a Siemens 900 C Servo-Ventilator (Siemens, Sweden) or an Evita 2 or 4 (Draeger, Germany) ventilator. Standard monitoring included heart rate, electrocardiogram, and continuous non-invasive assessment of oxygen saturation by pulse oximetry (HPM1020 A, Palo Alto, Calif., USA). All patients had indwelling radial or femoral artery catheters for blood gas estimation and blood pressure moni-

toring. Eleven of the 14 patients had a 7.5 Fr pulmonary artery thermodilution catheter (93A831H Baxter, Irvine, Calif., USA) in place to measure pulmonary artery pressure, pulmonary capillary wedge pressure, and thermodilution cardiac output (HPM1012 A, Palo Alto, Calif., USA), and to sample mixed venous blood. All pressures were measured by pressure gauge transducers (HPM1006 A, Palo Alto, Calif., USA), which were zeroed and calibrated in reference to atmospheric pressure at the level of the mid-ventral-dorsal thoracic diameter. Cardiac output was determined by the average of three consecutive measurements. The iced indicator was injected at the beginning of the expiratory phase of the respiratory cycle. Immediately after cardiac output measurement, arterial and mixed venous blood samples were simultaneously withdrawn for blood gas determinations (ABL 500, Radiometer Copenhagen, Denmark), and hemoglobin concentration, hemoglobin saturation, and methemoglobin determination (Hemoximeter Osm3, Radiometer Copenhagen, Denmark).

NO administration

NO was continuously administered into the proximal end of the inspiratory limb of the ventilator. NO was supplied from a tank with an NO concentration of 800 ppm in pure nitrogen (Vadinal A, Air Liquide, Spain). The precision flowmeter of the tank was connected to the inspiratory limb via a non-compliant tube (Polyethylene extension tube, i. d. 1.5 mm, Vygon, France). We measured continuously mean NO and nitrogen dioxide concentrations at the level of the main carina using a fast-response chemiluminescent analyzer (NOX4000, Seres, France). For this purpose, we advanced a sterile non-compliant tube (Polyethylene extension tube, i. d. 1.5 mm, Vygon, France) into the trachea 2 cm beyond the tip of the endotracheal tube and continuously aspirated tracheal air at a rate of 150 ml/min. The effect of NO instillation (at a flow rate of 130 ± 20 ml/min and respiratory rate of 22 ± 3 min⁻¹) on FIO₂ and tidal volume is negligible [24].

Prone position

Patients were turned from supine to prone position by a team of five nurses and a physician as previously described [15]. Briefly, in the prone position the entire body was in contact with the bed. Patients were first turned to the lateral decubitus position and then prone. As a part of the turning routine, pressure to the neck and face was alleviated using soft pillows and the eyes were protected. Protective pads were placed at the shoulders, iliac crests, and knees. Shoulders and elbows were placed in physiologic positions and the arms were positioned alongside the body during the study protocol.

Measurements and calculations

We measured arterial and mixed venous blood gases, mean systemic and pulmonary artery pressures, central venous pressure, capillary wedge pressure and cardiac output at each step of the protocol. We calculated the following parameters using standard formulas: PaO₂/FIO₂, Q_s/Q_t and oxygen delivery. Static airway pressure and airflow were measured with the pneumotachographs built into the ventilators. The plateau pressure was measured as the airway opening pressure after a 4-s occlusion at end-inspiration which was taken to represent the elastic recoil pressure of the respiratory system (Pel,rs). Static compliance of the respiratory system was obtained in supine and prone positions by dividing the tidal volume by the difference between Pel,rs and the total PEEP (external PEEP + auto-PEEP).

Protocol

The study protocol consisted of recording the hemodynamic and gas exchange parameters in the supine and prone positions consecutively before NO inhalation and during NO inhalation (NO 10 ppm). Pulmonary secretions were carefully suctioned when the patients were supine and after they were turned to the prone position before all measurements and calculations were performed. In 7 patients (patients 8 to 14 in Table 1), the effect of time was controlled by recording physiologic data 20 min after discontinuing NO in the supine as well as in the prone position. A concentration of 10 ppm was chosen as it has been recommended as the appropriate dose in septic patients with acute respiratory failure [6,25]. A $\geq 20\%$ increment in PaO₂/FIO₂ was considered a positive response to a treatment intervention: change in position without NO inhalation or the effect of NO inhalation in each position.

Duration of prone position before NO inhalation was 2 h. Measurements were sequentially obtained in steady-state conditions after a minimum of 10 min without any variations in hemodynamic, gas exchange, and ventilatory parameters. This usually occurred after 20 min at each step. Patients did not undergo changes in the ventilator settings, extra volume infusions, or changes in doses of vasoactive drugs between comparisons.

Statistical analysis

All values are presented as mean \pm SD. Comparisons of repeated measurements were assessed by using two within-factors repeated measures analysis of variance. Responders versus non-responders were compared by using a contingency table using Fisher's exact test. Associations among variables were analyzed using Pearson's correlation coefficient with two-tailed significance. Significance was taken as $p < 0.05$.

Results

The demographic and clinical parameters of the study population are shown in Table 1. All patients completed the study protocol. Clinically relevant complications were not detected while turning patients from supine to prone position or during the period the patients remained prone. After the study protocol was complete, the decision to return the patient to the supine position was left to the attending physician.

Effects of position

In the supine position without NO inhalation, PaO₂/FIO₂ and Q_s/Q_t were 110 ± 55 mmHg and $38 \pm 12\%$, respectively. Turning patients prone (without NO inhalation) increased PaO₂/FIO₂ to 161 ± 89 mmHg ($p < 0.01$) and decreased Q_s/Q_t to $30 \pm 9\%$ ($p < 0.01$) and the hemoglobin oxygen saturation increased from 93 ± 6 to $96 \pm 4\%$ ($p < 0.01$). This was not associated with any changes in arterial carbon dioxide tension (PaCO₂), mean systemic arterial and pulmonary pressures, central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure, cardiac output, oxygen delivery, and

Table 2 Comparison of physiologic measurements in supine and prone positions before NO inhalation (NO off) and during NO inhalation (NO 10 ppm). Values are mean \pm SD (*MAP* mean arterial pressure, *CVP* central venous pressure, *mPAP* mean pulmonary

artery pressure, *PCWP* pulmonary capillary wedge pressure, *PVR* pulmonary vascular resistance, *HR* heart rate, *CO* cardiac output, *DO₂* oxygen delivery, *SaO₂* hemoglobin oxygen saturation, *Q_s/Q_t* intrapulmonary shunt, *Crs* respiratory system compliance)

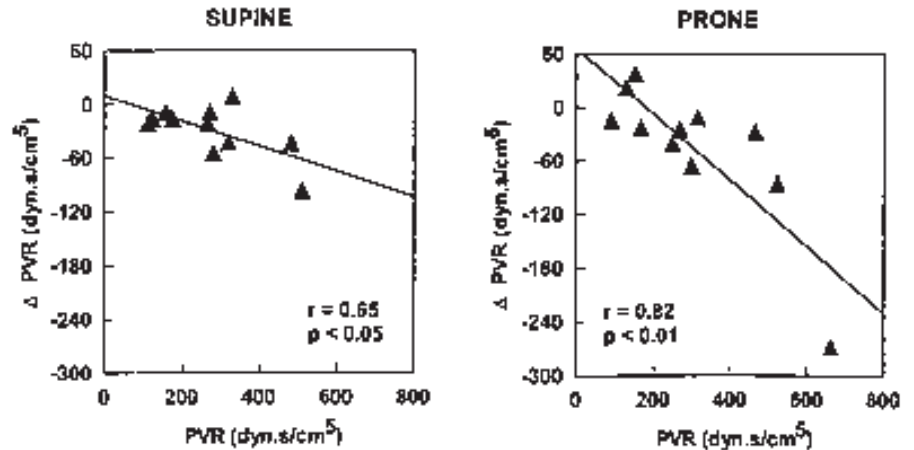
| | Supine | | Prone | |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------|
| | NO off | NO 10 ppm | NO off | NO 10 ppm |
| MAP (mm Hg) | 75 \pm 9 | 75 \pm 10 | 77 \pm 11 | 78 \pm 6 |
| CVP (mm Hg) | 8 \pm 3 | 8 \pm 3 | 9 \pm 3 | 8 \pm 4 |
| MPAP (mm Hg) | 29.1 \pm 6.7 | 27.1 \pm 6.5* | 31 \pm 8 | 27 \pm 6* |
| PCWP (mm Hg) | 11 \pm 4 | 11 \pm 4 | 12 \pm 4 | 11 \pm 3 |
| PVR (dyn.s/cm ⁵) | 275 \pm 127 | 245 \pm 111* | 301 \pm 172 | 255 \pm 118* |
| HR (min ⁻¹) | 96 \pm 21 | 93 \pm 22 | 99 \pm 21 | 96 \pm 19 |
| CO (l/min) | 6.1 \pm 2.8 | 6.0 \pm 2.4 | 5.8 \pm 2.4 | 5.7 \pm 2.0 |
| DO ₂ (ml/min) | 756 \pm 382 | 760 \pm 335 | 768 \pm 377 | 761 \pm 332 |
| PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg) | 110 \pm 55 | 134 \pm 64* | 161 \pm 89** | 197 \pm 92* *** |
| PaCO ₂ (mm Hg) | 50 \pm 8 | 47 \pm 8* | 49 \pm 8 | 47 \pm 9* |
| SaO ₂ (%) | 93 \pm 6 | 95 \pm 5* | 96 \pm 4** | 98 \pm 2* *** |
| Q _s /Q _t (%) | 38 \pm 12 | 35 \pm 12* | 30 \pm 9** | 27 \pm 8* *** |
| Crs (ml/cmH ₂ O) | 28.4 \pm 11.9 | — | 31.9 \pm 13.6 | — |

* $p < 0.01$ compared with NO off in the same position (effect of NO)

*** $p < 0.01$ compared with Supine NO on (combined effects of NO and prone position)

** $p < 0.01$ compared with Supine NO off (effect of prone position)

Fig.1 Effect of inhaling 10 ppm NO on the pulmonary circulation in supine and prone positions. A significant correlation was found between basal pulmonary vascular resistance (*PVR*) and the NO-induced decrease in *PVR* (Δ *PVR*)



static compliance. The effects of position on the measured and calculated physiologic parameters are given in Table 2. A positive prone position response with respect to the supine value was observed in 10 of the 14 patients (71%). Four patients did not respond in the prone position. The incidence of pneumonia was no different between responders and non-responders.

Effects of nitric oxide

Inhalation of 10 ppm NO reduced mean pulmonary artery pressure (PAP) and pulmonary vascular resistance (PVR) in both supine and prone positions (Table 2). A significant correlation between basal mean PAP and an NO-induced decrease in mean PAP was found only in the prone position ($r = 0.75$, $p < 0.01$). Basal PVR and

the NO-induced decrease in PVR correlated in both supine and prone positions, but the relationship was closer in the prone (supine, $r = 0.65$, $p < 0.05$; prone, $r = 0.82$, $p < 0.01$) (Fig. 1). Inhalation of NO increased PaO₂/FIO₂ and oxygen saturation and decreased Q_s/Q_t and PaCO₂ significantly in both positions ($p < 0.01$, Table 2). Basal PVR and the NO-induced increase in PaO₂/FIO₂ were not correlated to the NO-induced decrease in PVR in the supine position (with and without outlying data points) but were correlated in the prone position ($r = 0.73$, $p < 0.01$) (Fig. 2). With NO inhalation in each position, no significant differences were observed in mean systemic arterial pressure, central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure, cardiac output, or oxygen delivery. A positive NO response was observed in 5 of the 14 patients (36%) in the supine position compared with 8 of the 14 patients (57%) in the

Fig. 2 Effect of inhaling 10 ppm NO on the pulmonary circulation and on oxygenation index PaO_2/FIO_2 in supine and prone positions. NO-induced increase in PaO_2/FIO_2 ($\Delta PaO_2/FIO_2$) was correlated to NO-induced decrease in PVR (ΔPVR) only in the prone position ($r = 0.73$, $p < 0.01$)

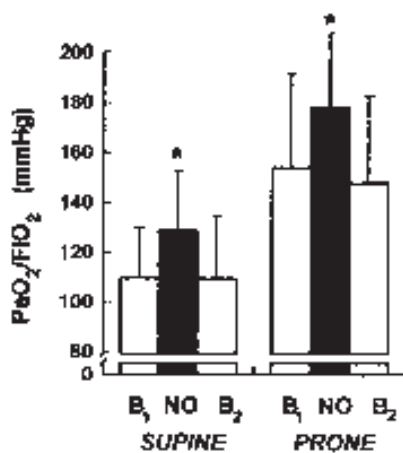
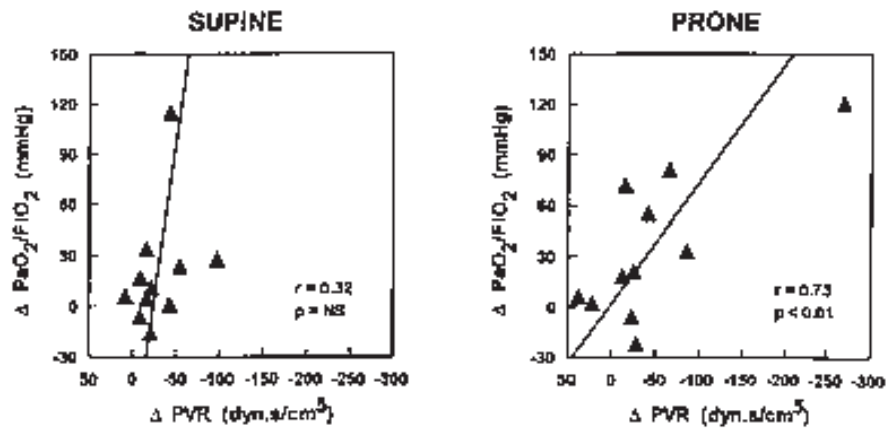


Fig. 3 Average PaO_2/FIO_2 values obtained in 7 patients before and after treatment with 10 ppm NO in supine and prone positions. Baselines before B_1 and after B_2 treatment with NO in both positions were not significantly different. *Significant ($p < 0.01$) change from both baselines

prone position ($p = 0.22$). Five patients did not respond to NO inhalation in either position. The incidence of pneumonia was no different between responders and non-responders. Gas exchange was assessed before and after discontinuation of NO in both supine and prone positions in 7 patients to control for a time effect. As shown in Fig. 3, time exerted no effect on oxygenation and $PaCO_2$ (data not shown). Methemoglobin levels remained below 2% and nitrogen dioxide concentration in the carina did not exceed 2 ppm throughout the study.

Combined effects of position and NO

Simultaneous treatment with prone position and NO was additive in increasing oxygenation and decreasing Q_s/Q_t (Table 2). The combination of prone position and NO increased PaO_2/FIO_2 by 79% and decreased

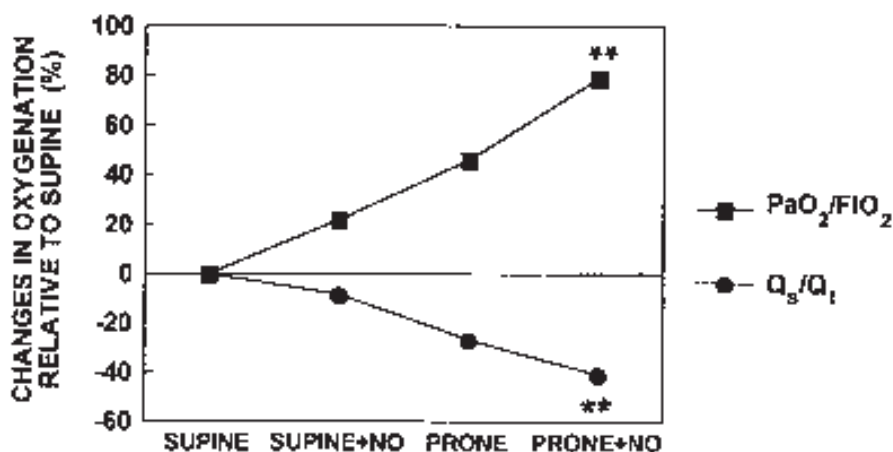
Q_s/Q_t by 41% ($p < 0.001$) (Fig. 4). The combination of prone position and NO inhalation showed a positive response on PaO_2/FIO_2 ($\geq 20\%$ increment) compared to the supine value without NO in 13 of the 14 patients (93%).

Discussion

Our results demonstrate that the combination of NO and prone position in critically ill patients with ARDS improved oxygenation in an additive fashion. This occurred without any deleterious effect on hemodynamics or in respiratory system mechanics either with NO or with prone position. Moreover, three non-responders to NO in the supine position became responders to NO prone. Considering a $\geq 20\%$ increase in PaO_2/FIO_2 as a clinically relevant response, 93% of the patients studied responded to the combination of NO and prone position.

The treatment of ARDS is largely supportive, but in recent years both NO inhalation and prone position have gained acceptance in an attempt to improve oxygenation in critically ill patients. NO is a selective pulmonary vasodilator that dilates pulmonary vasculature in ventilated alveoli, thus diverting blood flow away from consolidated lung areas [18]. Even though inhaled NO decreased pulmonary hypertension in the majority of ARDS patients, the response of PaO_2 to NO inhalation is quite variable [26]. On the other hand, recent studies have also shown that turning critically ill, severely hypoxemic patients from the supine to the prone position is a safe and useful therapeutic intervention to increase oxygenation in approximately two thirds of subjects [10, 11, 13–17]. In a recent investigation, Jolliet et al. [20] studied the effect of the prone position, NO (20 ppm), and almitrine bismesylate in 12 patients with ARDS and pneumonia and found a significant increase in PaO_2 only when almitrine bismesylate was added to prone position and NO. On the contrary, Papazian et al. [21] reported a significant and additive effect of

Fig. 4 Absolute increase in oxygenation PaO_2/FIO_2 and decrease in venous admixture Q_s/Q_t originated by the effect of NO and prone position relative to supine position without NO inhalation. Combined treatment with 10 ppm NO and prone position increased PaO_2/FIO_2 by 79 % and decreased Q_s/Q_t by 41 %. ** Significant ($p < 0.001$) change compared with supine



NO with prone position on both PaO_2/FIO_2 and shunt fraction in 93 % of the patients studied. In the present study and using more restrictive criteria in considering a positive response to NO ($\geq 20\%$ increase in PaO_2/FIO_2), the response to NO and prone position, either alone or in combination, was markedly superior to that obtained by Jolliet et al. [20] and similar to that found by Papazian et al. [21]. We consider the following pathophysiologic reasons to explain our results.

Prone position improves oxygenation by several mechanisms. In animal investigations it has been found that regional lung inflation is more homogeneous in the prone position compared to supine because the pleural pressure gradient decreases in the prone position – that is, in the prone position pleural pressure increases in non-dependent regions and decreases in dependent regions [27]. Also, hydrostatic and anatomic mechanisms may influence the pattern of diaphragmatic movement in supine and prone positions. Froese and Bryan [28] showed a cephalad shift of the diaphragm largely confined to the dependent (dorsal) portions during anesthesia in humans. Neither the application of PEEP nor increasing tidal volume restored ventilation to that area, which could only be accomplished by prone positioning. Our study shows a significant improvement in gas exchange with prone position of the same magnitude reported in recent investigations [10, 11, 13–17]. We found a positive response on oxygenation in 71 % of patients in the prone position without NO compared with a 35 % response to NO inhalation in the supine position. A possible explanation for the difference in response to these two interventions is that prone position improves oxygenation by altering both ventilation and perfusion, whereas NO acts only by a vasodilating mechanism. Although physiologic and clinical rationale supports the use of the prone position in critically ill patients, one third of all reported patients are still non-responders.

Optimization of alveolar recruitment improves NO delivery to target cells and thereby response to inhaled

NO. Putensen et al. [29] demonstrated that in dogs with oleic acid induced lung injury, adequate recruitment of the lung by PEEP of 10 cmH₂O was essential to get an increase in oxygenation with inhaled NO administration, as compared with a control group without PEEP. Also, in adult patients with ARDS, Puybasset et al. [30] reported that the effect of NO on PaO_2 was potentiated by the application of 10 cmH₂O of PEEP and that response occurred only in those patients in whom PEEP induced significant alveolar recruitment. In the majority of our patients, the PEEP level was previously titrated in the supine position according to the static pressure-volume relationships of the respiratory system [31] and PEEP was kept the same in prone position. Available experimental [27, 32] and human data [17] suggest that the rise in oxygenation during prone positioning is not explained by changes in functional residual capacity. Therefore, the effect of the same PEEP in each position likely resulted in a similar effect on gas exchange. Provided that prone position re-aerates previous atelectatic lung regions by a mechanism different than PEEP, prone position should allow NO to reach previously shunted pulmonary vessels without causing overdistension, and some non-responders to NO in the supine position could still benefit from NO inhalation in the prone position with improved oxygenation.

In the supine position in normal lungs, lung perfusion distributes according to gravity. However, the vertical perfusion gradient is less important prone. Wiener et al. [33] found that regional perfusion followed a gravitational gradient before and after lung injury in dogs and was more uniformly distributed prone, with preferential perfusion of the non-dependent regions. Glennly et al. [34] examined blood flow on a much smaller scale than had previously been attempted and found that perfusion in supine animals was strongly correlated with that observed when animals were prone. This observation suggests that gravity has a minor significance in the regional distribution of pulmonary blood flow in

the prone position. These findings were confirmed in humans with ARDS. Pappert et al. [10] assessed the ventilation-perfusion (V/Q) relationships in 12 patients with ARDS using the multiple inert gas elimination technique. Improvement of oxygenation in the prone position was associated with an improvement in V/Q matching which was attributed to shifting of blood away from shunt regions. In ARDS, the greater the baseline PVR, the greater the NO-induced decrease in PVR [25, 26], although this effect is not potentiated by PEEP-induced alveolar recruitment [30]. This finding suggests that PEEP exerts a balanced effect on recruitment and on overdistension. New recruited territories will allow NO to reach new pulmonary vessels, whereas lung overdistension may cause external compression of pulmonary vessels, making them unresponsive to NO. We found that changes in PAP and in PVR induced by NO inhalation were closely correlated with basal PAP and basal PVR in the prone compared to the supine position. Interestingly, NO-induced changes in PVR were correlated with NO-induced changes in PaO₂/FIO₂ only in the prone position. These findings suggest that NO might reach new pulmonary vessels in the prone compared to the supine position.

The number of patients included in the study and the design of this protocol do not allow us to draw conclu-

sions about the effect of the combination of NO and prone position earlier in the course of ARDS or, whether the effect was synergistic rather than additive in patients suffering from ARDS caused by different etiologies (pulmonary vs extrapulmonary) [35]. In fact, the most important difference between the Papazian et al. study [21] and our study (>80% increase in PaO₂/FIO₂ with NO and prone position) and that of Jolliet et al. [20] (38% increase in PaO₂/FIO₂ with NO and prone position) is the cause of ARDS. Further studies are needed to clarify these aspects.

In conclusion, in a population of patients with ARDS of different etiologies, we found that the combination of inhaled NO and prone position resulted in a marked increase in oxygenation without any clinical or hemodynamic adverse effects. Oxygenation improved more frequently with prone position than with NO inhalation, although some non-responders to NO responded to the prone position. The combination of NO and prone position appears to be a very useful therapy to improve oxygenation in patients with ARDS.

Acknowledgements The authors are indebted to Avi Nahum, M.D., Ph.D., and Thomas Van der Kloot, M.D., for helpful comments on the manuscript and acknowledge the nurses of the Intensive Care Service of Hospital of Sabadell for their support.

References

- Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM (1993) Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 328: 399–405
- Bigatello LM, Hurford WE, Kacmarek RM, Roberts JD, Zapol WM (1994) Prolonged inhalation of low concentrations of nitric oxide in patients with severe adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 80: 761–770
- Puybasset L, Rouby JJ, Mourgeon E, Stewart TE, Cluzel P, Arthaud M, Poete P, Bodin L, Korinek AM, Viars P (1994) Inhaled nitric oxide in acute respiratory failure: dose response curves. *Intensive Care Med* 20: 319–327
- Wysocki M, Delclaux C, Roupie E, Langeron O, Liu N, Herman B, Lemaire F, Brochard L (1994) Additive effect on gas exchange of inhaled nitric oxide and intravenous almitrine bismesylate in the adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 20: 254–259
- Puybasset L, Stewart T, Rouby JJ, Cluzel P, Mourgeon E, Belin MF, Arthaud M, Landault C, Viars P (1994) 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
- Gerlach H, Rossaint R, Pappert D, Falke KJ (1993) Time-course and dose-response of nitric oxide inhalation for systemic oxygenation and pulmonary hypertension in patients with adult respiratory distress syndrome. *Eur J Clin Invest* 23: 499–502
- Blanch LI, Joseph D, Fernandez R, Mas A, Martinez M, Valles J, Diaz E, Baigorri F, Artigas A (1997) 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
- Douglas WW, Rehder K, Beynen FM, Sessler AD, Marsh HM (1977) Improved oxygenation in patients with acute respiratory failure: the prone position. *Am Rev Respir Dis* 115: 559–566
- Langer M, Mascheroni D, Marcolin R, Gattinoni L (1988) The prone position in ARDS patients. *Chest* 94: 103–107
- Pappert D, Rossaint R, Slama K, Grünig T, Falke KJ (1994) Influence of positioning on ventilation-perfusion relationships in severe adult respiratory distress syndrome. *Chest* 106: 1511–1516
- Prioleat B, Tempelhoff JM, Cannamela A, Carton MJ, De La Condamine S, Ducreux JC, Driencourt JB (1993) Ventilation assistée en decubitus ventral: évaluation tomodensitométrique de son efficacité dans le traitement des condensations pulmonaires. *Rean Urg* 2: 81–85
- Gattinoni L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, D'Andrea L, Mascheroni D (1991) Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology* 74: 15–23
- Chatte G, Sab JM, Dubois JM, Sirodot M, Gaussorgues P, Robert D (1997) Prone position in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 155: 473–478

14. Vollman KM, Bander JJ (1996) Improved oxygenation utilizing a prone positioner in patients with acute respiratory distress syndrome: *Intensive Care Med* 22: 1105–1111
15. Blanch LI, Mancebo J, Perez M, Martinez M, Mas A, Betbese AJ, Joseph D, Ballus J, Lucangelo U, Bak E (1997) Short-term effects of prone position in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 23: 1033–1039
16. Servillo G, Roupie E, De Robertis E, Rossano F, Brochard L, Lemaire F, Tufano R (1997) Effects of ventilation in ventral decubitus position on respiratory mechanics in adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 23: 1219–1224
17. Pelosi P, Tubiolo D, Mascheroni D, Vicardi P, Crotti S, Valenza F, Gattinoni (1998): Effects of the prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 387–393
18. Zapol WM, Rimar S, Gillis N, Marletta M, Bosken CH (1994) Nitric oxide and the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 1375–1380
19. Lamm WJE, Graham MM, Albert RK (1994) Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 150: 184–193
20. Jolliet P, Bulpa P, Ritz M, Ricou B, Lopez J, Chevrolet JC (1997) 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
21. Papazian L, Bregeon F, Gaillat F, Thirion X, Gannier M, Gregoire R, Saux P, Gouin F, Jammes Y, Auffray JP (1998) 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
22. Bernard G, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, LeGall JR, Morris A, Spragg R and The Consensus Committee (1994) Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Intensive Care Med* 20: 225–232
23. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR (1988): An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 138: 720–723
24. Hess D, Ritz R, Branson RD (1997) Delivery systems for inhaled nitric oxide. *Respir Care Clin North Am* 3: 371–410
25. Puybasset L, Rouby JJ (1995) Inhaled nitric oxide in acute respiratory failure. In: Vincent JL (ed). *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 331–357
26. Bigatello LM, Hurford WE, Hess D (1997) Use of inhaled nitric oxide for ARDS. *Respir Care Clin North Am* 3: 437–458
27. Mutoh T, Guest RJ, Lamm WJE, Albert RK (1992) Prone position alters the effect of volume overload on regional pleural pressures and improves hypoxemia in pigs in vivo. *Am Rev Respir Dis* 146: 300–306
28. Froese AB, Bryan AC (1974) Effects of anesthesia and paralysis on diaphragmatic mechanics in man. *Anesthesiology* 41: 242–255
29. Putensen C, Rasanen J, Lopez FA, Downs JB (1994) Continuous positive airway pressure modulates effect of inhaled nitric oxide on the ventilation-perfusion distributions in canine lung injury. *Chest* 106: 1563–1569
30. Puybasset L, Rouby JJ, Mourgeon E, Cluzel P, Souhil Z, Law-Koune JD, Stewart T, Devilliers C, Lu Q, Roche S, Kalfon P, Vicaud E, Viars P (1995) Factors influencing cardiopulmonary effects of inhaled nitric oxide in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 318–328
31. Fernandez R, Blanch L, Artigas A (1993) Inflation static pressure-volume curves of the total respiratory system determined without any instrumentation other than the mechanical ventilator. *Intensive Care Med* 19: 33–38
32. Albert RK, Leasa D, Sanderson M, Robertson HT, Hlastala MP (1987) The prone position improves arterial oxygenation and reduces shunt in oleic acid-induced acute lung injury. *Am Rev Respir Dis* 135: 628–633
33. Wiener CM, Kirk W, Albert RK (1990) Prone position reverses gravitational distribution of perfusion in dog lungs with oleic acid-induced injury. *J Appl Physiol* 68: 1386–1392
34. Glenny RW, Lamm WJE, Albert RK (1991) Gravity is a minor determinant of pulmonary blood flow distribution. *J Appl Physiol* 71: 620–629
35. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A (1998) Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med* 158: 3–11

M. Martinez
E. Diaz
D. Joseph
A. Villagr a
A. Mas
R. Fernandez
L. Blanch

Erratum to: Improvement in oxygenation by prone position and nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome

© Copyright jointly held by Springer and ESICM 2011

The online version of the original article can be found under
doi:[10.1007/s001340050783](https://doi.org/10.1007/s001340050783).

M. Martinez · E. Diaz · D. Joseph ·
A. Villagr a · A. Mas · R. Fernandez · L. Blanch (✉)
Intensive Care Service, Hospital de Sabadell,
Universitat Autonoma de Barcelona,
Parc Tauli s/n, E-08208 Sabadell, Spain
e-mail: LBlanch@cspt.es
Tel.: +34-93-7233923
Fax: +34-93-7233863

Erratum to: Intensive Care Med (1999) 25:29–36
DOI 10.1007/s001340050783

The authors' address has been corrected to reflect their
affiliation to the Universitat Autonoma de Barcelona.

Melcior Martínez-Pérez
Francesca Bernabé
Rocío Peña
Rafael Fernández
Avi Nahum
Lluís Blanch

Effects of expiratory tracheal gas insufflation in patients with severe head trauma and acute lung injury

Received: 2 March 2004
Accepted: 12 August 2004
Published online: 14 September 2004
© Springer-Verlag 2004

This work was supported by Fondo de Investigaciones Sanitarias (expedient 01/1036), Ministry of Health, and Fundació Parc Taulí.

M. Martínez-Pérez (✉) · F. Bernabé · R. Peña · R. Fernández · L. Blanch
Critical Care Center, Hospital de Sabadell, Corporació Parc Taulí, Institut Universitari Fundació Parc Taulí, 08206 Sabadell, Spain
e-mail: Mmartinez@CSPT.es
Tel.: +34-93-7233923
Fax: +34-93-7233863

A. Nahum
Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Minnesota, Regions Hospital, St. Paul, Minn., USA

Abstract *Objective:* This study analyzed the effect of phasic tracheal gas insufflation at mid- to end-expiration in patients with severe head trauma and acute lung injury (ALI)/acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Design and setting:* A prospective interventional study in a 16-bed intensive care unit. *Patients:* Seven patients with severe head trauma (Glasgow Coma Scale <9) and ALI/ARDS. *Interventions:* Patients were ventilated in assist/control mode with a ventilatory strategy providing adequate oxygenation ($\text{PaO}_2 >70$ mmHg) and normocapnia (PaCO_2 between 35–40 mmHg). Mid to end expiratory tracheal gas insufflation at 8 l/min flow rate was delivered for 90 min while normocapnia was maintained by simultaneous reductions in tidal volume. We measured (hemodynamics, oxygenation, lung mechanics, and cerebral parameters) in basal situation and during and after tracheal insufflation. *Measurements and results:* Tracheal gas insufflation allowed a significant

decrease in tidal volume from 9.1 to 7.2 ml/kg, with associated reduction in driving pressure (plateau pressure minus positive end-expiratory pressure, PEEP) from 18.1 to 13.2 cmH₂O. Total PEEP increased from 9.3 to 12.7 cmH₂O due to the generation of lung hyperinflation. Oxygenation improved slightly during tracheal gas insufflation, and this improvement remained after stopping tracheal insufflation. No changes in hemodynamic or cerebral parameters were observed during the study. *Conclusions:* In patients with severe head trauma and ALI receiving mechanical ventilation, expiratory tracheal gas insufflation allowed the targeted arterial PCO₂ level to be maintained together with a substantial reduction in tidal volume.

Keywords Severe head trauma · Acute lung injury · Tracheal gas insufflation · Ventilator-induced lung injury · Ventilator protective strategy · Cerebral-lung interactions

Introduction

Patients with severe head trauma are at high risk of developing acute lung injury (ALI). ALI is present in 20% of patients with severe traumatic brain injury (Glasgow Coma Scale, GCS, <9), and these ALI patients are three times more likely to survive in a vegetative state or to die [1]. Guidelines for mechanical ventilation in head trauma patients suggest that ventilator settings should be adjusted

to maintain PaCO₂ at the lower range of normocapnia (PaCO₂ between 35–37 mmHg), while PaO₂ should be higher than 70 mmHg to ensure adequate cerebral oxygenation [2, 3]. Hypercapnia attenuates or abolishes brain autoregulation, induces cerebral vasodilatation, and increases intracranial pressure by CO₂-mediated alteration of brain extracellular pH and its effect on cerebral vascular tone [4]. Consequently, permissive hypercapnia is

contraindicated in patients with severe head trauma [5, 6, 7].

Mechanical ventilation can induce and perpetuate acute lung injury by overdistention and cyclic collapse and reopening of alveolar units with each tidal breath [8, 9]. Injurious mechanical ventilation in patients with ALI might promote an increase in cytokine levels in the lung and in the systemic circulation, but this response can be attenuated by a protective ventilatory strategy [10]. In patients diagnosed with acute respiratory distress syndrome (ARDS) Amato et al. [11] and the ARDS network trial [12] demonstrated that a protective ventilatory strategy with low tidal volumes (V_T) and limited airway pressures improved survival. In the former study [11] severity of illness scores and inspiratory driving pressure, i.e., the difference between plateau pressure and total positive end-expiratory pressure (PEEP; the sum of external PEEP and autoPEEP), were predictors of mortality. In the latter [12], relative normocapnia was a characteristic feature both of control and treatment groups.

Tracheal gas insufflation (TGI) is an adjunct to mechanical ventilation that allows ventilation with low V_T while carbon dioxide is satisfactorily cleared. Several studies have shown that TGI can be used either to decrease PaCO_2 in the setting of hypercapnia or to maintain isocapnia while V_T is decreased [13, 14, 15]. Patients with head trauma and ALI/ARDS need aggressive treatment to maintain normal intracranial pressure (ICP). This may necessitate the use of relatively high V_T and minute ventilation with high airway pressures. In this setting TGI can be a useful adjunct to lower V_T while maintaining PaCO_2 constant. However, the usefulness of TGI in head trauma patients has only been evaluated in anecdotal case reports [16, 17].

The objective of this study was to analyze the effect of phasic TGI at mid- to end-expiration in patients with severe head trauma and ALI/ARDS. We hypothesized that in these patients TGI allows a more protective ventilatory strategy at normal values of PaCO_2 without compromising intracranial pressure, cerebral perfusion

pressure, or cerebral circulation. Part of this work has been previously published as an abstract in the 15th Annual Congress of the ESICM in Barcelona, Spain, on 29 September–2 October 2002 [18].

Material and methods

Patients

We prospectively studied seven patients aged between 28 and 81 years (mean 55 ± 17 years) admitted to the Critical Care Center of our University Hospital for severe head trauma, defined as a GCS less than 9. Patient demographic and clinical characteristics are shown in Table 1. The approval of the hospital's ethics and clinical research committees was granted, and written informed consent was obtained from authorized relatives of patients prior to the study. We enrolled mechanically ventilated patients who developed ALI in the acute phase of head trauma, based on the criteria of the American-European Consensus Conference on Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) [19] with a lung injury score (LIS) [20] mean 2.8 ± 0.5 , range from 2 to 3.5. Cerebral monitoring included intracranial pressure, cerebral metabolism, and cerebral blood velocity. Intracranial pressure was performed using the OLM intracranial pressure monitoring kit with a Camino parenchymal pressure-tipped catheter (Integra Neurosciences-Camino, San Diego, Calif., USA) and MPM-1 monitoring system of Neurocare-Group-Camino (Integra Neurosciences, Plainsboro, N.J., USA). Cerebral metabolism was estimated by continuous fiberoptic jugular venous oximetry using a flow-directed thermodilution fiberoptic catheter (Opticath catheter of 5.5 F) placed in the right jugular vein (Oximetrix SO_2 systems, Abbot Critical Care Systems, North Chicago, Ill., USA) and registered with the Oxymetrix3- SO_2/CO_2 computer (Abbot). For the determination of jugular bulb oxygen saturation we calibrated each measurement in vivo by drawing a blood sample from the tip of the catheter. Cerebral blood flow velocity spectrum was monitored by intermittent transcranial Doppler with the TC2-64 Transcranial Doppler System (EME, Überlingen, Germany). Transcranial Doppler measurements were performed in all patients by the same investigator and in the same temporal zone previously marked to avoid under or overestimations of repeated measurements. The mean bilateral middle cerebral artery velocity and pulsatility index were recorded [21].

Table 1 Clinical characteristics of the patients

| Patient no. | Sex | Age (years) | Pulmonary diagnosis | Lung Injury Score | Head trauma diagnosis | Glasgow Coma Scale |
|-------------|-----|-------------|---------------------------------|-------------------|--|--------------------|
| 1 | M | 57 | Aspiration pneumonia | 2.0 | Subdural hematoma | 7 |
| 2 | F | 59 | Neurogenic edema | 3.0 | Traumatic subarachnoid hemorrhage | 8 |
| 3 | M | 62 | Ventilator-associated pneumonia | 3.25 | Traumatic subarachnoid hemorrhage, swelling | 3 |
| 4 | M | 81 | Aspiration pneumonia | 2.5 | Subdural hematoma | 7 |
| 5 | M | 58 | Aspiration pneumonia | 2.75 | Hemorrhagic contusion | 8 |
| 6 | M | 41 | Lung contusion | 3.5 | Traumatic subarachnoid hemorrhage; diffuse axonal injury | 4 |
| 7 | M | 28 | Ventilator-associated pneumonia | 2.75 | Diffuse axonal injury Swelling | 3 |
| Mean | – | 55 | – | 2.8 | – | 5.7 |
| SD | – | 17 | – | 0.5 | – | 2.2 |

Protocol

Patients were orally intubated with a cuffed endotracheal tube with an internal diameter ranging from 8 to 9 mm and were ventilated in control mode with a constant square wave inspiratory flow by using a 900C Servo-ventilator (Siemens, Solna, Sweden). The study was performed 6.7±1.7 days after admission. Patients were deeply sedated with midazolam and morphine. Our neurological guidelines oriented ventilatory strategy included a tidal volume of 8–10 ml/kg of predicted body weight, a plateau pressure of 35 cmH₂O or lower, FIO₂ and PEEP to allow PaO₂ higher than 70 mmHg, and minute ventilation to maintain PaCO₂ values close to the lower range of normocapnia. Standard monitoring included heart rate, electrocardiography, and continuous noninvasive assessment of oxygen saturation by pulse oximetry (HPM1020 A, Palo Alto, Calif., USA). For the strict control of PaCO₂, patients had an indwelling, continuous arterial blood gas sensor, a Paratrend 7 FL multiparameter sensor (Diametrics Medical Incorporated, Roseville, Minn., USA) inserted via the radial artery and connected to the Trendcare satellite monitor (Diametrics Medical, Roseville, Minn., USA). The Paratrend catheter was also connected for continuous blood pressure monitoring using a pressure gauge transducer (HPM1006 A; Palo Alto, Calif., USA). For TGI an open-end catheter with multiple side ports was inserted within the endotracheal tube for intratracheal gas delivery, and was positioned 2 cm above the carina (checked radiographically). Airway pressure and airflow were measured with the devices built into the ventilator and recorded by a Vue-Link module. Plateau pressure was measured as the airway opening pressure after a 4-s occlusion at end-inspiration. Auto PEEP was calculated 2 sec after an end-expiratory occlusion (TGI flow was stopped during auto-PEEP measurement). Total PEEP was defined as external PEEP plus auto PEEP. Static compliance of the respiratory system was obtained by dividing the tidal volume by the difference between plateau pressure and the total PEEP. Hemodynamics, lung mechanics, oxygenation, and cerebral monitoring were obtained in basal situation after a 30-min stabilization period.

TGI with the same FIO₂ as that delivered by the ventilator was applied at 8 l/min in the mid- to end-expiratory phase using a prototype TGI controller (Valley Inspired Products, Burnsville, Minn., USA). The prototype controls TGI flow by monitoring airways flow with a pneumotachometer. TGI flow started at mid-expiration and stopped at the end of the ventilator expiratory time with the onset of inspiration. Immediately after initiation of the TGI period V_T was gradually reduced to maintain isocapnia, and 90 min thereafter we collected data on hemodynamics, lung mechanics, oxygenation, and cerebral parameters. Afterwards TGI was stopped, and V_T increased to the pre-TGI level. During the study the ventilatory frequency was kept constant. Data were again collected after a 90-min stabilization period. Safety criteria for stopping the protocol were a 20% increase in intracranial pressure or a 20% decrease in cerebral perfusion pressure (CPP). There were no complications related to TGI, and it was not necessary to interrupt the protocol in any patient due to clinical deterioration or significant variations in ICP or CPP.

Statistical analysis

All values are presented as mean ±SD. Statistical analysis was performed using a Wilcoxon nonparametric test. Significance was set at $p < 0.05$.

Results

Effect of TGI on hemodynamics and gas exchange

Basic hemodynamic data (heart rate, mean systemic arterial pressure, and central venous pressure) were not different before, during, and after TGI (Table 2). PaO₂/FIO₂ improved from 151±45 mmHg in basal situation to 164±35 mmHg with TGI ($p=0.018$). After stopping TGI PaO₂/FIO₂ remained elevated at 174±34 mmHg ($p=0.027$). It is important to note that isocapnia was strictly maintained throughout the study as a part of the protocol (Table 2), as long as there were no changes in arterial pH.

Effect of TGI on respiratory system mechanics

Despite the reduction in V_T during TGI no changes were observed in peak and plateau pressures or in static compliance of the respiratory system. All patients presented autoPEEP, which increased from 0.3±0.7 cmH₂O in basal situation to 3.7±1.5 cmH₂O during TGI ($p=0.018$) and, consequently, total PEEP significantly increased. Inspiratory driving pressure decreased from 18.1±3.4 to 13.2±2.1 cmH₂O with TGI ($p=0.018$) and returned to 16.7±3.5 cmH₂O after stopping TGI. Individual variations in inspiratory driving pressure are shown in Fig. 1. During TGI V_T was significantly reduced from 9.1±0.8 to 7.2±0.7 ml/kg ($p=0.018$) and returned to the baseline level when TGI was withdrawn. Individual variations in V_T are shown in Fig. 2. Table 3 summarizes respiratory system mechanics before, during, and after TGI.

Effect of TGI on cerebral parameters

Table 4 summarizes the cerebral parameters before, during, and after TGI. No significant changes were observed in the cerebral parameters before, during, or after TGI application except for a slight but statistically significant decrease in the pulsatility index of the right middle cerebral artery and an increase in the mean velocity of the

Table 2 Hemodynamic and gas exchange parameters before, during, and after tracheal gas insufflation

| | Basal | TGI | Post-TGI |
|---|-----------|-----------|-----------|
| Heart rate (beats/min) | 85±18 | 85±19 | 86±19 |
| Mean arterial pressure (mmHg) | 95±8 | 97±11 | 92±10 |
| Central venous pressure (mmHg) | 16±4 | 17±4 | 16±4 |
| Arterial pH | 7.43±0.03 | 7.41±0.03 | 7.42±0.03 |
| PaCO ₂ (mmHg) | 36±1 | 36±2 | 36±2 |
| PaO ₂ /FIO ₂ (mmHg) | 151±45 | 164±35* | 174±34* |

* $p < 0.05$ vs. basal

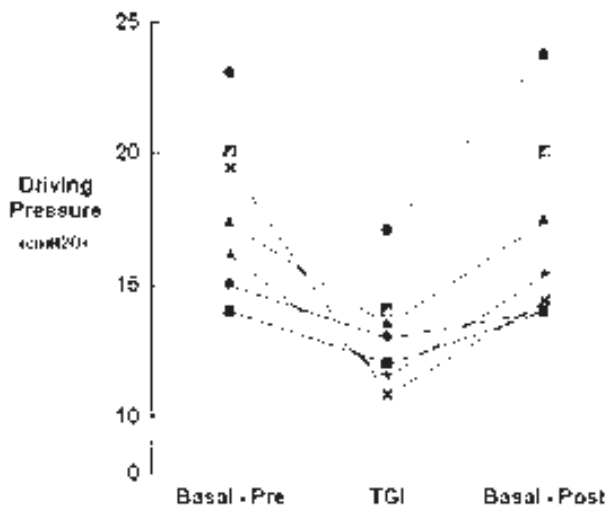


Fig. 1 Individual airway driving pressure values in basal situation, during tracheal gas insufflation, and after tracheal gas insufflation was stopped. All patients showed a decrease in driving pressure during tracheal gas insufflation application that returned to the basal levels in the post-tracheal gas insufflation phase. $*p=0.018$

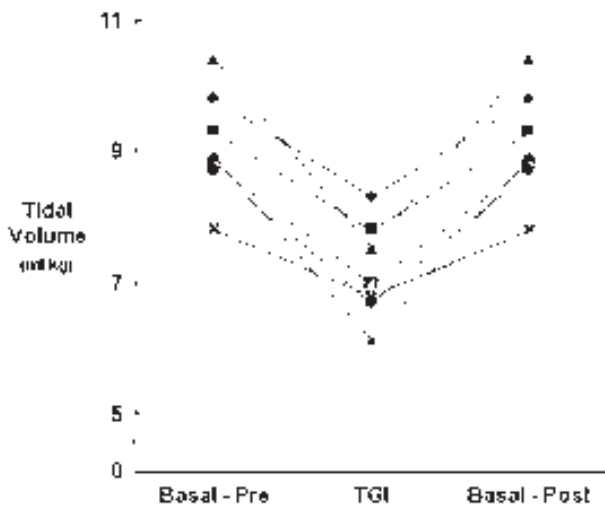


Fig. 2 Individual tidal volume values in ml/kg predicted body weight, before, during, and after the application of tracheal gas insufflation. There is a statistically significant reduction in tidal volume. This change was achieved in every patient. $*p=0.018$

left middle cerebral artery. Changes in ICP in none of the patients were statistically significant ($p=0.49$) and are shown in Fig. 3.

Discussion

The main findings of this study were: (a) Application of TGI in patients with ALI/ARDS and severe head trauma is feasible and allows a more protective ventilatory strategy, with lower V_T and lower inspiratory driving

Table 3 Lung mechanics before, during, and after tracheal gas insufflation

| | Basal | TGI | Post-TGI |
|---|----------|-----------|----------|
| Airway peak pressure (cmH ₂ O) | 41.4±5.8 | 37.5±3.3 | 40.1±5.1 |
| Airway plateau pressure (cmH ₂ O) | 27.4±4.7 | 26.1±2.5 | 26.4±3.7 |
| Airway driving pressure (cmH ₂ O) | 18.1±3.4 | 13.2±2.1* | 16.7±3.5 |
| AutoPEEP (cmH ₂ O) | 0.3±0.7 | 3.7±1.5* | 0.5±0.9 |
| Total PEEP (cmH ₂ O) | 9.3±2.8 | 12.7±3.4* | 9.5±2.6 |
| Respiratory system compliance (ml/cmH ₂ O) | 33.9±7.6 | 35.3±7.1 | 36.8±8.5 |
| Respiratory rate (breaths/min) | 19.7±3.5 | 19.7±3.5 | 19.7±3.5 |
| Tidal volume (ml/kg) | 9.1±0.8 | 7.2±0.7* | 9.1±0.8 |
| Minute ventilation (l) | 11.8±2.9 | 9.2±2.1* | 11.7±3.0 |

* $p \leq 0.05$ vs. basal

pressure, while maintaining PaCO₂ constant. (b) TGI has no short-term deleterious effects on hemodynamics and, more importantly, no deleterious effects on the cerebral parameters.

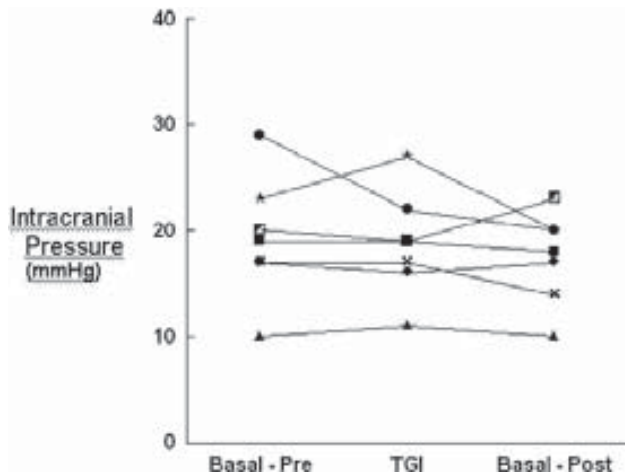
Rationale for using TGI in patients with head trauma

The best strategy of mechanical ventilation in patients with severe head trauma remains controversial. Current guidelines and reviews [2, 3] recommend adjusting the ventilator settings to maintain PaCO₂ close to 35 mmHg and PaO₂ higher than 70 mmHg. Abnormal levels of CO₂ have several complex physiological effects on cerebral circulation, and small changes in PaCO₂ could have several clinical manifestations. In this setting, hypoventilation and associated hypercapnia are formally contraindicated in patients with severe head trauma because of the risk of worsening intracranial hypertension related to the increase in cerebral blood flow induced by cerebral vasodilatation and increased systemic blood pressure [6, 7]. Experimental studies have demonstrated that hypercapnia reduces cerebral autoregulation, which is abolished by a further elevation, i.e., a PaCO₂ higher than 70 mmHg [4]. Despite the fact that respiratory acidosis rather than hypercapnia per se is the cause of these alterations, the acute development of hypoventilation in patients with brain injury can lead to an intracranial mass effect, compromised cerebral perfusion, and even brain herniation. On the other hand, the effects on outcome of long-term hyperventilation are uncertain. Muizelaar et al. [22] demonstrated that prolonged hyperventilation, with PaCO₂ of 25 mmHg, worsened the outcome of head-injured patients. Moreover, hypocapnia may also cause alterations in pulmonary capillary permeability and parenchymal lung injury [4, 23].

Ventilator-induced lung injury is related to traditional approaches to mechanical ventilation that use high V_T and

Table 4 Cerebral parameters before, during, and after tracheal gas insufflation

| | Basal | TGI | Post-TGI |
|---|-----------|-----------|----------|
| Intracranial pressure (mmHg) | 19.3±5.8 | 18.8±5.2 | 17.4±4.3 |
| Cerebral perfusion pressure (mmHg) | 76.3±10.9 | 78.8±10.8 | 74.1±9.5 |
| Jugular venous oxygen saturation (%) | 72±9 | 73±9 | 71±10 |
| Right cerebral middle artery mean velocity (cm/s) | 73±67 | 77±62 | 74±63 |
| Right cerebral middle artery pulsatility index | 1.3±0.5 | 1.1±0.5* | 1.1±0.3 |
| Left cerebral middle artery mean velocity (cm/s) | 63±48 | 77±58* | 73±54 |
| Left cerebral middle artery pulsatility index | 1.3±0.3 | 1.2±0.4 | 1.1±0.3 |

* $p \leq 0.05$ vs. basal**Fig. 3** Individual intracranial pressure values before, during, and after application of tracheal gas insufflation. Two patients showed a slight increase in intracranial pressure during tracheal gas insufflation application, but this was less than 20% of the increase that was previously defined as a reason to stop the study

high alveolar pressures. Clinical trials have demonstrated that the use of low V_T and airway plateau pressure are beneficial in terms of mortality and rate of weaning from mechanical ventilation [11, 12]. In our patients we applied TGI in an attempt to decrease the forces acting on the lungs, i.e., to convert a traditional ventilatory strategy into a protective one.

Physiological effects of TGI

This is the first study reported in the literature with an experimental design demonstrating the efficacy of TGI on CO_2 elimination in patients with head trauma. Tidal volume was reduced while PaCO_2 was maintained constant, showing that TGI is an effective technique to eliminate CO_2 in this setting. Expiratory TGI decreases PaCO_2 by diluting the CO_2 stored in the anatomical dead space proximal to the catheter tip, and, consequently, less CO_2 is reconveyed to the alveoli during the next inspiration. Secondly, a distal effect due to a superimposed jet generated at the catheter tip allows further removal of CO_2 -laden gas from the distal portion of the tracheo-

bronchial tree [24, 25]. TGI is more effective in decreasing PaCO_2 in hypercapnic states due to high dead-space to V_T ratios [26], but TGI efficiency was maintained in our non-hypercapnic patients, who probably had a moderate amount of alveolar dead space and a considerable amount of instrumental/anatomical dead space. These results agree with those observed by Nakos et al. [14], who found that TGI may allow inspiratory tidal volume to be decreased while maintaining PaCO_2 constant even in patients with normal PaCO_2 .

Successful application of TGI is limited by the potential for overpressurization of the airways and production of dynamic hyperinflation [27]. The development of autoPEEP with TGI is basically due to two factors: the reduction in the cross-sectional area of the tracheal tube and the effect of gas flow from the catheter directly toward the airways, both of which increase expiratory flow resistance [28]. It is likely that both factors were responsible for the increase in total PEEP detected in our patients during TGI. In our study an autoPEEP effect ensured that plateau pressure was not affected; consequently, our patients were ventilated with lower driving pressures and higher total PEEP during TGI, resulting in better oxygenation. Accordingly, we achieved a more protective strategy that decreased lung stretching while reducing lung derecruitment [11]. Potential concerns of expiratory TGI at moderate/high flows include bronchial mucosal damage as well as inspissation or retention of secretions, especially if the insufflated gas is not humidified for prolonged periods. The presence of a catheter inside the endotracheal tube may complicate suction of respiratory secretions and sputum removal. It is possible to heat and humidify insufflated gas, but the high pressures that develop when the gas is forced through small-bore catheters may exceed the humidifier's leak or burst pressure [29, 30]. Therefore further investigations on the above safety concerns are warranted for routine use of expiratory TGI for long term periods.

We used phasic mid- to end-expiratory TGI because it is as effective as continuous TGI to improve CO_2 clearance [31]. Expiratory TGI during volume control ventilation prevents the delivery of additional V_T because gas flow stops at the end of expiration, while continuous TGI needs a reduction in V_T proportional to the amount of gas delivered by TGI during inspiration. Additionally, we

used low TGI flow and we placed the catheter tip 2 cm above the carina to minimize the risk of impaired ventilatory efficiency and airway trauma [13, 32].

Effects of TGI on cerebral parameters

We observed no significant changes in ICP, CPP, jugular venous oxyhemoglobin saturation, or transcranial Doppler before, during, or after TGI except for a slight decrease in the pulsatility index of the right middle cerebral artery and an increase in the mean velocity of the left middle cerebral artery, but both were in the physiological range without clinical significance. One of the key aspects of these results is that we maintained normocapnia throughout the study by continuous monitoring of blood gases, allowing a progressive reduction in V_T , thus ensuring a constant value of PaCO_2 . Additionally, the observed stability in mean arterial pressure and ICP during the study ensured the same levels of CPP. Recently Bein et al. [33] tested the effect of lung recruitment maneuvers in patients with head injury and found that cerebral hemodynamics deteriorated with this technique because mean arterial pressure reduction led to impaired ICP and CPP.

Patients with head trauma are usually ventilated with low levels of PEEP to avoid deleterious elevations in intrathoracic pressure, which can impair cerebral venous outflow and intracranial pressure regulation [5]. Nevertheless the effects of PEEP on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure are still under debate [34, 35, 36]. The increase in total PEEP observed with TGI did not alter any cerebral parameters in our patients. PEEP may improve oxygenation and reduce the toxicity of high levels of FIO_2 , but it could be deleterious by increasing intrathoracic pressure, with associated reduction in cardiac output, and thereby bring about a reduction in CPP.

In our patients PEEP was well tolerated for several possible reasons. First, the average increase in total PEEP

was moderate ($<5 \text{ cmH}_2\text{O}$). Second, our patients had decreased compliance of the respiratory system, and presumably a smaller portion of PEEP was transmitted to the intrathoracic blood vessels and to the intracranial compartment in this setting [37]. Third, our patients were in the supine position with a head elevation close to 30° and with the neck completely aligned. Fourth, the basal value of ICP in our patients was 19.3 mmHg, a value higher than total PEEP [35, 36]. The vascular waterfall theory [38] postulates that ICP acts as the effective upstream pressure. Therefore a PEEP-related increase in intrathoracic pressure higher than basal ICP would be needed to impair cerebral venous outflow. In agreement with this theory, it was unnecessary to stop our study due to impairment in any of the cerebral parameters.

Our data suggest that TGI application is safe in patients with severe head trauma and ALI/ARDS, and that it allows them to be ventilated with a more protective ventilatory strategy. However, the small sample size in this study does not allow extrapolation to wide populations of patients with acute brain injury. Conceivably TGI could be a useful adjunct to mechanical ventilation in head trauma patients and may decrease the lung contribution to the inflammatory response that can affect distal organs [39] and even the brain.

Conclusions

In patients with severe head trauma and acute lung injury the application of phasic TGI (at mid- to end-expiration) allows ventilation with lower V_T and driving pressure while maintaining PaCO_2 constant without any deleterious effects on the cerebral parameters.

Acknowledgement The authors thank Peter Bliss for the supply of the TGI prototype and useful discussions.

References

1. Bratton SL, Davis RL (1997) Acute lung injury in isolated traumatic brain injury. *Neurosurgery* 40:707–712
2. Bullock RM, Chesnut RM, Clifton GL, Chajar J, Marrion DW, Narayan RK, Newell DW, Pitts LH, Rosner MJ, Walters BC, Wilberger JE (2000) Management and prognosis of severe traumatic brain injury. I. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 17:449–553
3. Marik PE, Varon J, Trassj T (2002) Management of head trauma. *Chest* 122:699–711
4. Brian JE (1998) Carbon dioxide and the cerebral circulation. *Anesthesiology* 88:1365–1386
5. Mascia L, Andrews PJ (1998) Acute lung injury in head trauma patients. *Intensive Care Med* 24:1115–1116
6. Feihl F, Perret C (1994) Permissive hypercapnia. How permissive should we be? *Am J Respir Crit Care Med* 150:1722–1737
7. Tuxen DV (1994) Permissive hypercapnic ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 150:870–874
8. Dreyfuss D, Saumon G (1998) Ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 157:294–323
9. Gilette M, Hess DH (2001) Ventilator-induced lung injury and the evolution of lung-protective strategies in acute respiratory distress syndrome. *Respir Care* 46:130–148
10. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, Bruno F, Slutsky AS (1999) Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 282:54–61

11. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GPP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Muñoz C, Oliveira R, Takagaky TY, Ribeiro Carvalho CR (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338:347–354
12. Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342:1301–1308
13. Ravenscraft SA, Burke WC, Nahum A, Adams AB, Nakos G, Marcy TW, Marini JJ (1993) Tracheal gas insufflation augments CO₂ clearance during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 148:345–351
14. Nakos G, Zakinthinos S, Kotanidou A, Tsagaris H, Roussos C (1994) Tracheal gas insufflation reduced the tidal volume while PaCO₂ is maintained constant. *Intensive Care Med* 20:407–413
15. Richecoeur J, Lu Q, Vieira SRR, Puybasset L, Kalfon P, Coriat P, Rouby JJ (1999) Expiratory washout versus optimization of mechanical ventilation during permissive hypercapnia in patients with severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 160:77–85
16. Levy B, Bollaert P-E, Nace L, Larcan A (1995) Intracranial hypertension and adult respiratory distress syndrome: usefulness of tracheal gas insufflation. *J Trauma* 39:799–801
17. Chomel A, Combes JC, Yeguiayan JM, Freysz M (2001) L'insufflation trachéale de gas permet d'éviter l'hypercapnie chez le traumatisé crânien grave avec syndrome de détresse respiratoire aiguë. *Can J Anaesth* 48:1040–1044
18. Martínez M, Fernández R, Peña R, Bernabé F, Blanch L (2002) Effects of tracheal gas insufflation in patients with severe head trauma and acute lung injury. *Intensive Care Med* 28 [Suppl 1]: S188
19. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R, and the Consensus Committee (1994) The American-European consensus conference on ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 149:818–824
20. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR (1988) An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 138:720–723. (erratum, 139:1065)
21. Manno EM (1997) Transcranial Doppler ultrasonography in the neurocritical care unit. *Crit Care Clin* 13:79–104
22. Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, Kontos HA, Choi SC, Becker DP, Gruemer H, Young HF (1991) Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg* 75:731–739
23. Laffey JG, Kavanagh BP (2002) Hypocapnia. *N Engl J Med* 347:43–53
24. Nahum A (2001) Animal and lung model studies of tracheal gas insufflation. *Respir Care* 46:149–157
25. Blanch LI (2001) Clinical studies of tracheal gas insufflation. *Respir Care* 46:158–166
26. Nahum A, Shapiro RS, Ravenscraft SA, Adams AB, Marini JJ (1995) Efficacy of expiratory tracheal gas insufflation in a canine model of lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 152:489–495
27. Kalfon R, Rao GS, Gallatr L, Puybasset L, Coriat P, Rouby JJ (1997) Permissive hypercapnia with and without expiratory washout in patients with severe acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 87:6–17
28. Miro AM, Hoffman LA, Tasota FJ, Delgado E, Lutz J, Zullo ThG, Pinsky MR (2000) Auto-positive end-expiratory pressure during tracheal gas insufflation: testing a hypothetical model. *Crit Care Med* 28:3474–3479
29. Blanch L, Van der Kloot T, Youngblood AM, Murias G, Naveira A, Adams AB, Romero PV, Nahum A (2001) Application of tracheal gas insufflation to acute unilateral lung injury in an experimental mode. *Am J Respir Crit Care Med* 164:642–647
30. Kacmarek RM (2001) Complications of tracheal gas insufflation. *Respir Care* 46:167–176
31. Burke WC, Nahum A, Ravenscraft SA, Nakos G, Adams AB, Marcy TW, Marini JJ (1993) Modes of tracheal gas insufflation. *Am Rev Respir Dis* 148:562–568
32. Nahum A, Ravenscraft SA, Nakos G, Burke C, Adams AB, Marcy TW, Marini JJ (1992) Tracheal gas insufflation during pressure-control ventilation. Effect of catheter position, diameter, and flow rates. *Am Rev Respir Dis* 146:1411–1418
33. Bein T, PKuhr L, Bele S, Ploner F, Keyl C, Taeger K (2002) Lung recruitment maneuver in patients with cerebral injury: effects on intracranial pressure and cerebral metabolism. *Intensive Care Med* 28:554–558
34. Shapiro HM, Marshall LF (1978) Intracranial pressure responses to PEEP in head-injured patients. *J Trauma* 18:254–256
35. McGuire G, Crossley D, Richards J, Wong D (1997) Effects of varying levels of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Crit Care Med* 25:1059–1062
36. Huynh T, Messer M, Sing R, Miles W, Jacobs DG, Thomason MH (2002) Positive end-expiratory pressure alters intracranial and cerebral perfusion pressure in severe traumatic brain injury. *J Trauma* 53:488–493
37. Chapin JC, Downs JB, Douglas ME, Murphy EJ, Ruiz BC (1979) Lung expansion, airway pressure transmission, and positive end-expiratory pressure. *Arch Surg* 114:1193–1197
38. Koehler RC, Michael JR (1985) Transmission of intrathoracic pressure to intracranial pressure. *Clin Crit Care* 1:212–214
39. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, De Perrot M, Fischer S, Edwards V, Cutz E, Liu M, Keshavjee S, Martin TR, Marshall JC, Rainieri VM, Slutsky AS (2003) Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 289:2104–2112

Melcior Martínez-Pérez
Francesca Bernabé
Rocío Peña
Rafael Fernández
Avi Nahum
Lluís Blanch

Erratum to: Effects of expiratory tracheal gas insufflation in patients with severe head trauma and acute lung injury

© Copyright jointly held by Springer and ESICM 2011

The online version of the original article can be found under doi:[10.1007/s00134-004-2439-6](https://doi.org/10.1007/s00134-004-2439-6).

M. Martínez-Pérez (✉) · F. Bernabé · R. Peña · R. Fernández · L. Blanch
Critical Care Center, Hospital de Sabadell,
Corporació Parc Taulí, Institut Universitari Fundació Parc Taulí,
Universitat Autònoma de Barcelona, 08206 Sabadell, Spain
e-mail: Mmartinez@CSPT.es
Tel.: +34-93-7233923
Fax: +34-93-7233863

A. Nahum
Department of Pulmonary and Critical Care Medicine,
University of Minnesota, Regions Hospital,
St. Paul, Minn., USA

**Erratum to: Intensive Care Med (2004) 30:2021–2027
DOI 10.1007/s00134-004-2439-6**

The authors' address has been corrected to reflect their affiliation to the Universitat Autònoma de Barcelona.