

TITULO DE LA TESIS: "ESTUDIO EN UN MODELO ANIMAL NEONATAL DE LAS MANIOBRAS DE RECLUTAMIENTO PULMONAR EN RELACION CON LAS ALTERACIONES OXIMETRICAS, HEMODINAMICAS, INFLAMACION Y ESTRES OXIDATIVO"

AGUSTIN MENDIOLA DE LA OSA

TITULO: *ESTUDIO EN UN MODELO ANIMAL NEONATAL DE LAS
MANIOBRAS DE RECLUTAMIENTO PULMONAR EN RELACION
CON LAS ALTERACIONES OXIMETRICAS, HEMODINAMICAS,
INFLAMACION Y ESTRES OXIDATIVO*

AUTOR: *Agustín Mendiola de la Osa*

© Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba. 2014
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

www.uco.es/publicaciones
publicaciones@uco.es

ESTUDIO EN UN MODELO ANIMAL NEONATAL DE LA MANIOBRA DE RECLUTAMIENTO PULMONAR EN RELACION CON LAS ALTERACIONES OXIMETRICAS, DE DINAMICA VENTILATORIA, HEMODINAMICAS, INFLAMACION Y ESTRÉS OXIDATIVO

INDICE

INDICE DE ABREVIATURAS

INDICE DE TABLAS

INDICE DE FIGURAS

A. JUSTIFICACION DEL TRABAJO Y OBJETIVOS

1. Hipótesis de trabajo
2. Objetivo principal
3. Objetivos específicos

B. INTRODUCCION

1. CARACTERÍSTICAS ESPECIALES DEL PULMÓN NEONATAL
2. PULMÓN NEONATAL Y PERDIDA DE VENTILACIÓN ESPONTANEA DURANTE LA INDUCCIÓN ANESTÉSICA
3. CONCEPTOS BÁSICOS SOBRE VENTILACIÓN MECÁNICA.
4. PARÁMETROS DE INTERÉS EN VENTILACIÓN MECÁNICA

a. Consideraciones generales

b. Parámetros que habitualmente se controlan durante la ventilación mecánica.

- i. Frecuencia respiratoria (FR).
- ii. Tiempos inspiratorios (Ti) y espiratorios (Te).
- iii. Presión inspiratoria pulmonar (PIP).
- iv. Presión de distensión continua al final de la espiración (PEEP):
- v. Presión media en vía aérea (Paw)
- vi. Flujo
- vii. Concentración de oxígeno inspirado (FiO₂):

c. Parámetros de especial consideración en VM:

- i. Presión de distensión continua al final de la espiración (PEEP)
 - ii. Compliance dinámica (Cdyn).
 - d. **Ajustes de los parámetros ventilatorios de la asistencia respiratoria invasiva**
- 5. **CLASIFICACIÓN DE LOS MODOS VENTILATORIOS**
 - a. **Ventilación asistida-controlada**
 - b. **Ventilación mecánica controlada por presión**
 - c. **Ventilación mecánica controlada por volumen**
 - d. **Ventilación mecánica con volumen ajustado o controlado**
 - e. **Volumen garantizado**
 - f. **Ventilación mandatoria intermitente sincronizada**
 - g. **Ventilación con presión de soporte**
 - h. **Presión positiva continua en la vía aérea**
 - i. **Estrategias ventilatorias híbridas**
 - i. Presión regulada con control de volumen
 - ii. Volumen asegurado con control de presión
 - iii. Ventilación proporcional asistida
 - iv. Ventilación controlada por volumen minuto o mandataria minuto
 - v. Técnica de insuflación traqueal continua
 - j. **Otros aspectos sobre ventilación mecánica.**
- 6. **LA VENTILACIÓN MECÁNICA EN EL RECIEN NACIDO**
 - a. **Aspectos prácticos de la ventilación mecánica neonatal**
 - b. **Hipercapnia permisiva**
 - c. **Recomendaciones para la VM neonatal en el momento actual**

7. VENTILACION DE ALTA FRECUENCIA
 - a. **tipos generales de Ventilación de alta frecuencia**
 - b. **Mecanismo de transporte de gases en la ventilación de alta frecuencia oscilatoria**
 - c. **Oxigenación**
 - d. **Manejo de pacientes ventilados de alta frecuencia**
 - i. Fracción Inspiratoria de Oxígeno (FiO₂):
 - ii. Presión Media en la Vía Área (Pwa):
 - iii. Frecuencia
 - iv. Amplitud
 - v. Flujo
 - vi. Tiempo inspiratorio
 - e. **Indicaciones de la VAFO**
 - f. **Recomendaciones generales**
 - g. **Practica clínica diaria**
8. REPERCUSIONES PULMONARES TRAS LA CONEXIÓN A VENTILACIÓN MECÁNICA. FORMACIÓN DE ATELECTASIAS.
 - a. **Causas de formación de atelectasias en anestesia general**
 - i. Atelectasias por compresión
 - ii. Atelectasias por absorción
 - iii. Atelectasias por pérdida de surfactante
 - b. **Factores que influyen en la formación de atelectasias en anestesia general..**
 - i. Fracción inspirada de oxígeno (FiO₂)
 - ii. Edad
 - iii. Posición quirúrgica y tipo de cirugía

- iv. Volumen corriente o Volumen tidal V_t
 - c. **Detección de atelectasias en anestesia general**
 - i. Radiografía de tórax convencional
 - ii. Tomografía computerizada
- 9. **ESTRATEGIAS DE RECLUTAMIENTO ALVEOLAR**
 - a. **métodos para la realización de maniobras de reclutamiento**
 - i. Utilización de PEEP
 - ii. Reclutamiento con maniobras de capacidad vital.
 - iii. MCV + PEEP
 - b. **Impacto clínico de las atelectasias**
- 10. **ESTRATEGIAS DE PULMÓN ABIERTO**
 - a. **Presiones máximas seguras en las maniobras de reclutamiento.**
 - b. **MR en pacientes con pulmón sano durante la anestesia: prevención y manejo de atelectasias.**
- 11. **REPERCUSIONES DE LA MANIOBRAS DE RECLUTAMIENTO.**
 - a. **Barotrauma**
 - b. **Repercusión de las maniobras de reclutamiento en la oxigenación**
 - c. **Repercusión de las maniobras de reclutamiento en la estabilidad hemodinámica**
- 12. **VALORES OXIMÉTRICOS.**
 - a. **Valores oximétricos directos**
 - b. **Valores oximétricos indirectos**
 - c. **Interpretación de los datos obtenidos de las fórmulas derivadas.**
 - i. Diferencia alveolo-capilar de O_2 ($D(A-a)O_2$).
 - ii. Shunt intrapulmonar.

13. VALORACIÓN HEMODINÁMICA

- a. **Medición de parámetros hemodinámicos**
- b. **Cálculo de parámetros hemodinámicos mediante la modificación de la ecuación de Fick**

14. BIOTRAUMA.

- a. **Estrés oxidativo**
- b. **Inflamación**

15. ESTRÉS OXIDATIVO E INFLAMACION

- a. **Estrés oxidativo y la función inmunológica alterada**

C. MANIOBRAS DE RECLUTAMIENTO EN PEDIATRIA Y MODELOS ANIMALES: EVIDENCIAS EN LA ACTUALIDAD..

1. VARIABLES OXIMETRICAS, DE DINAMICA VENTILATORIA Y HEMODINAMICAS.

2. ESTRÉS OXIDATIVO E INFLAMACION

D. MATERIAL Y METODOS

1. DISEÑO EXPERIMENTAL

- a. **Sujetos**
- b. **Criterios de inclusión y excusión**
 - i. Criterios de inclusión.
 - ii. Criterios de exclusión.

2. TEMPORALIZACIÓN DEL ESTUDIO

3. ESQUEMA DE TRABAJO DE CADA CASO EXPERIMENTAL

- a. **Preparación del experimento**
- b. **Inducción anestésica**
- c. **Canalización de vías**
- d. **Realización de la maniobra de reclutamiento**

4. RECOGIDA DE DATOS GASOMÉTRICOS
5. RECOGIDA DE DATOS DE DINÁMICA VENTILATORIA
6. RECOGIDA DE DATOS HEMODINÁMICOS
7. RECOGIDA DE MUESTRAS MARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO
8. RECOGIDA DE MUESTRAS FACTORES INFLAMATORIOS
9. PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS
 - a. **Medición de parámetros de estrés oxidativo**
 - i. Productos Lipoperóxidos
 - ii. Proteínas Carboniladas
 - iii. Glutation total
 - iv. Actividad de Glutation peroxidasa
 - b. **Medición de parámetros de inflamación**
10. ANALISIS ESTADISTICO

E. RESULTADOS

1. DAÑO PULMONAR MACROSCÓPICO
 - a. **Barotrauma**
2. VALORES GASOMÉTRICOS
 - a. **Presión parcial de O₂ en sangre arterial.**
 - b. **Presión parcial de CO₂ en sangre arterial**
 - c. **pH**
 - d. **Diferencia Alveolo-Capilar de Oxígeno**
 - e. **Comparación intergrupo de la evolución de los parámetros de oxigenación durante las maniobras de apertura pulmonar**
3. VALORES DE DINÁMICA VENTILATORIA
 - a. **Volumen corriente o Volumen tidal**
 - b. **Compliance dinámica**

G. CONCLUSIONES

H. RESUMEN

I. BIBLIOGRAFIA

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

By Pass Cardiopulmonar	BCP
Capacidad Residual Funcional	CRF
Centímetros de Agua	cmH ₂ O
Compliance dinámica	Cdyn
Concentración de oxígeno inspirado	FiO ₂
Consumo de CO ₂	VCO ₂
Consumo de O ₂	VO ₂
Contenido arterial de O ₂	CaO ₂
Contenido venoso de O ₂	CvO ₂
Diferencia alveolo-capilar de O ₂ .	(D(A-a)O ₂)
End-tidal de CO ₂	EtCO ₂
Estrés oxidativo	EO
Exceso de Bases	EB
Factor de necrosis tumoral alfa	FNT α
Flujo-Tiempo	F-T
Frecuencia Cardiaca	FC
Frecuencia Respiratoria	FR
Gasto Cardíaco	GC
Glutation oxidado (oxidized glutathione)	GSSG
Glutation Peroxidasa	GPx
Glutation reducido (reduced glutathione)	GSH
Glutation Total (Total glutathione)	TG
Hemoglobina	Hb
Hospital Rey Juan Carlos	HRJC
Hospital Universitario La Paz	HULP
Hospital Universitario Reina Sofía	HURS
Índice Cardíaco	IC
Interleuquina 1	IL-1
Interleuquina 10	IL-10
Interleuquina 6	IL-6
Interleuquina 8	IL-8
Interleuquina-1 β	IL-1 β
Latidos por minuto	lpm
Lavado broncoalveolar	LBA
Lesión pulmonar aguda	ALI
Maniobra de reclutamiento	MR
Medida de la PCO ₂ alveolar	PACO ₂
Milímetros de Mercurio	mmHg
Moléculas de radicales	HO \cdot
Presión Alveolar de O ₂	PAO ₂
Presión arterial	PA
Presión arterial diastólica	TAD

Presión arterial media	PAM
Presión arterial sistólica	PAS
Presión atmosférica	Pb
Presión continua al final de la espiración	PEEP
Presión inspiratoria pulmonar	PIP
Presión media en la vía aérea	Paw
Presión parcial de CO ₂ en sangre arterial	PaCO ₂
Presión parcial de O ₂ en sangre arterial	PaO ₂
Presión positiva continua en la vía aérea	CPAP
Presión positiva sobre la vía aérea	CPAP
Presión requerida para insuflar los pulmones	PT
Presión venosa central	PVC
Presión-Volumen	P-V
Productos Lipoperoxidos (Lipid peroxidation products)	LPO
Propiedades elásticas	PE
Propiedades resistivas	PR
Proteínas Carboniladas (Protein Carbonyls)	PC
Radical superóxido	O ₂ ·
Recién nacidos	RN
Relación Inspiración : Espiración	Relación I:E
Respiraciones por minuto	rpm
RNS (Reactive Nitrogen Species)	RNS
ROS (Reactive Oxygen Species)	ROS
Saturación de O ₂	SatO ₂
Saturación Venosa Central de O ₂	SvcO ₂
Saturación Venosa Mixta de O ₂	SvO ₂
Síndrome de distrés respiratorio agudo	SDRA
Statistical Package for Social Science Software	PASW
Test de análisis de varianza	ANOVA
Tiempos espiratorios	Te
Tiempos inspiratorios	Ti
Tomografía Computarizada	TC
Trasporte de O ₂	DO ₂
Tubo endotraqueal	TE
Unidades de Cuidados Intensivos	UCI
Unidades Hounsfield	UH
Upper inflection point,	UIP
Ventilación a presión positiva intermitente	IPPV
Ventilación asistida-controlada	A/C
Ventilación con presión de soporte	PSV
Ventilación por alta frecuencia	VAFO
Volumen Garantizado	VG

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla B1. Clasificación de los modos ventilatorios.

Tabla B2. Clasificación de los respiradores de alta frecuencia. Ventilación de Alta Frecuencia de Presión Positiva. Ventilación Jet de Alta Frecuencia. Ventilación Alta Frecuencia Oscilatoria.

Tabla B3. Diferentes estrategias de reclutamiento alveolar .

Tabla E1. Evolución de la PaO₂ arterial en los distintos escalones de la maniobra de reclutamiento

Tabla E2. Evolución de la PaCO₂ arterial en los distintos escalones de las maniobras de reclutamiento.

Tabla E3. Evolución del pH arterial en los distintos escalones de las maniobras de reclutamiento.

Tabla E4. Evolución de la diferencia alveolo-capilar de O₂:D (A-a)O₂ en los distintos escalones de las maniobras de reclutamiento.

Tabla E5. Comparación intergrupo de la evolución de los parámetros de oxigenación y ventilación durante las maniobras de apertura pulmonar.

Tabla E6. Evolución del Vt en los distintos escalones de las maniobras de reclutamiento.

Tabla E7. Evolución de la compliance dinámica (C_{dyn}) en los distintos escalones de las maniobras de reclutamiento.

Tabla E8. Comparación intergrupo de la evolución de los parámetros de dinámica ventilatoria durante las maniobras de apertura pulmonar.

Tabla E9. Correlación entre la oxigenación y los parámetros de dinámica ventilatoria.

Tabla E10. Evolución de la Frecuencia Cardiaca en los distintos escalones de las maniobras de reclutamiento.

Tabla E11. Evolución de la Pensión Arterial Sistólica en los distintos escalones de las maniobras de reclutamiento.

Tabla E12. Evolución del Índice Cardíaco (IC), en los distintos escalones de las maniobras de reclutamiento.

Tabla E13. Evolución del Consumo de Oxígeno (VO₂), en los distintos escalones de las maniobras de reclutamiento.

Tabla E14. Evolución del Transporte de Oxígeno (DO₂) en los distintos escalones de las maniobras de reclutamiento.

Tabla E15. Comparación intergrupo de la evolución de pH, lactato y consumo de oxígeno (VO_2) durante las maniobras de apertura pulmonar.

Tabla E16. Datos basales, medias \pm desviación típica y a las 2h de marcadores de estrés oxidativo: lipoperoxidos (LPO), Proteínas Glicoxiladas (PC), Glutation total (GT), Glutation Reducido (GSSG), Glutation oxidado (GSH), Glutation Peroxidasa (GPx), tras la realización de las maniobras de reclutamiento. Test de "t" de student para comparar variables continuas de datos apareados con distribución normal y test de Wilcoxon para variables con distribución asimétrica.

Tabla E17. Se presentan las medias \pm desviación estándar y medianas \pm rango intercuartil de las citoquinas. Interleuquina 1 β (IL1 β), Interleuquina 6 (IL-6), Interleuquina 8 (IL-8), Interleuquina 10 (IL-10), Factor de Necrosis Tumoral α (TNF α), junto su significación estadística entre las medidas basales y a tras la MR. MR: maniobra de reclutamiento pulmonar.

Tabla E18. Correlaciones entre las variables oximétricas y las interleuquinas tras la Maniobra de Reclutamiento y 2h de conexión a ventilación mecánica con presión positiva al final de la espiración (PEEP) de 4cmH₂O y presión inspiratoria pulmonar (PIP) de 17 cmH₂O, escalón de máxima Compliance dinámica (Cdyn). Interleuquina 1 β (IL-1 β), Interleuquina 6 (IL-6), Interleuquina 8 (IL-8), Interleuquina 10 (IL-10), Factor de necrosis tumoral α (TNF α), Presión arterial de O₂, (PaO₂), Presión arterial de CO₂ (PaCO₂), Diferencia alveolo-capilar de O₂, (DAaO₂), Presión media de vía aérea (Paw), Volumen tidal (Vt).

Tabla E19. Correlaciones entre las variables hemodinámicas e Interleuquinas tras la Maniobra de Reclutamiento con presión positiva al final de la espiración (PEEP) de 4cmH₂O y (presión inspiratoria pulmonar) PIP de 17 cmH₂O (PEEP de apertura pulmonar). Interleuquina 1 β (IL-1 β), Interleuquina 6 (IL-6), Interleuquina 8 (IL-8), Interleuquina 10 (IL-10), Factor de necrosis tumoral α (TNF α), Ácido láctico (Ac Lact), Frecuencia cardiaca (FC), Presión arterial sistólica (PAS), Presión arterial diastólica (PAD), Presión arterial media (PAM), Consumo de O₂. (VO_2)

Tabla E20. Correlaciones entre las variables hemodinámicas e Interleuquinas tras la Maniobra de Reclutamiento con presión positiva al final de la espiración (PEEP) de 4cmH₂O y presión inspiratoria pulmonar (PIP) de 17 cmH₂O (PEEP de apertura pulmonar). Interleuquina 1 β (IL-1 β), Interleuquina 6 (IL-6), Interleuquina 8 (IL-8), Interleuquina 10 (IL-10), Factor de necrosis tumoral α (TNF α), Ácido láctico (Ac Lact), Frecuencia cardiaca (FC), Presión arterial sistólica (PAS), Presión arterial diastólica (PAD), Presión arterial media (PAM), Consumo de O₂. (VO_2)

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura B1. Curva Presión-Volumen en la que representa la zona de protección pulmonar y los puntos de inflexión superior (límite de V_t) e inferior (PEEP).

Figura B2. Detalle de pantalla de la estación de trabajo de anestesia Flow-i de Maquet ® en la que se observan las curvas: a) Presión / Tiempo. b) Flujo / Tiempo. c) Volumen / Tiempo.

Figura B3. Esquema sobre la relación entre presión pulmonar, resistencias y elasticidad pulmonar.

Figura B4. Tipos de ventilación proporcionados por el ventilador.

Figura B5. Pantalla de la estación de trabajo de anestesia donde se muestran los valores numéricos de las variables de dinámica ventilatoria y las curvas de presión, flujo, volumen y capnografía en relación al tiempo.

Figura B6. En 6a se representan la compliance normal y baja en relación a los valores de presión en el eje de abscisas, y volumen en el eje de ordenadas. En 6b se representa el tamaño alveolar en relación con el volumen durante la inspiración y la espiración.

Figura B7. A) Ventilación controlada por volumen. B) Ventilación controlada por presión.

Figura B8. A) Modo de ventilación controlada (CMV) por volumen (VCV). B) CMV por presión (PCV).

Figura B9. A) Ventilación mandatoria intermitente sincronizada (SIMV). B) SIMV con presión de soporte (PSV).

Figura B10. Ventilación con presión de soporte (PSV).

Figura B11. Respiración con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP).

Figura B12. Respiradores de alta frecuencia respiratoria utilizado en unidades de cuidados intensivos neonatales y pediátricos.

Figura B13 Atelectasia por reabsorción o por obstrucción: Consecuencia de una obstrucción total en una vía aérea. Atelectasia por compresión. Atelectasia por contracción.

Figura. B14. Mecanismo de producción de atelectasias.

Figura. B15. Efecto de la PEEP en la prevención de atelectasias. Disminución del área de atelectasias en los pacientes con PEEP.

Figura B16. Reexpansión progresiva de atelectasias según aumenta la presión positiva continua en la vía aérea.

Figura B17. Estrategia de reclutamiento alveolar. Aumento progresivo de la presión positiva al final de la espiración (PEEP) hasta 15 cmH₂O con volumen tidal (V_t) estándar. A partir de 15 cmH₂O de PEEP se incrementa el V_t hasta una presión pico de 40 cmH₂O. Después del reclutamiento se vuelve a V_t estándar y se deja una PEEP de 5 cmH₂O.

Figura B18. Esquema representativo del mecanismo de acción de la ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO).

Figura B19. Tomografía computarizada de los pulmones antes y después de la inducción anestésica.

Figura B20. Complicaciones de la maniobra de reclutamiento (MR) con picos de presión elevados que pueden producir volu-barotrauma.

Figura B21. Gasómetro ABL 90 Radiometer APS Dinamarc utilizado para el análisis de las gasometrías de este trabajo.

Figura B22. Esquema representativo de la formación de Shunt.

Figura B23. Estrés oxidativo. Producción de especies reactivas de oxígeno (ROS).

Figura B24. Esquema representativo de cómo actúan los ROS.

Figura B25. Movimiento leucocitario regulado por citoquinas.

Figura B26. Papel de los linfocitos sobre la respuesta inmune.

Figura B27. Formación de citoquinas y sus efectos fisiopatológicos.

Figura B28. Representación de la génesis de Estrés Oxidativo y de inflamación.

Figura B29. Representación de la interacción de citoquinas y marcadores de estrés oxidativo y sus efectos fisiopatológicos.

Figura C1. Protocolo de maniobra de reclutamiento pulmonar.

Figura C2. Esquema de la realización de maniobra de reclutamiento pulmonar utilizando la compliance dinámica (C_{dyn}) como parámetro de referencia.

Figura C3. Balanza representativa del equilibrio entre factores oxidantes y antioxidantes.

Figura D1. Hoja de cálculo para anotación de las variables estudiadas.

Figura D2. Figura D2. a) Respirador Flow-i Maquet®. Utilizado en quirófano durante anestesia de pacientes neonatos. b). Captura de pantalla del respirador Flow-i® antes de la realización de cada uno de los experimentos.

Figura D3. Inducción anestésica con Sevoflurano al 6%.

Figura D4. Puesto del Laboratorio Experimental en el que se realizó el trabajo estando sometido el lechón recién nacido a ventilación asistida y monitorización invasiva.

Figura D5. Esquema de trabajo para la realización de la maniobra de reclutamiento en cada caso

Figura D6. Pantalla de monitorización hemodinámica del Monitor Omicron Altea, RGB Medical Device utilizado en el modelo experimental.

Figura D7. Eppendorfs y tubos de hemograma y bioquímica rotulados para depositar las muestras sanguíneas estudiadas.

Figura E1. Captura de la pantalla de la estación de trabajo de anestesia donde se observan las curvas de presión, de flujo, de volumen y la capnografía en relación al tiempo en el escalón de máxima presión (PEEP 20cmH₂O y PIP de 35cmH₂O).

Figura E2. Representación lineal de la evolución de los valores de PaO₂, durante la maniobra de reclutamiento. Los valores hacen referencia a la media en cada uno de los escalones.

Figura E3. Representación lineal de la evolución de los valores de pH durante la maniobra de reclutamiento. Los valores hacen referencia a la media en cada uno de los escalones.

Figura E4. Representación lineal de la evolución de los valores en ml del Vt durante la maniobra de reclutamiento. Los valores hacen referencia a la media en cada uno de los escalones.

Figura E5. Representación lineal de la evolución de los valores en ml/cmH₂O de compliance dinámica durante la maniobra de reclutamiento. Los valores hacen referencia a la media en cada uno de los escalones.

Figura E6. Representación lineal de la evolución de los valores de PaCO₂, PaO₂, pH, Cdyn y Vt durante la maniobra de reclutamiento.

Figura E7. Representación lineal de la evolución de los valores de la Frecuencia Cardíaca durante la maniobra de reclutamiento. Los valores hacen referencia a la media en cada uno de los escalones.

Figura E8. Diagrama box-plots en el que se representan las medias, desviaciones típicas y valores máximos y mínimos de la frecuencia cardíaca, en latidos por minuto, en cada uno de los escalones de la maniobra de reclutamiento

Figura E9. Representación lineal de la evolución de los valores de la Presión Arterial Sistólica durante la maniobra de reclutamiento. Los valores hacen referencia a la media en cada uno de los escalones.

Figura E10. Diagrama box-plots en el que se representan las medias, desviaciones típicas y valores máximos y mínimos de la presión arterial sistólica en cada uno de los escalones de la maniobra de reclutamiento

Figura E11. Diagrama box-plots en el que se representan las medias, desviaciones típicas, valores máximos y mínimos y datos mas dispersos del Índice Cardíaco en cada uno de los escalones de la maniobra de reclutamiento.

Figura E12 a y b. Diagrama de barras y bigotes en el que se representan las medias, desviaciones típicas y valores máximos y mínimos del pH y lactato en cada uno de los escalones de la maniobra de reclutamiento

Figura E13. Diagrama de barras en los que se representa la Frecuencia Cardíaca (FC) en lpm, la Presión Arterial Sistólica (PAS) y pH.

Figura E14. Concentraciones de los biomarcadores de inflamación basales y a los 180min tras la realización de la maniobra de reclutamiento: interleuquina-6 (IL-6), interleuquina-8 (IL-8), interleuquina-1 β (IL-1 β).

Figura E15. Correlación entre los parámetros de estrés oxidativo y parámetros inflamatorios

Figura F1. Representación de la evolución de la Presión arterial de O₂ (PaO₂), Volumen tidal (Vt y Compliance dinámica (Cdyn) en cada escalón de la maniobra de reclutamiento pulmonar.

A. JUSTIFICACION DEL TRABAJO

La maniobra de reclutamiento (MR) en neonatos no se utilizan en la práctica clínica habitual debido a la posibilidad de volu-barotrauma y al desconocimiento sobre su seguridad.

1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Se plantea la hipótesis de que la MR en el pulmón sano neonatal durante la anestesia no genera daño provocando una mejoría de los parámetros de dinámica ventilatoria y oximétricos. Así mismo no se produciría inestabilidad hemodinámica, ni estrés oxidativo ni se generarían citoquinas inflamatorias que puedan originar repercusión sistémica.

2. OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar si se produce daño pulmonar con afectación hemodinámica durante la anestesia empleando la MR una variación del método descrito por Tusman (Tusman G, 1999) en un modelo animal de experimentación neonatal con cerdos recién nacidos (RN) con pulmón sano de 2500grs a 3000grs.

3. OBJETIVOS ESPECIFICOS.

a) Determinar la existencia de volu-barotrauma durante la realización de la MR pulmonar

b) Determinar si se produce variación en los parámetros de dinámica ventilatoria antes, durante y después de la MR.

c) Determinar si existe cambios en los valores gasométricos antes, durante y después de la MR.

d) Determinar si se producen cambios en los parámetros hemodinámicos importantes antes durante y después de la MR..

e) Determinar si tras la MR se origina alteraciones de los biomarcadores de estrés oxidativo (EO).

f) Determinar si la MR producen inflamación pulmonar y paso transpulmonar a la circulación sistémica de las citoquinas pro-inflamatorias, que puedan originar efectos secundarios o disfunción multiorgánica.

g) Correlacionar la repercusión de la MR con el Estrés Oxidativo y las citoquinas proinflamatorias a nivel sistémico.

B. INTRODUCCION

1. CARACTERÍSTICAS ESPECIALES DEL PULMÓN NEONATAL

El pulmón neonatal, especialmente el de menores de 48 horas de vida, tiene tendencia durante la anestesia al colapso pulmonar. Ello es debido a la poca distensibilidad pulmonar que posee el RN en las primeras horas de vida. El concepto de “baby lung” se propuso para comprender la fisiopatología de enfermedades pulmonares que cursan con disminución de elasticidad, como ocurre en el Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA). (Luciano Gattinoni, L. 2005). La escasa distensibilidad provoca que la capacidad pulmonar residual sea menor que el volumen de cierre alveolar, por lo que durante la inducción anestésica se pierde la ventilación espontánea y por ello los alveolos tienden a colapsarse y producirse atelectasias.

2. PULMÓN NEONATAL Y PERDIDA DE VENTILACIÓN ESPONTANEA DURANTE LA INDUCCIÓN ANESTÉSICA

En la inducción anestésica, durante la intubación, se provoca una fase de apnea en la que la presión alveolar se iguala a la atmosférica originándose colapso alveolar y subsecuentemente atelectasias.

La problemática ventilatoria en el aparato respiratorio de los neonatos es similar a la que se presenta en los pacientes con SDRA, no obstante sus características anatomopatológicas y fisiopatológicas son diferentes. A pesar de ello ambos presentan menor distensibilidad o compliance dinámica (C_{dyn}) y mayores resistencias de las vías aéreas. Estas diferencias se reflejan en las curvas de Presión-Volumen (P-V) y Flujo-Tiempo (F-T). La curva P-V (Fig.1) en su parte inspiratoria es prácticamente lineal en adultos sanos, hasta llegar a una inflexión superior (upper inflection point, UIP) al alcanzar la capacidad pulmonar total.

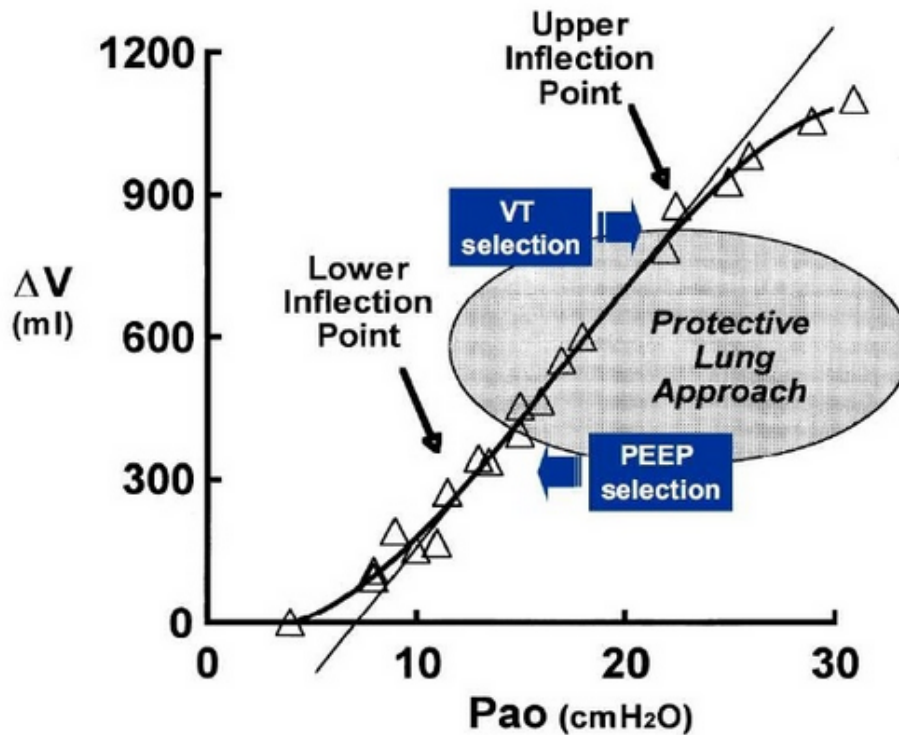


Figura B1. Curva Presión-Volumen en la que representa la zona de protección pulmonar y los puntos de inflexión superior, límite de volumen tidal: (Vt) e inferior, Presión positiva al final de la espiración (PEEP).

Debido a esta disminución de la distensibilidad o C_{dyn} y al aumento de resistencias de la vía aérea, se requiere en el paciente pediátrico una presión muy superior para alcanzar el mismo volumen tidal (Vt) que en el adulto con pulmón sano, lo cual se refleja en la curva P-V. Por otra parte, la zona espiratoria de la curva P-V, refleja la menor presión requerida para mantener un volumen pulmonar una vez que se ha conseguido abrir los alveolos colapsados, ello se debe considerar en el manejo de la ventilación de los pacientes con SDRA (Barbas et al., 2003) y en el del RN sometido a ventilación mecánica (VM).

En la figura B2 se visualiza un detalle de la captura de pantalla del estación de trabajo de anestesia. Se muestran las curvas de Presión, Flujo y Volumen (de arriba a abajo) en relación con el tiempo.

Figura B2. Detalle de pantalla de la estación de trabajo de anestesia Flow-i de Maquet® en la que se observan las curvas:

- a) Presión / Tiempo
- b) Flujo / Tiempo
- c) Volumen / Tiempo

3. CONCEPTOS BÁSICOS SOBRE VENTILACIÓN MECÁNICA.

Cuando no se puede mantener la ventilación pulmonar espontánea adecuadamente, se recurre a la conexión del enfermo a ventilación mecánica (VM) (Bonillo Perales, A. 2003) pudiéndose utilizar varios modos de ventilación asistida. La ventilación pulmonar fisiológica genera una presión negativa intrapulmonar, en cambio, la VM se realiza mediante el flujo de O₂, aire y/o gases anestésicos que genera una presión positiva intrapulmonar anulando la presión negativa de la caja torácica.

Durante la inspiración, un respirador mecánico genera presión positiva en el interior de la vía aérea para suplir la fase activa del ciclo respiratorio. A esta presión creada por la máquina se opone otra de diferente magnitud, relacionada por una parte con la resistencia al flujo aéreo ofrecida por el árbol traqueo-bronquial, y por otra con la fuerza de retracción elástica del parénquima pulmonar y la pared torácica. Las interacciones del respirador y el paciente están gobernadas por la ecuación de movimiento, la cual establece que la presión requerida para insuflar los pulmones (PT) depende de las propiedades resistivas (PR) y elásticas (PE) del sistema respiratorio (Fig. B3):

$$PT = PR + PE$$

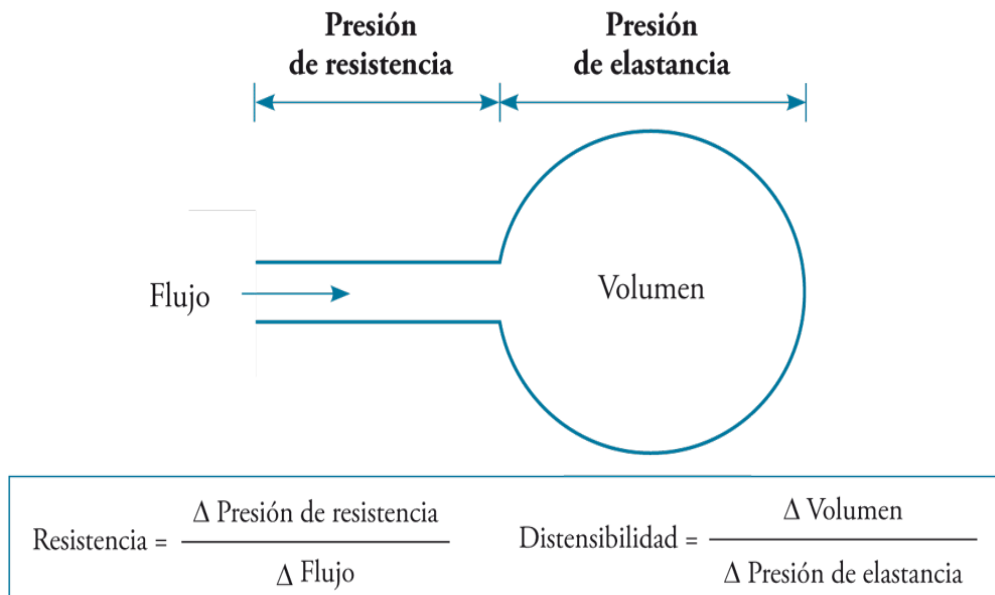


Figura B3. Esquema sobre la relación entre presión pulmonar, resistencias y elasticidad pulmonar.

Debido a que el control del volumen implica también el control del flujo (el volumen es el producto del flujo y el Tiempo inspiratorio), y viceversa, las dos variables comúnmente controladas por los respiradores son la presión y el volumen, de modo que la ventilación mecánica invasiva se clasifica primariamente en ventilación volumétrica o controlada por volumen y ventilación barométrica o controlada por presión. Existen modos de control dual que permiten el cambio automático entre el control de la presión y el volumen para garantizar la ventilación minuto y maximizar la sincronía con el paciente (Branson RD.; 2008).

La distribución de los componentes muscular y mecánico de la presión de insuflación difiere según el tipo de ventilación que el paciente reciba. Así, durante la ventilación controlada, la presión necesaria para iniciar la inspiración la genera el respirador en su totalidad; en la ventilación espontánea, la presión inspiratoria total la proporciona la musculatura respiratoria; y en la ventilación soportada, la presión de insuflación es la suma de la presión muscular y la aplicada por el respirador (Fig. B4).

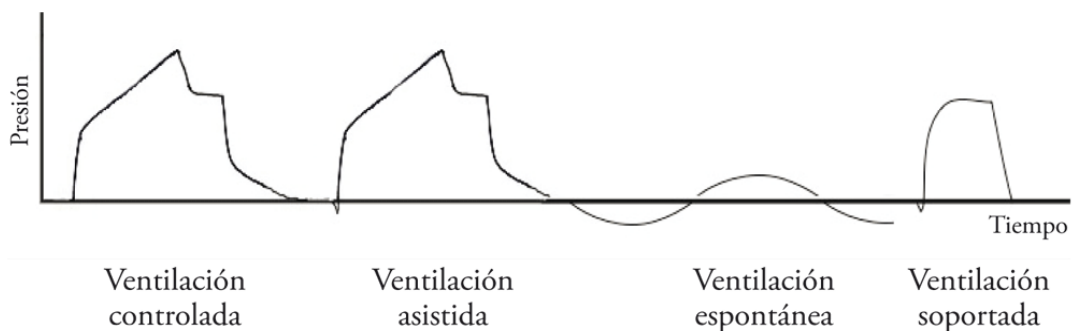


Figura B4. Tipos de ventilación proporcionados por el respirador.

En el neonato la VM se puede realizar utilizando una frecuencia respiratoria (FR) similar a la fisiológica (25-30 respiraciones/minuto), dependiendo de la edad gestacional de este, con volúmenes corrientes fisiológicos (7-10ml/kg), o bien mediante otra estrategia ventilatoria con FR alta y volúmenes corrientes bajos. Esta

última se denomina ventilación por alta frecuencia (VAFO). Los conceptos de VM de los diferentes modos de ventilación se desarrollan en el texto.

4. PARÁMETROS DE INTERÉS EN VENTILACIÓN MECÁNICA

a. Consideraciones generales.

Existen una serie de parámetros en relación a la VM al programar el respirador que derivan de la programación de otros. Así, en la ventilación controlada por presión si programamos una presión inspiratoria de 20cmH₂O nos viene derivado el cálculo del V_t. Si además programamos la FR nos indica el Volumen Minuto (V_m).

Se puede programar la relación Inspiración : Espiración (relación I:E) que expresa el tiempo que dura la inspiración en relación a la espiración en un ciclo ventilatorio.

También se puede programar la rampa inspiratoria, que indica el tiempo que se emplea en alcanzar la presión inspiratoria pulmonar (PIP) que se ha programado en el caso de la ventilación controlada por presión, o el tiempo que se tarda en administrar el volumen programado en el caso de la ventilación controlada por volumen. Al modificar la rampa inspiratoria, se modifica también la relación I:E y la PIP para una FR determinada (Fig. B5).

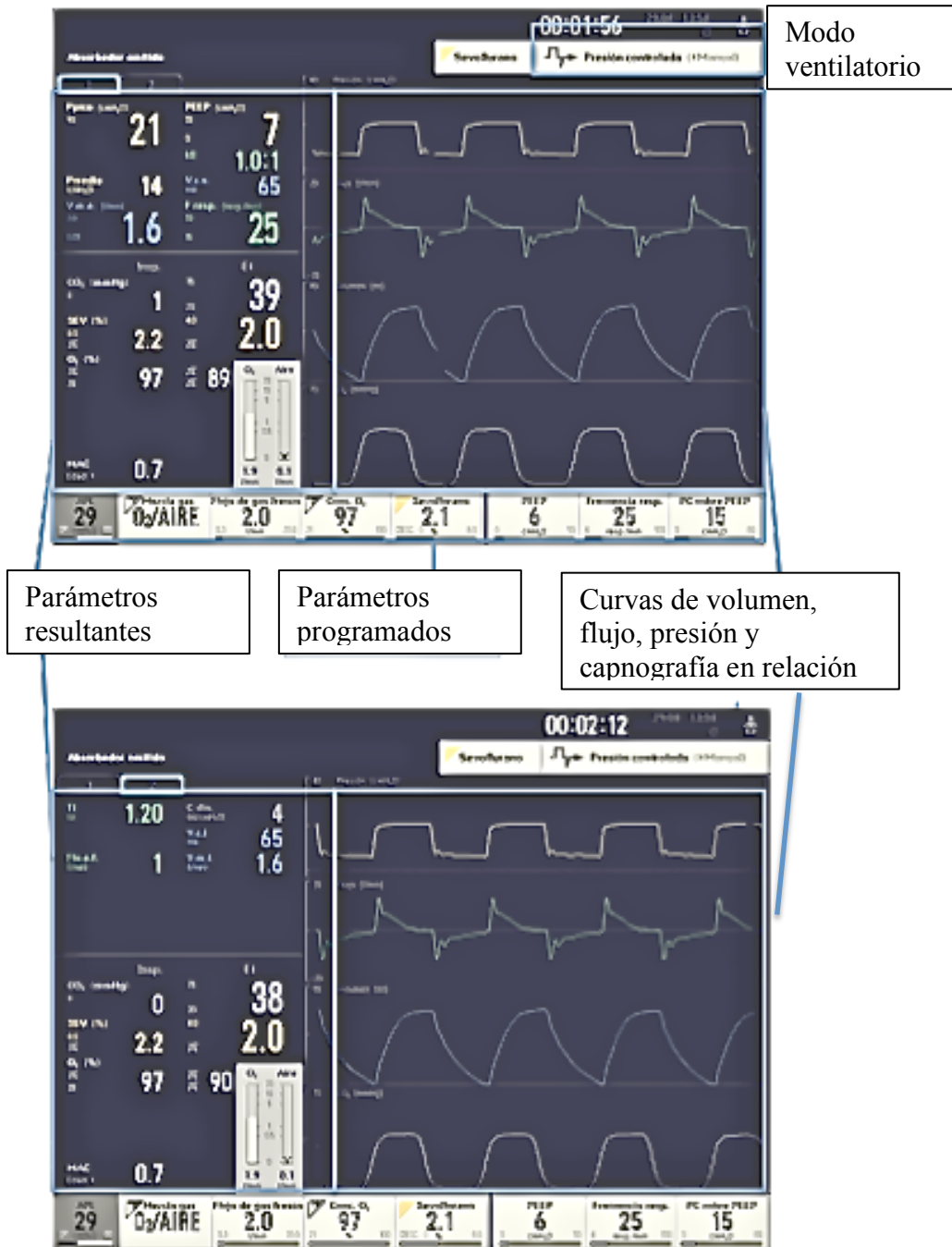


Figura B5. Pantalla de la estación de trabajo de anestesia donde se muestran los valores numéricos de las variables de dinámica ventilatoria y las curvas de (de arriba a abajo) presión, flujo, volumen y capnografía en relación al tiempo.

b. Parámetros que habitualmente se controlan durante la ventilación mecánica:

i. Frecuencia respiratoria (FR): influye en el Vm y en la eliminación de CO₂. FR: 40-60rpm. La estrategia de frecuencias elevadas se empleó para permitir menor pico de presión inspiratoria (PIP) y conseguir Vm altos y así reducir el volutrauma.

ii. Tiempos inspiratorios (Ti) y espiratorios (Te): están determinados por las constantes de tiempo pulmonar. En el RN prematuro puede ser suficiente entre 0,25 y 0,35 s. Ti demasiado cortos provocan un déficit del Vt o volumen corriente (Vc), y Te demasiado cortos un atrapamiento de gas alveolar en la espiración. Se aconseja mantener una relación I:E de 1:2 a 1:5 según patologías. No es recomendable relaciones inversas (Ti>Te). La morfología de la curva de flujo inspiratorio así como la medición de la constante de tiempo nos permite intentar ajustar los tiempos a los cambios que se vayan produciendo.

iii. Presión inspiratoria pulmonar (PIP): influye en la oxigenación al aumentar la presión media en la vía aérea y en la ventilación por el aumento en el Vt y la ventilación minuto alveolar. Se ha de emplear la menor PIP necesaria para obtener un Vt entre 4-6ml/kg.

iv. Presión continua al final de la espiración (PEEP): Aumenta la presión media en la vía aérea (Paw), mejorando la oxigenación. Incrementos de PEEP>6cmH₂O pueden no ser efectivos para mejorar la oxigenación, ya que pueden disminuir el retorno venoso y aumentar la resistencia vascular pulmonar. Es importante tener en cuenta el proceso y la situación fisiopatológica. Aumentar la PEEP disminuye el Vt y el Vm, pudiendo provocar una menor eliminación de CO₂. En

ocasiones son necesarias estrategias de reclutamiento valorando la eficacia de la oxigenación y la repercusión hemodinámica. Se recomienda generalmente una PEEP entre 4-6cmH₂O.

v. Presión media en vía aérea (Paw): mantiene el volumen pulmonar mejorando la oxigenación.

vi. Flujo: entre 6 y 10 l/min según el peso. El aumento del flujo con limitación de presión producirá un llenado más rápido del pulmón, alcanzando la PIP en un tiempo más corto (onda cuadrada) lo que aumenta la Pwa. Flujos elevados superiores a 10 l/min a través de tubos endotraqueales pequeños pueden producir disminución del Vt.

vii. Concentración de oxígeno inspirado (FiO₂): incrementa la presión alveolar de oxígeno.

c. Parámetros de especial consideración en VM:

i. Presión de distensión continua al final de la espiración (PEEP). La presión que se ejerce sobre el pulmón al final de la espiración (PEEP), procedente del término en inglés: Positive End Espiratory Pressure. El establecimiento de una PEEP genera que una determinada cantidad de gas quede atrapado en el pulmón al final de espiración. Se considera PEEP de apertura pulmonar, la PEEP con la que los alveolos permanecen abiertos sin que lleguen a colapsarse al final de la fase de espiración. Por otro lado, la PEEP óptima es la PEEP que se programa para evitar el colapso de los pulmones cuando un paciente está conectado a VM. Clásicamente la PEEP programada en VM ha sido de 5cmH₂O, sin embargo uno de los métodos que nos

permite calcular la PEEP óptima es la MR, especialmente es de interés en el paciente pediátrico.

ii. Compliance dinámica (C_{dyn}): Expresa la capacidad de distensión pulmonar.

La C_{dyn} expresa la capacidad de distensión pulmonar. Se define como al volumen que ocupa un gas en un recipiente distensible al que se le aplica un flujo que genera una presión, se mide en ml/cmH₂O. El valor normal de la C_{dyn} en un pulmón sano es de 1ml/cmH₂O, llegando a tener un valor máximo de 40ml/cmH₂O. La C_{dyn} es un concepto opuesto a la elastancia (Fig. B6a y b). En la figura B6b se describe la C_{dyn} en relación con los valores de presión y volumen, así como el tamaño alveolar en las fases de la respiración.

$$Compliance = \frac{\Delta V_t}{\Delta P}$$

$$Elastancia = \frac{\Delta P}{\Delta V_t}$$

a

b

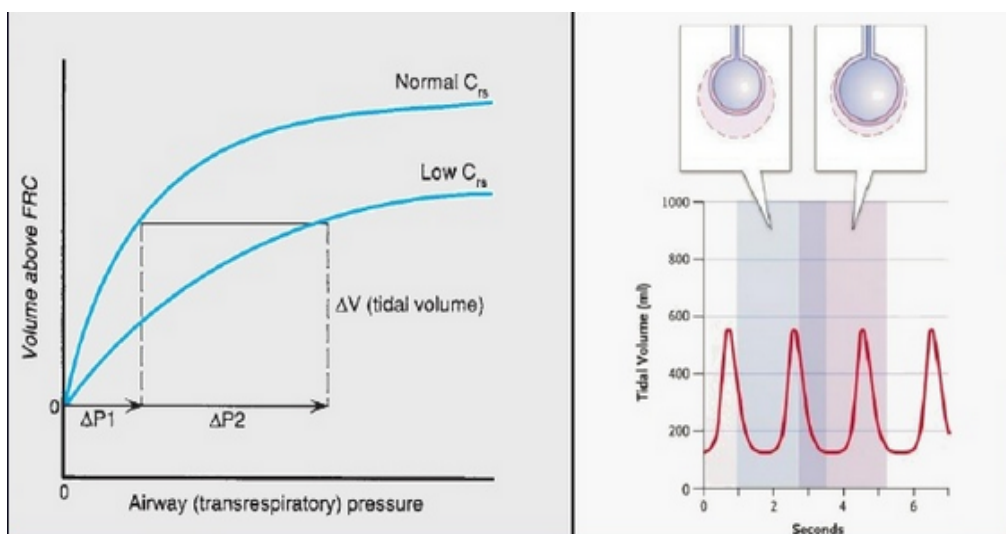


Figura B6a. Se representan la C_{dyn} normal y baja en relación a los valores de presión en el eje de abscisas, y volumen en el eje de ordenadas. En B6b se representa el tamaño alveolar en relación con el volumen durante la inspiración y la espiración.

d. Ajustes de los parámetros ventilatorios de la asistencia respiratoria invasiva

Para el manejo práctico de las diferentes modalidades ventilatorias se debe considerar que los parámetros programados iniciales son orientativos y que sus ajustes dependerán del estado de oxigenación y ventilación del RN. No se ha identificado la mejor estrategia ventilatoria para evitar el daño pulmonar en el RN. Además, se ha de tener en cuenta que la oxigenación tisular dependerá no solo de la función respiratoria sino también de la situación hemodinámica (Grupo Respiratorio y Surfactante de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la asistencia respiratoria en el recién nacido (I) 2008. Higgins RD, 2007).

5. CLASIFICACIÓN DE LOS MODOS VENTILATORIOS

Las modalidades de soporte ventilatorio pueden clasificarse en convencionales, alternativas y especiales, de acuerdo con la frecuencia de utilización, el uso en determinadas fases de la patología pulmonar o su empleo en pacientes concretos. Con el desarrollo de los respiradores controlados por microprocesador han surgido nuevos métodos de ventilación mecánica, algunos de ellos exclusivos de una marca concreta de respirador, que tienen la particularidad de adaptarse mejor a los cambios que pueda experimentar la mecánica ventilatoria del paciente. Sin embargo, los modos ventilatorios convencionales continúan siendo los más utilizados, y los demás se reservan para situaciones específicas (Chatburn RL; 2006. Hughes M, Black R; 2011).

En la tabla B1 se indica la clasificación de los modos ventilatorios.

Modos convencionales
<ul style="list-style-type: none"> • Ventilación controlada (CMV) o asistida-controlada (A/C): <ul style="list-style-type: none"> – Controlada por volumen (VCV) – Controlada por presión (PCV) • Ventilación mandatoria intermitente sincronizada (SIMV) • Ventilación espontánea (SV): <ul style="list-style-type: none"> – Presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) – Ventilación con presión de soporte (PSV)
Modos alternativos
<ul style="list-style-type: none"> • Ventilación con liberación de presión en la vía aérea (APRV) • Ventilación bifásica (BIPAP) • Volumen controlado regulado por presión (PRVC) • Autoflow • Ventilación con soporte adaptativo (ASV) • Soporte de volumen (VS) • Ventilación asistida proporcional (PAV) • Ventilación mandatoria minuto (MMV) • Ventilación con relación IE invertida (IRV) • Ventilación pulmonar diferencial (ILV)
Modos especiales
<ul style="list-style-type: none"> • Ventilación de alta frecuencia (HFV) • Oscilación de alta frecuencia (HFO) • Soporte vital extracorpóreo (ECMO, ECCO₂R) • Ventilación líquida (LV)

Tabla B1. Clasificación de los modos ventilatorios.

a. Ventilación asistida-controlada

En el pasado se designaba como ventilación a presión positiva intermitente (IPPV, *intermittent positive pressure ventilation*), ya que el paciente no tenía posibilidad de interactuar con el respirador y recibía una ventilación mecánica a intervalos predeterminados por la máquina. Actualmente se utiliza el término ventilación controlada (CMV) para describir un modo de sustitución total de la

Introducción

ventilación en el cual todas las ventilaciones son de tipo mecánico, y puede operar como ventilación controlada o como ventilación asistida, por lo que se designa ventilación asistida-controlada (A/C).

La CMV o A/C es la modalidad más utilizada, sobre todo al inicio del soporte ventilatorio. Puede aplicarse VM con control de volumen (VCV, *volume controlled ventilation*) o de presión (PCV, *pressure controlled ventilation*). En el modo controlado por volumen se programa una FR mínima, pero el paciente puede disparar el respirador a demanda y recibir respiraciones adicionales, siempre que su esfuerzo inspiratorio alcance el nivel de sensibilidad prefijado. Si el respirador no sensa ninguna actividad del paciente, proporciona todas las respiraciones a intervalos de tiempo regulares (Fig. B7)

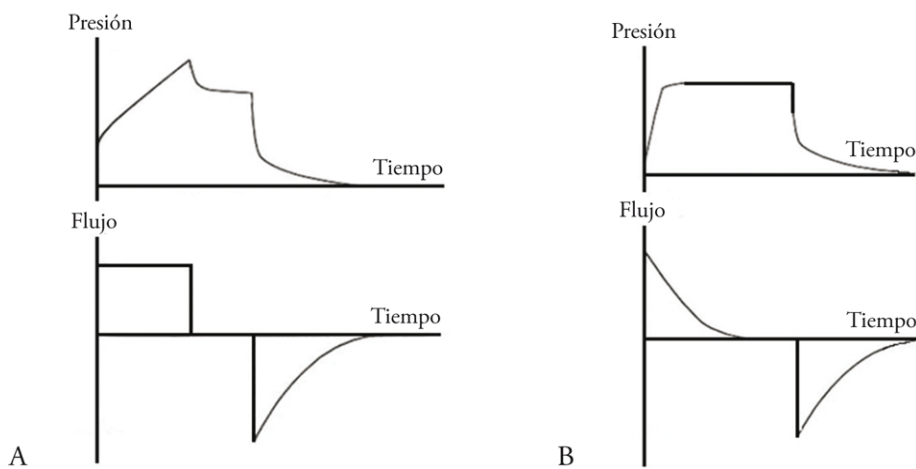


Figura B7. a) Ventilación controlada por volumen. b) Ventilación controlada por presión.

En cualquier caso, la máquina suministra en cada ventilación el volumen circulante o la presión inspiratoria preestablecidos. La ventilación asistida-controlada

permite al paciente variar la FR, pero no el tipo de ventilación (Mancebo J; 2006.)
(Fig. B8) .

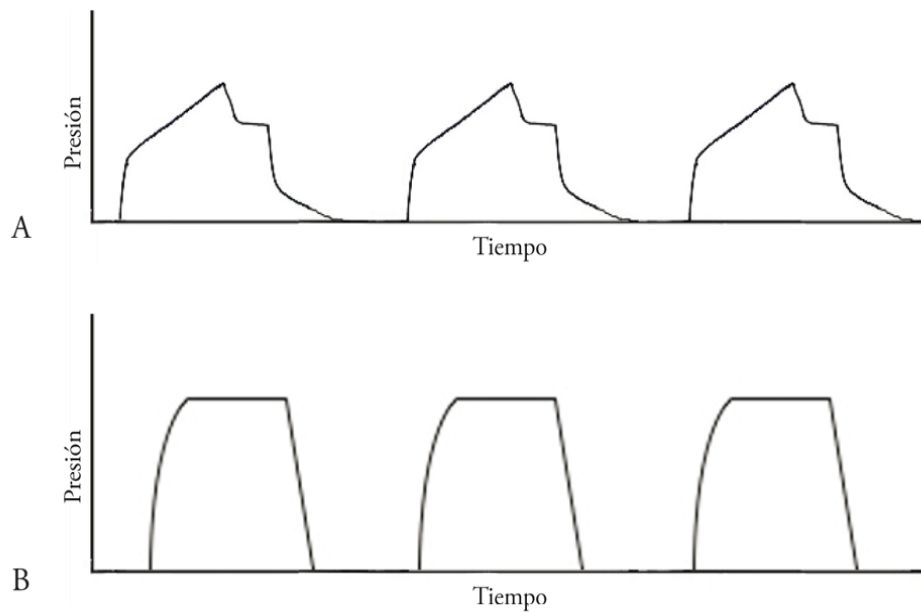


Figura B8. a) Modo de ventilación controlada (CMV) por volumen (VCV).
a) CMV por presión (PCV).

b. Ventilación mecánica controlada por presión (PCV)

En este modo ventilatorio la variable principal a programar es la presión inspiratoria de tal manera que el respirador administra una determinada cantidad de flujo de aire y oxígeno hasta que se alcanza la presión límite programada. Con este modo ventilatorio nos aseguramos que la presión que se ejerce sobre el pulmón del paciente no sobrepase la que se ha fijado previamente. No obstante, con esta técnica no garantizamos que se administre un volumen corriente adecuado. La presión máxima inspiratoria que se recomienda programar no debe ser mayor a 40cmH₂O, para evitar barotrauma. Se utilizan en la práctica clínica presiones inspiratorias en torno a los 20 cmH₂O.

c. Ventilación mecánica controlada por volumen (VCV)

En este modo ventilatorio la variable principal que se programa es el volumen, bien el V_t (volumen corriente inspiratorio) o el V_m . Con este modo ventilatorio nos aseguramos que se administra un volumen concreto. Por el contrario las presiones intrapulmonares que se pueden ejercer para alcanzar el volumen programado pueden ser muy superiores a las que se consideran seguras, dependiendo de la patología del paciente. Los V_t utilizados varían entre 7 y 10ml/kg de peso.

En relación con el resto de modos ventilatorios, se consiguen combinando fundamentalmente los dos anteriores entre si y a su vez intercambiándolos con las respiraciones espontáneas del paciente. Entre estos modos ventilatorios se utiliza la ventilación controlada por presión regulada por volumen, en la que ajustamos en el respirador una presión determinada pero asegurando un V_t mínimo.

Parámetros programables:

VM controlada por volumen (VCV): – volumen circulante, flujo inspiratorio, patrón de flujo, FR y sensibilidad.

VM controlada por presión (PCV): – presión inspiratoria, tiempo inspiratorio, FR y sensibilidad.

Ventajas:

Asegura un V_m mínimo y combina la ventilación – controlada con la posibilidad de sincronización entre el paciente y el respirador.

Desventajas:

Asincronía respiratoria con flujo inspiratorio o sensibilidad inadecuados.

Inducción de alcalosis respiratoria.

Empeoramiento del atrapamiento aéreo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva.

Riesgo de ventilación irregular con cambios en la mecánica ventilatoria cuando se utiliza PCV.

d. Ventilación mecánica con volumen ajustado o controlado

Existen distintas formas de emplear la ventilación por volumen (limitada, controlada o con volumen garantizado) (Grover A, 2008) dependiendo básicamente del tipo de respirador empleado (Sharma A, 2007) que puede medir el volumen en el respirador o en el paciente, el V_t actual inspiratorio o espirado, y ajustarlo a lo programado en la misma respiración o en la siguiente. Estas modalidades de volumen pueden emplearse con A/C, SIMV o PSV (Singh J, 2007).

Los potenciales efectos beneficiosos de este tipo de ventilación están basados en evitar la excesiva insuflación pulmonar manteniendo un volumen pulmonar y V_t estable. Se han descrito múltiples modalidades, siendo la más utilizada en nuestro medio el volumen garantizado.

e. Volumen garantizado (VG)

Es un modo de ventilación de flujo constante, limitado por presión y ciclado por tiempo en el que se entrega un V_t preseleccionado. Se caracteriza porque la presión aumenta o disminuye para alcanzar este V_c previamente determinado. Su principal ventaja es evitar volúmenes altos que pueden ocurrir durante la ventilación limitada por presión, sobre todo cuando hay variaciones en la distensibilidad o en la fase de recuperación de la enfermedad pulmonar aguda. Los ajustes en el PIP están determinados por la diferencia entre el V_t seleccionado y el V_t espirado, medido por un sensor de flujo, de tal forma que la PIP aumenta o disminuye en los ciclos ventilatorios siguientes, para mantener el V_t seleccionado.

Tiende a mantener un Vt más estable, con cambios de presión según sea necesario. Previene por tanto la sobredistensión y el volutrauma, la hipoventilación y el atelectrauma (Keszler M, 2004). Estaría más indicado en procesos respiratorios en los que se producen cambios rápidos en la mecánica pulmonar (tras administración de surfactante, en fase de recuperación de Enfermedad de Membrana Hialina).

En el manejo práctico hemos de comprobar si existen pérdidas alrededor del tubo endotraqueal (TE). Si son superiores a 30-40%, no se recomienda usar volumen garantizado (VG), dado que el Vt espirado está infravalorado. También pueden surgir problemas cuando se ajustan frecuencias respiratorias de rescate inferiores a 35 respiraciones por minuto.

Una de las dificultades del empleo del VG es la elección del Vt óptimo. Diversos estudios sugieren el empleo de valores ente 4- 6ml/kg, siendo importante la fisiopatología y el momento del proceso. Se ha observado al comparar SIMV con SIMV/VG que con este último se consigue un intercambio de gases más estable con menor Paw y sin efectos adversos (Cheema IU, 2001). Potencialmente puede minimizar la sobredistensión pulmonar, al disminuir la variabilidad del Vt, disminuir la hipocapnia y favorecer el destete del respirador (Abubakar KM, 2001).

Asociado a PSV también se ha observado Vt más estable y Paw más baja y estable frente a ventilación con A/C, SIMV (Cheema IU, 2001. Abubakar KM, 2001).

Un metanálisis ha demostrado una reducción en muerte y/o de displasia bronco-pulmonar en el RN empleando ventilación limitada por volumen en comparación con ventilación limitada por presión (Wheeler K, 2010).

f. Ventilación mandatoria intermitente sincronizada (SIMV)

Constituye un modo de sustitución parcial de la ventilación que combina la ventilación asistida-controlada con la ventilación espontánea. El respirador proporciona ciclos ventilatorios asistidos (mandatorios), controlados por volumen o presión, a una frecuencia predeterminada, pero permite que se intercalen ciclos espontáneos entre los mandatorios (SIMV, *synchronized intermittent mandatory ventilation*). Esta modalidad ventilatoria surgió como evolución de la ventilación mandatoria intermitente, la cual no permitía la sincronización entre las ventilaciones mecánicas y espontáneas, y dio solución al problema del «apilamiento respiratorio» que se producía si el respirador generaba una ventilación controlada en el mismo instante en que el paciente realizaba una inspiración espontánea.

En la SIMV, la ventilación mandatoria es suministrada en sincronía con el esfuerzo inspiratorio del paciente (asistida), si es detectado por el respirador durante un periodo de tiempo o «ventana de asistencia», determinada por la FR programada. En caso contrario, el respirador proporciona una ventilación controlada, de forma similar a la CMV. Las respiraciones espontáneas pueden ser asistidas con presión de soporte (SIMV-PSV) para disminuir el trabajo respiratorio (Sassoon CH ; 2006)(Fig. B9).

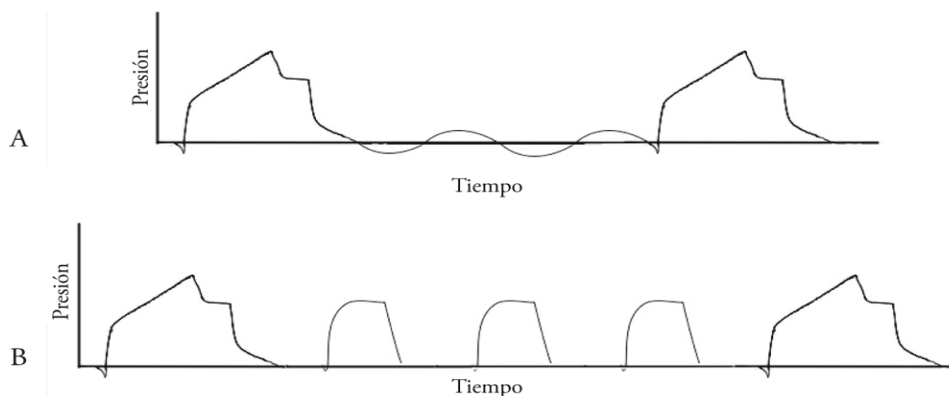


Figura B9. a) Ventilación mandatoria intermitente sincronizada (SIMV). b) SIMV con presión de soporte (PSV).

Los parámetros programables de los ciclos mecánicos son similares a los de la ventilación asistida-controlada.

Ventajas:

Menos efectos cardiovasculares adversos.

Mantiene una ventilación minuto mínima.

El grado de soporte ventilatorio parcial puede variar desde soporte ventilatorio casi total hasta ventilación espontánea.

Puede utilizarse como técnica de deshabitación del respirador, reduciendo progresivamente la frecuencia de las respiraciones mecánicas, mientras el paciente asume de forma gradual un mayor trabajo respiratorio.

Desventajas:

Similares a las de la ventilación asistida-controlada.

Se ha demostrado que es la modalidad menos útil para retirar el respirador, si no se usa presión de soporte en las respiraciones espontáneas.

Imposibilidad de controlar adecuadamente la relación entre inspiración y espiración, dada la variabilidad de la FR mecánica y la presencia de respiraciones espontáneas.

g. ventilación con presión de soporte (PSV)

Es una modalidad de ventilación espontánea en la cual cada esfuerzo inspiratorio del paciente es asistido por el respirador hasta un límite programado de presión inspiratoria (PSV). La ventilación es disparada por el paciente, limitada por presión y ciclada por flujo (Keszler M, 2009). El *trigger* es habitualmente por flujo, la presión inspiratoria se mantiene constante durante toda la inspiración y el ciclado a la

fase espiratoria se produce cuando el flujo inspiratorio del paciente decrece a un valor predeterminado por el respirador (5 l/min o un 25 % del flujo pico o máximo). En los respiradores actuales es posible programar el criterio de ciclado por flujo a valores diferentes del 25 % del flujo pico. Este ajuste permite que el tiempo inspiratorio coincida mejor con el esfuerzo neural del paciente. La interrupción del flujo a un porcentaje mayor que el 25 % del flujo pico produce un acortamiento del tiempo inspiratorio, lo cual mejora la sincronía con el respirador de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva. Por el contrario, el ciclado a un porcentaje menor de dicho valor se asocia con un alargamiento del tiempo inspiratorio, y facilita la adaptación de los enfermos con enfermedad pulmonar restrictiva.

El patrón de flujo inspiratorio es de tipo decelerado, con una disminución a medida que se reduce el gradiente de presión entre la vía aérea proximal y los alvéolos, como consecuencia del llenado pulmonar (Fig. B10).

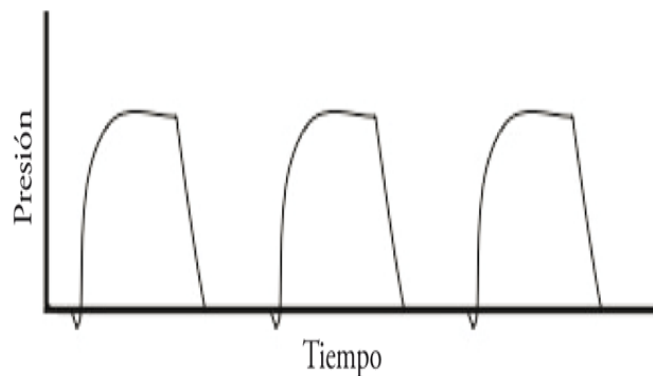


Figura B10. Ventilación con presión de soporte.

Este modo de ventilación puede utilizarse como soporte ventilatorio durante periodos de estabilidad, o como método de retirada, y tanto de forma invasiva como no invasiva. Puesto que la PSV es una modalidad de ventilación espontánea, el

paciente debe tener un centro respiratorio intacto y un patrón ventilatorio fiable (Brochard L, Lellouche FI; 2006).

Parámetros programables:

El operador prefija la presión inspiratoria, el umbral de sensibilidad y el valor de PEEP, mientras que la FR, el flujo y el tiempo inspiratorio son establecidos por el paciente y pueden variar de ciclo a ciclo.

El volumen circulante viene determinado por el nivel de presión inspiratoria pulmonar (PIP), la mecánica ventilatoria y el esfuerzo del paciente (duración del flujo). La presión de soporte se asocia con un descenso del trabajo respiratorio proporcional a la presión aplicada, lo cual se traduce en una reducción de la FR y un incremento del volumen circulante. Estas características pueden servir para establecer el nivel apropiado de PSV (volumen circulante de 6-8 ml/kg y FR inferior a 30-35 resp/min).

En los respiradores de última generación es posible ajustar la duración de la rampa (pendiente de las curvas de presión y flujo) o el tiempo requerido para que el respirador alcance el límite de presión inspiratoria. A medida que dicho tiempo aumenta, el flujo al inicio de la inspiración disminuye.

Puesto que la inspiración es iniciada y ciclada por el – paciente, resulta esencial que la alarma de apnea esté activada, de modo que el respirador proporcione una ventilación de respaldo en caso de que el paciente dejara de respirar.

Ventajas:

El paciente y el respirador actúan en sincronía para – conseguir una ventilación óptima, con menor probabilidad de asincronía.

El grado de soporte puede variar desde soporte ventilatorio casi total hasta ventilación espontánea.

Puede asistir las respiraciones espontáneas del paciente durante la SIMV.

Desventajas:

Variabilidad del volumen circulante, según los cambios en la mecánica ventilatoria.

En caso de fuga a través del circuito, o de fístula bronco-pleural, el respirador puede no sensor la disminución del flujo inspiratorio y no producirse el ciclado a espiración, con lo cual se prolonga de manera excesiva el tiempo inspiratorio. En esta situación, un ciclado secundario por tiempo finalizará la inspiración a los 2 o 3 segundos.

Si el paciente exhala activamente o tose, el respirador puede ciclar por presión a la fase espiratoria en caso de que se supere un límite de 2 a 5 cm H₂O sobre el valor prefijado.

h. Presión positiva continua en la vía aérea (CPAP)

Se trata de una modalidad de ventilación espontánea, en la cual el respirador mantiene de forma constante un nivel predeterminado de presión positiva durante todo el ciclo ventilatorio. El respirador no suministra ningún ciclo mecánico, por lo que no debe considerarse como un verdadero modo de ventilación mecánica. Durante la CPAP, el paciente asume la mayor parte del trabajo respiratorio, ya que genera su propio flujo inspiratorio, su FR y su volumen circulante, simulando en gran medida el patrón de ventilación espontánea (Fig. B11).

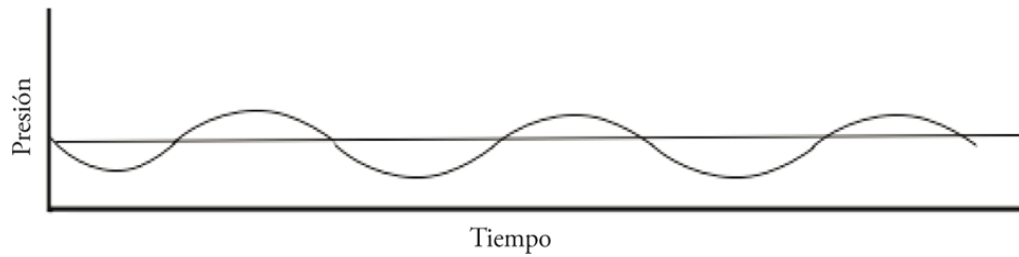


Figura B11. Respiración con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP).

Parámetros programables:

Nivel de PEEP

Umbral de sensibilidad, preferiblemente por flujo continuo. –

Aunque en realidad no hay asistencia inspiratoria, los respiradores modernos aportan una pequeña presión de soporte (1-2 cm H₂O) para evitar que durante la fase inspiratoria se genere una presión negativa en relación con el nivel de PEEP.

Ventajas:

La CPAP ofrece las ventajas de la PEEP a los pacientes que respiran espontáneamente y puede utilizarse a través de un tubo endotraqueal (invasiva) o mediante mascarilla facial (no invasiva).

Puede mejorar la oxigenación en los pacientes con hipoxemia que no responden con baja capacidad residual funcional, como sucede en los casos de lesión pulmonar aguda (ALI).

Este modo ventilatorio se ha propuesto como medio de reducir el gradiente de presión existente entre la vía aérea proximal y los alvéolos en los pacientes con hiperinsuflación dinámica y auto-PEEP, minimizando el trabajo respiratorio.

Su principal aplicación es como modalidad de retirada del respirador, combinada con otros modos de soporte ventilatorio parcial (SIMV, PSV), y como método para valorar la aptitud para la extubación (Branson RD; 2008)

.Desventajas: Riesgo de hiperinsuflación si se utilizan niveles excesivos de CPAP.

En los pacientes intubados, el uso de válvulas de demanda para el *trigger* por presión o flujo puede aumentar el trabajo respiratorio y crear asincronía con el respirador.

i. Estrategias ventilatorias híbridas:

i. Presión regulada con control de volumen

Es una modalidad ciclada por flujo, en la que la presión se ajusta según el volumen administrado. Se establece el V_t a administrar y un valor máximo de PIP. La primera respiración es controlada por volumen y permite calcular la PIP necesaria para entregar el volumen, según la distensibilidad pulmonar. En la siguiente respiración el flujo es variable. Esta modalidad presenta los mismos patrones de flujo y presión que modalidades limitadas por presión, pero controla el volumen en cada respiración y ajusta la PIP en la siguiente. Las mediciones del V_t se realizan en el respirador, por lo que debe compensarse el espacio muerto.

ii. Volumen asegurado con control de presión

En cada respiración se combina el control por presión y volumen. Cada respiración comienza como un ciclo de presión soporte, con flujo variable. El respirador mide el volumen entregado cuando el flujo inspiratorio ha disminuido a un nivel prefijado, evaluando si ha entrado todo el volumen programado. Si es así, se continúa con el ciclo respiratorio iniciando la espiración como un ciclo típico de presión soporte ciclado por flujo. Si no es así, se modifica el flujo para permitir la entrada de todo el volumen, alargando el tiempo inspiratorio e incrementando el PIP hasta que se entrega todo el flujo programado (Claude N, 2007).

iii. Ventilación proporcional asistida

En esta modalidad la presión aplicada es autocontrolada para cada respiración espontánea. Frecuencia, tiempo y tasa de inflación del pulmón son controladas por el paciente. La presión aplicada aumenta en proporción al V_t y el flujo inspiratorio generado por el paciente, que puede ser reforzado para disminuir el trabajo respiratorio (Schulze A, 2001).

iv. Ventilación controlada por volumen minuto o mandataria minuto

En esta modalidad, se modifica la FR en relación con poco o excesivo esfuerzo respiratorio. Si el V_m cae por debajo del nivel establecido, los ciclos controlados por volumen son administrados a una frecuencia constante (Guthrie SO, 2005).

v. Técnica de insuflación traqueal continua.

La inyección de un flujo de gas continuo en la parte distal del tubo endotraqueal disminuye el espacio muerto anatómico, facilita el lavado de CO_2 y reduce las necesidades de presión y V_t (Claude N, 2007). Se administra a 0,5ml/min, junto con otras formas de ventilación.

j. Otros aspectos sobre ventilación mecánica.

Los resultados individuales o combinados de los estudios aleatorizados no indican un beneficio significativo de la sincronización, comparado con la ventilación convencional en cuanto a la supervivencia o hemorragia cerebral. Sin embargo, sí se han observado ventajas como la disminución de la sobredistensión pulmonar, menor necesidad de parálisis muscular y sedación, mejor intercambio gaseoso, permite utilizar presiones más bajas en la vía aérea, menor fluctuación en la presión arterial,

disminuye el riesgo de volutrauma, facilita el entrenamiento muscular, acorta la duración de la ventilación invasiva y facilita el destete (Hummler H, 2009. Brown MK, 2011. Greenough A, 2008. Baumer JH. 2000).

Existe una limitación en la interpretación de los resultados de los estudios, principalmente en referencia a la displasia broncopulmonar, que viene determinada por los diferentes diseños y tamaño de estos estudios así como por las características de los RN incluidos.

No existe un consenso sobre cuál es la modalidad de ventilación sincronizada más óptima. La ventilación mandatoria intermitente sincronizada (SIMV) y la A/C, aunque conceptualmente son modalidades diferentes, en la fase aguda de la enfermedad pulmonar su comportamiento puede ser similar, si se emplean frecuencias respiratorias elevadas en SIMV. En la fase de destete, la A/C se ha mostrado más eficaz que la SIMV, acortando la duración de la ventilación mecánica (Hummler H, 2009. Brown MK, 2011. Greenough A, 2008. Baumer JH. 2000. Dimitriou G, 2001. Sharma A, 2007).

Con el uso de PSV se han descrito menor tasa de asincronismo, tiempo en el destete, fuga aérea, menor esfuerzo respiratorio en RN tras intervención cardiaca y una mejoría en la ventilación espontánea (Dimitriou G, 1998. Tokioka H, 1997). Para conseguir estos resultados es necesaria una adecuada maduración del centro respiratorio.

Las limitaciones que se han observado con la ventilación sincronizada están relacionadas con la inadecuada función del mecanismo de sincronización. Sensores de impedancia pueden ser activados por estímulos no respiratorios (hipo o latidos

cardíacos). Sensores de presión y flujo pueden detectar falsas respiraciones con los cambios posturales, la presencia de agua en las tubuladuras del respirador o las fugas alrededor del tubo traqueal. La ausencia de *trigger* puede estar ocasionada por la no adquisición del umbral de sensibilidad, fallo en la detección de respiraciones espontáneas, oclusión u obstrucción del sensor. El retraso en la respuesta puede provocar un incremento en el esfuerzo respiratorio del RN y asincronismo al final de la inspiración. La presencia de autociclado es más grave en la modalidad de A/C, dado el mayor riesgo de hiperventilación, hipocapnia y atrapamiento aéreo.

6.- LA VENTILACIÓN MECÁNICA EN EL RECIEN NACIDO

Cuando el soporte respiratorio a un neonato requiere la intubación endotraqueal introduciendo un volumen de gas al pulmón mayor que el espacio muerto fisiológico a una frecuencia menor de 150 respiraciones por minuto, estamos ante la que se considera *ventilación respiratoria invasiva convencional*. Desde los inicios de los años sesenta del siglo XX se han conocido diferentes términos y técnicas como ventilación con presión positiva intermitente (IPPV) o ventilación mandatoria intermitente (IMV) (Gregory GA, 1971). La ventilación se realizaba con dispositivos de flujo continuo, ciclados por tiempo y limitados por presión independientemente de los esfuerzos respiratorios, favoreciendo la asincronía tanto inspiratoria como espiratoria. A este proceso se asociaron efectos adversos como la fuga aérea, y la alteración en el intercambio gaseoso y en el flujo sanguíneo cerebral con mayor riesgo de hemorragia intraventricular (Perlman JM, 1983). La parálisis neuromuscular y la ventilación con frecuencias altas fueron soluciones propuestas para disminuir estas complicaciones (Stark AR, 1979. Greenough A, 1986). La falta de monitorización

ventilatoria ocasionaba periodos de ventilación excesiva o insuficiente que no eran detectados.

En los años noventa del siglo XX los avances tecnológicos incorporados al diseño de los respiradores neonatales introdujeron importantes novedades en la ventilación neonatal. Se desarrollaron mejoras en la monitorización de la función pulmonar y la mecánica ventilatoria, así como en las distintas modalidades ventilatorias, encaminadas a sincronizar el esfuerzo respiratorio del paciente con el ciclado del respirador.

a. Aspectos prácticos de la ventilación mecánica neonatal

Los principales objetivos cuando se inicia ventilación mecánica son conseguir una oxigenación y ventilación adecuadas, con el mínimo daño pulmonar, sin repercusión hemodinámica ni otros efectos adversos y minimizando el trabajo respiratorio.

No existen unos criterios universales para la indicación de la asistencia respiratoria invasiva en el periodo neonatal. Por otra parte, el uso generalizado de la ventilación no invasiva o el tratamiento con surfactante han modificado sus indicaciones. Algunos criterios gasométricos propuestos serían (Grupo Respiratorio y Surfactante de la Sociedad Española de Neonatología, 2008):

- Hipoxemia grave: $\text{PaO}_2 < 50-60$ mmHg con $\text{FiO}_2 \geq 0,6$; $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg con $\text{FiO}_2 > 0,4$ en prematuros de menos de 1.250g.

- Hipercapnia grave: $\text{PaCO}_2 > 65$ mmHg con $\text{pH} < 7,25$.

- Apnea o dificultad respiratoria que precise reanimación tras el fracaso de la ventilación no invasiva.

Por otra parte, existe una dificultad en la recomendación de los objetivos gasométricos cuando estamos empleando ventilación mecánica en el RN. Puede ser seguro mantener la oxigenación en unos rangos de Presión parcial de O₂ en sangre arterial (PaO₂) de 50-60mmHg o de saturación de O₂ (SatO₂) de 88-92% en RN pretérmino y PaO₂ de 50-70mmHg o SatO₂ de 90-95% en RN a término. En cuanto al valor de la Presión parcial de CO₂ en sangre arterial (PaCO₂), podemos considerar seguro mantener unos valores entre 45-55mmHg. Hemos de considerar la hipercapnia permisiva (PaCO₂ hasta 65 con pH>7,25) en la fase crónica de la enfermedad.

b. Hipercapnia permisiva

La hipercapnia permisiva es una estrategia de tratamiento en pacientes que reciben ventilación asistida en la que se aceptan niveles relativamente altos de PaCO₂, evitando la búsqueda agresiva de normocapnia así como ventilar con Vt altos, reduciéndose potencialmente el daño pulmonar (Tuxen DV, 1994. Feihl F, 1994. Amato MBP, 1998. Carlo WA. 2002). Paralelamente puede mejorar el gasto cardíaco al reducir la Paw fijada y proteger contra la hipoperfusión y el daño hipóxico desencadenado por la hipocapnia. Sin embargo, el rango ideal o seguro para la PaCO₂ en esta población vulnerable todavía no ha sido establecido (Mariani G, 1999). La estrategia recomendada sería reducir PIP, con ello disminuye el Vt para mantener una PaCO₂ entre 45-55mmHg con pH por encima de 7,24. En cuanto a la evidencia, en la revisión bibliográfica realizada por Woodgate et al (Woodgate PG, 2001) no se encontraron pruebas de que la hipercapnia permisiva redujera la incidencia de muerte o enfermedad pulmonar crónica a las 36 semanas, la hemorragia intraventricular grado

3 o 4 o la leucomalacia periventricular. No hay evidencia suficiente para establecer una recomendación generalizada para el uso de la hipercapnia permisiva en el RN.

c. Recomendaciones para la ventilación mecánica neonatal en el momento actual.

i. No hay un consenso sobre los beneficios de la ventilación mecánica sincronizada en el seguimiento e incidencia de displasia broncopulmonar en el RN. Pero basándonos en los aparentes efectos en la duración de la ventilación y las diferentes ventajas comentadas previamente, podemos concluir que el uso de la ventilación sincronizada es beneficioso (*Recomendación A*).

ii. La combinación de las diferentes modalidades de sincronización en el RN prematuro puede disminuir el riesgo de lesión pulmonar (*Recomendación A*).

iii. El uso de volumen garantizado tiene efectos beneficiosos en el RN prematuro (*Recomendación A*). Disminuyendo el riesgo de muerte y/o displasia Broncopulmonar, previene del volutrauma evitando un insuficiente Vt y mantiene más estables los gases sanguíneos. Puede minimizar los potenciales efectos adversos de la ventilación limitada por presión. No está globalmente consensuado el Vt óptimo para los diferentes estadios de la enfermedad pulmonar o de las distintas modalidades ventilatorias.

iv. No existen estudios controlados que aporten evidencia suficiente para recomendar cómo ha de hacerse el destete, por lo que todavía la retirada de la ventilación mecánica implica mucho más arte que ciencia, pero deberá de hacerse de forma progresiva, disminuyendo primero aquellos parámetros potencialmente más

perjudiciales, y las estrategias que soporten todos las respiraciones espontáneas pueden ser las formas más eficaces de destete (*Recomendación A*).

v. En RN inmaduros, una vez asociadas metilxantinas (*Recomendación A*), sin administración previa de CPAP traqueal (Davis PG, 2001) (*Recomendación A*), ya que esta aumenta la resistencia y el trabajo respiratorio, pasar directamente a CPAP nasal (*Recomendación A*) o IMV nasal (*Recomendación A*). Se ha comprobado que esta recomendación es eficaz para reducir el fracaso de extubación y disminuir la necesidad de oxígeno a los 28 días en RN pretérmino que han precisado ventilación mecánica. No se emplean esteroides preextubación de forma sistemática (*Recomendación A*).

7.- VENTILACION DE ALTA FRECUENCIA OSCILATORIA

La ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) es una modalidad ventilatoria que se empezó a utilizar en forma experimental a fines de la década de los años ochenta, actualmente es utilizada en la mayoría de las unidades neonatales para el tratamiento de RN con insuficiencia respiratoria.

El primer respirador de alta frecuencia fue patentado por Jhon Emmerson en 1959, éste era un vibrador de la vía aérea. Luego, Luckehmeiker en 1972, estudiando la impedancia torácica en perros apneicos, fortuitamente descubrió que podía mantener normocapnia con un pequeño volumen de aire en las vías aéreas en los animales con frecuencia de 23 a 40 Hz (1Hz = 60 ciclos por minutos). Posteriormente, diversos investigadores demostraron que era posible una adecuada ventilación alveolar con volúmenes corrientes menores que el espacio muerto anatómico, con

frecuencia supra fisiológica que caracteriza al respirador de alta frecuencia (Bancalari AM, 2003). Sin embargo a pesar de numerosas publicaciones sobre el uso de la VAFO, aun hay una controversia importante sobre cómo y cuándo debe utilizarse VAFO. En un extremo del espectro, está un grupo de clínicos que la utilizan como una modalidad primaria de ventilación para RN que requieren apoyo ventilatorio, en tanto que en el otro extremo, se encuentran aquellos que la utilizan como una técnica de rescate solo cuando fracasa la ventilación convencional (Kesler M, 2001).

La ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) consigue un efectivo intercambio de CO₂ y O₂ con menores valores de presión pico a nivel alveolar, mínimas variaciones en las presiones y en los volúmenes de ventilación, manteniendo los pulmones con un volumen relativamente constante, por encima de su capacidad residual funcional debido a la aplicación de una presión media estable, minimizando los efectos volutrauma y el barotrauma (Mammel MC, 2005).

a. tipos generales de Ventilación de alta frecuencia

Ventilación de Alta Frecuencia de Presión Positiva (VAFPP), la cual se realiza con ventilación mecánica convencional o modificada que opera a altas velocidades; ventilación Jet de Alta Frecuencia, utiliza respiradores que entregan chorros de gases a alta velocidad, dentro de las vías aéreas, y Ventilación Oscilatoria de Alta frecuencia (VAFO), la cual se realiza con un mecanismo que mueve el aire hacia delante y hacia atrás en la vía área proximal, produciendo un flujo mínimo de gas.

En este momento solo un numero pequeño de sistemas de VAFO esta aprobado para el uso clínico por la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos. Tabla B2.

Respirador	Mecanismo	Espiración
Sensor Medics 3100 A	Pistón (VAFO)	Activa
Babylog 8600	Diafragma	Activa/Pasiva
Bunell life pulse	Jet VJAF	Pasiva
Infant Star	Interruptor de flujo	Pasiva
	(VAFPP)	(activa=venturi)
++ SLE 5000	Rotor	Pasiva (activa=venturi)

Tabla B2. Clasificación de los respiradores de alta frecuencia. VAFF: Ventilación de Alta Frecuencia de Presión Positiva. VAFJ: Ventilación Jet de Alta Frecuencia. VAFO: Ventilación Alta Frecuencia Oscilatoria.

El respirador VAFO, proporciona un volumen de gas a través de un pistón o diafragma que comprime y luego libera la mezcla de gas en el circuito del respirador, movimiento del pistón que determina un volumen corriente siempre menor que el espacio muerto anatómico. La presión de la amplitud (que se mide como ΔP) que determina el volumen corriente entregado al paciente es ajustado aumentando o disminuyendo el movimiento de pistón del diafragma y la P_{aw} , se controla variando el flujo basal (basal flow) y la apertura de la válvula espiratoria.

Una de sus características principales es que proporciona una espiración activa, por la cual, la posibilidad de atrapamiento aéreo es mínima o prácticamente nula (Bancalari E, 1987). Se utiliza una relación inspiración/espiración (I/E) 1:1 o mejor 1:2 con frecuencia entre 6 a 20 Hz. La modalidad oscilatoria tiene la ventaja que tanto la P_{wa} , la amplitud, frecuencia y el tiempo inspiratorio, se puede ajustar directa e independientemente, facilitando el manejo para el operador.

b. Mecanismo de transporte de gases en la ventilación de alta frecuencia oscilatoria.

La VAFO presenta cierta dificultad para comprender el mecanismo exacto de cómo se efectúa el transporte de gas dentro del pulmón y como se mantiene el intercambio gaseoso con volúmenes corrientes menores que el espacio muerto anatómico.

En la VAFO la distribución del gas es más uniforme y regular que la ventilación mecánica convencional (VMC) dependiendo más de la resistencia de las vías aéreas principales y menos de la C_{dyn} alveolar.

Además, al utilizar volúmenes estables y menor variación de presión en los ciclos de inflación-deflación, disminuye el riesgo de sobredistensión y el peligro de rotura (Bancalari E, 1987. Grupo de trabajo sobre Patología Respiratoria de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones sobre Ventilación de Alta Frecuencia en el recién nacido. 2002).

En la VAFO el CO_2 es removido fundamentalmente por una mezcla muy eficiente de gas en las vías aéreas, la llamada difusión aumentada. La eliminación del CO_2 es proporcional al producto de la frecuencia del respirador de alta frecuencia y el volumen corriente al cuadrado ($f \times V_t^2$). De esto se deduce que durante la VAFO el aumento del volumen corriente o de la amplitud oscilatoria medida como Delta P (ΔP), tiene gran efecto con la eliminación del CO_2 (Grupo de trabajo sobre Patología Respiratoria de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones sobre Ventilación de Alta Frecuencia en el recién nacido. An Esp Pediatr. 2002. Hatcher D, 1998).

Los posibles mecanismos que explican el transporte y el intercambio gaseoso de la VAF están muy bien descritos en el trabajo de Chang (Chang HK, 1984) y los principales mecanismos serían:

i. La ventilación alveolar directa de las unidades alveolares más cercanas a las vías aéreas principales.

ii. El fenómeno de Pendelluft o mezcla interregional de gases. Debidos a la constante de tiempo que pueden existir entre las unidades alveolares vecinas, el llenado y el vaciado de la misma con asincronismo en el tiempo permite el paso de gas de las unidades lentas a las rápidas y viceversa según el ciclo respiratorio.

iii. La dispersión convectiva axial. Los perfiles de velocidad en las vías respiratorias son asimétricas, acentuándose en las bifurcaciones bronquiales, presentando unos perfiles inspiratorios mas alterados que los espiratorios. La presencia de turbulencia produce una elevada mezcla de gases.

iv. La ley de Taylor o de la dispersión aumentada. La dispersión de un gas es la resultante de la interacción de su perfil de velocidad axial y su difusión. A frecuencias altas se produce dentro de la columna de gas un flujo turbulento que con lleva una gran mezcla de gas entre el flujo central y el lateral.

v. La difusión molecular. Se trata del transporte de gas producida por la difusión de las moléculas de O_2 y CO_2 a través de la membrana alveolo-capilar por efectos de los diferentes gradientes de presión.

vi. Mezcla cardiaca. El gasto cardiaco favorece la mezcla de gas en la periferia del pulmón.

c. Oxigenación

La oxigenación en la VAFO, es igual que en la VMC, depende de la Fracción inspiratoria de O₂ (FiO₂) y de la Paw. La Paw en la VAFO es tal vez el parámetro más importante; de su correcto uso depende en gran parte la oxigenación del paciente. La Paw óptima que se debe alcanzar en la VAFO es aquella necesaria para superar la presión de cierre alveolar y que consiga reclutar el mayor número posible de alveolos, aumentando así al máximo la superficie pulmonar para realizar el intercambio gaseoso sin incrementar la resistencia vascular pulmonar o disminuir el gasto cardíaco, y esto debe ser mantenida en forma constante evitando el desreclutamiento alveolar (McCulloch PR, 1988. HIFO Study Group. Randomized study of high-frequency oscillatory ventilation in infants with severe respiratory distress syndrome, 1993. Morcillo F, 1999). La Paw es controlada directamente en el oscilador, manteniéndose estable durante todo el ciclo respiratorio. Para medir el grado de expansión pulmonar se utiliza la radiografía de tórax en forma seriada, contándose el número de espacios intercostales como una guía de expansión pulmonar. En general entre 8 y 9 espacios intercostales con diafragma plano se considera una satisfactoria expansión pulmonar; más de 9 espacios intercostales, diafragma plano y silueta cardíaca estrecha, son sugerentes de una sobre expansión pulmonar.

d. Manejo de pacientes ventilados de alta frecuencia

Los parámetros iniciales dependen de la patología basal del RN.

i. Fracción Inspiratoria de Oxígeno (FiO₂): Igual que en la ventilación convencional, elevando ésta para aumentar la oxigenación y disminuyendo en caso contrario.

ii. Presión Media en la Vía Área (Paw): La Paw es controlada directamente en el oscilador, manteniéndose estable durante todo el ciclo respiratorio, se comienza con 1 a 2 cm H₂O superior a la que tenía en el respirador Convencional o la misma para escapes aéreos. La Paw en la VAFO es tal vez el parámetro más importante; de su correcto uso depende en gran parte la oxigenación del paciente.

iii. Frecuencia respiratoria: Se utiliza dentro de un rango entre 10 y 15 Hz (600 a 900 ciclos por minuto). En general cuando mayor es el peso del paciente, menor es la frecuencia utilizada; se sugiere en un RN de muy bajo peso (< de 1500 gr) iniciar con 15 Hz (900 ciclos por minutos) y en los de mayor peso con 10 Hz (600 ciclos por minuto).

iv. Amplitud: También denominada ΔP , por ser la diferencia entre la presión máxima y la mínima. El volumen proporcionado en cada ciclo respiratorio es directamente proporcional a la diferencia de la presión máxima y la mínima. A mayor amplitud oscilatoria medida en cm H₂O, mayor el volumen corriente entregado al paciente y por ende mayor eliminación de CO₂. Se puede iniciar entre 30 a 40 cm de H₂O.

v. Flujo: 20 litros por minuto

vi. Tiempo inspiratorio: 33%

e. Indicaciones de la ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO).

La indicación actual de la VAFO es utilizarlo como terapia de rescate cuando fracasa la VMC en patologías que cursan con atelectasia (Bancalari E, 1987. Thome U, 1999), escapes aéreos graves (Morierte G, 2001. Courtney SE, 2002. The HIFI

Study Group. High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants, 1989. Johnson AH, 2002), hipertensión pulmonar persistente (Clar K RH, 1994. Bancalari A, 2002) y hernia diafragmática congénita (Paranka MM. Miguet D, 1994).

f. Recomendaciones generales.

i. Humidificación. Debido a la alta velocidad del flujo de gas se debe mantener una adecuada humidificación y temperatura de los gases inspirados (37°).

ii. Sedación y relajación. Es frecuente el uso de sedación mientras el paciente permanece en la VAFO.

iii. Monitorización. La monitorización debe ser completa incluyendo clínica, laboratorial y radiológica en forma continua; controles gasométricos para reconocer el riesgo de hipocapnia que pudiera producirse, con el ulterior desarrollo de secuelas neurológicas (Morgan C, 2000. Okumara A, 2001).

La VAFO tiene actualmente indicaciones precisas, como son aquellos RN con escapes aéreos y con insuficiencia respiratoria aguda reuantes a la ventilación mecánica convencional; sin embargo como cualquier otra técnica, presenta potenciales ventajas, pero también potenciales riesgos si no es correctamente empleada; la VAFO solo debe ser aplicada en unidades con instalaciones que permitan una monitorización tanto clínica como bioquímica adecuadas. El personal médico y de enfermería debe estar bien entrenado para lograr su uso en forma segura y eficaz en la practica clínica. Es indudable sin embargo que las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales con número significativo de pacientes graves deberían contar con un respirador de Alta

Frecuencia como ayuda a la VMC, para aquellos RN con insuficiencia respiratoria severa que requieran su uso.

g. Práctica clínica.

En la práctica clínica cuando el neonato, para ser ventilado, necesita que se ejerza una PIP superior a 15cm de H₂O y una PEEP por encima de 5 cm de H₂O se indica en vez de ventilación con presión positiva la modalidad con VAFO. Se bien la VM mediante presión positiva no es la manera en la que los pulmones se ventilan de forma fisiológica, este modo ventilatorio es mas parecido al fisiológico que la VAFO. En ésta última modalidad ventilatoria los valores de los Vt se establecen a 2-3ml y la FR habitualmente sobre 3-8 Hz/min, llegándose en ocasiones a 12-15Hz/min (1Hz=60 ciclos/min). Este tipo de VM oxigena los alveolos sin generar las presiones por lo que la VAFO evita el barotrauma y el volutrauma que es mas frecuente en otros tipos de VM pero no así las atelectasias.

La VAFO tiene actualmente indicaciones bastante precisas y prácticamente aceptadas por la mayoría de los neonatólogos, como son los RN con fugas aéreas y con insuficiencia respiratoria aguda refractaria sin respuesta a la VM convencional. Por tanto, las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) neonatales regionales, o con un número significativo de derivaciones de pacientes graves, deberían tener un respirador de alta frecuencia, como ayuda a la VM convencional, para aquellos RN con insuficiencia respiratoria grave que requieran su uso.

En la figura B12 se muestran varios respiradores para la realización de VAFO.



Figura B12. Respiradores de alta frecuencia respiratoria utilizados en unidades de cuidados intensivos neonatales pediátricos.

8. REPERCUSIONES PULMONARES TRAS LA CONEXIÓN A VENTILACIÓN MECÁNICA DURANTE LA ANESTESIA. FORMACIÓN DE ATELECTASIAS.

Tras la conexión de un paciente que esta en ventilación espontanea a VM, especialmente en el RN, se producen atelectasias pulmonares.

Las alteraciones en el intercambio gaseoso son una complicación frecuente durante la anestesia general y la ventilación mecánica. En 1963 Bendixen et al. (Bendixen HH, 1963) en un estudio observacional encontraron que el colapso pulmonar se observaba en el 85-90% de los pacientes sometidos a una anestesia general y que estos cambios eran reversibles con hiperinsuflación pulmonar.

En la década de los 80 se estudió la presencia de atelectasias con tomografía computarizada (TC) tanto en niños como en adultos. En 1985 Brismar et al (Brismar B, 1985) demostraron que a los 5 minutos de la inducción ya se observaban áreas hiperdensas en los pulmones de pacientes bajo anestesia general. En 1989 Hedenstierna biopsió en el pulmón las zonas equivalentes a las imágenes densas que

aparecían en TC después de la inducción anestésica y confirmó anatomopatológicamente que eran atelectasias (Hedenstierna G, 1985).

Actualmente las atelectasias se consideran la principal causa de hipoxemia intraoperatoria apareciendo en los primeros minutos de iniciada la AG. Se localizan fundamentalmente en las zonas dependientes del pulmón y afectan hasta a un 5-6% del pulmón incrementándose hasta en un 50% en determinadas cirugías. Su aparición se ha asociado a un aumento de la estancia hospitalaria, mayor incidencia de neumonía y con activación esto, su tratamiento y prevención deben formar parte de nuestra práctica clínica habitual.

Hace más de una década que se definió el concepto de “pulmón abierto” de modo que con la aplicación de estrategias de reclutamiento pulmonar se intentaba evitar y tratar el colapso pulmonar (Lachmann B,1992). Esta maniobra es muy variada y pretende abrir la mayor cantidad de unidades alveolares y mantenerlas abiertas durante el mayor tiempo posible con el fin de mejorar la oxigenación. Se ha utilizado eficazmente tanto durante la AG5, como en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). (Grasso S, 2002. Pelosi P, 2001)

a. Causas de formación de atelectasias en anestesia general

Podemos distinguir tres mecanismos como los principales contribuyentes en la formación de las mismas: por compresión, por absorción y por disminución del surfactante. Otros factores clínicos como el tipo de anestesia, la duración, la posición quirúrgica, la obesidad, la edad, el hábito corporal o las enfermedades pulmonares previas pueden de alguna forma influir en la aparición y/o la perpetuación del colapso pulmonar.

i. Atelectasias por compresión

Aparecen cuando la presión transmural negativa que distiende al alveolo disminuye o desaparece llevando al colapso alveolar, situación que empeora en ausencia de respiración espontánea. La rápida aparición de atelectasias después de la inducción (< de 5 minutos) sugieren un mecanismo de compresión más que de reabsorción por oclusión de la vía aérea (Brismar B, 1985). El diafragma normalmente separa la cavidad abdominal del tórax y permite mantener una diferencia de presión que favorece la expansión pulmonar. Después de la inducción anestésica, el diafragma se desplaza en dirección cefálica por lo tanto pierde efectividad en mantener esa diferencia de presión favoreciendo la compresión de áreas pulmonares como son las bases. (Reber A, 1998. Tusiewicz K, 1977).

El colapso puede reducirse por estimulación del nervio frénico o con la utilización de ketamina, único inductor anestésico que mantiene la ventilación espontánea, lo cual refuerza la hipótesis de compresión como principal causa de atelectasias en anestesia general (Hedenstierna G, 1994. Tokics L, 1987). La zona diafragmática que más se desplaza después de la inducción es la más baja, mientras que la parte posterior se desplaza menos aunque está más influenciada por el efecto de los relajantes musculares. Las modificaciones en la geometría del tórax también contribuyen a la formación de atelectasias; con la utilización de TC se ha demostrado la disminución de la sección transversal del tórax en pacientes anestesiados (Krayner S, 1987). La suma de estos dos mecanismos contribuye en definitiva a una reducción de la capacidad residual funcional (CRF) producida por compresión o por pérdida de la tracción de la pared torácica (Wahba RW, 1991). La disminución del tono de los músculos intercostales, el desplazamiento de la sangre del tórax al abdomen con el consiguiente desplazamiento del diafragma y las alteraciones de la dinámica

diafragmática, aunque en menor medida, también contribuyen a la reducción de la CRF y a la aparición de atelectasia por compresión.

ii. Atelectasias por absorción

El principal mecanismo de producción es la pérdida de comunicación de la vía aérea con la atmósfera, que produce atrapamiento de gas en una unidad alveolar distal. En principio la presión dentro del saco es similar a la atmosférica y/o a la administrada con el gas fresco. Si la sangre venosa mixta (SVM) perfunde los alvéolos no ventilados, el siguiente paso será el desplazamiento del gas del saco alveolar a la sangre, hasta producir el colapso total de la unidad alveolar (Joyce CJ, 1993) Esta situación se acelera mientras mayor sea la FiO_2 del saco alveolar (aumenta el gradiente alveolo/SVM) (Burger EJ, 1968. Rothen HU, 1996). Fig B13.

Cuando disminuye la relación ventilación alveolar/perfusión (VA/Q) en una zona pulmonar por debajo del valor crítico, aumenta la aparición de atelectasias, especialmente con la utilización de FiO_2 alta. Por todo esto, se ha observado una reducción en el número de atelectasias cuando se utilizan FiO_2 más bajas en la inducción, en el mantenimiento y justo antes de la extubación (Reber A, 1996. Rothen HU, 1998. Rothen HU, Lancet. 1995).



Atelectasia pulmón derecho

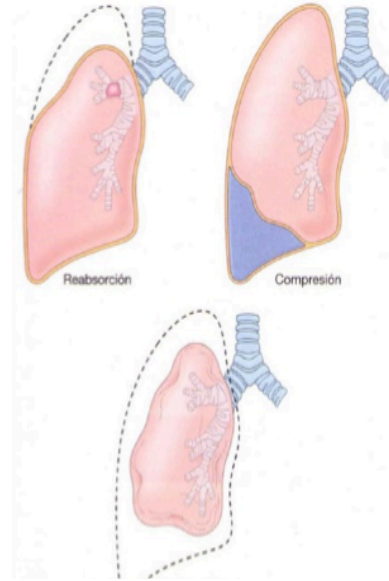


Figura B13 Atelectasia por reabsorción o por obstrucción: Consecuencia de una obstrucción total en una vía aérea. Atelectasia por compresión: surge siempre que la cavidad pleural se rellena en parte o del todo por un exudado líquido, sangre o aire. Atelectasia por contracción: tiene lugar cuando alguna transformación fibrótica del pulmón o de la pleura local o generalizada obstaculiza la expansión íntegra.

iii. Atelectasias por pérdida de surfactante

El surfactante pulmonar que recubre la superficie alveolar está compuesto por fosfolípidos (principalmente fosfatidilcolina), lípidos neutros y apoproteínas específicas (proteínas surfactante A, B, C y D). Esta sustancia estabiliza al alveolo mediante la reducción de la tensión superficial impidiendo el colapso alveolar.

La función estabilizadora del surfactante pulmonar puede estar afectada por los gases anestésicos, como se ha demostrado en trabajos realizados *in vitro*, en los que se ha visto que la disminución del volumen pulmonar se relaciona con la concentración utilizada de gases anestésicos (Woo SW, 1969). La ventilación mecánica también

disminuye la concentración de surfactante en la pared alveolar (Otis DR, 1993. Nakos G, 2003)

La recurrencia de atelectasias en menos de 5 min, después de la MR con FiO_2 1,0 o inmediatamente después de suprimir la PEEP con FiO_2 0,4 sugieren inestabilidad de la sustancia surfactante en los alvéolos colapsados.

Los tres mecanismos: compresión, absorción y disminución de surfactante pueden contribuir a la formación de atelectasias, aunque dado que la reserva y el recambio de surfactante es aproximadamente de 14 horas, su participación en la génesis de las atelectasias en pacientes con pulmón sano podría no ser relevante; sin embargo distinto es el papel del surfactante en la perpetuación de las atelectasias preformadas y en los pacientes con afectaciones agudas del pulmón como el SDRA. Por todo ello, se considera que la absorción del gas atrapado y la compresión son los dos mecanismos fundamentales de producción de atelectasias durante el período perioperatorio. (Magnusson L, 2003. Warner DO, 2000. Duggan M, 2005). (Fig.B14).

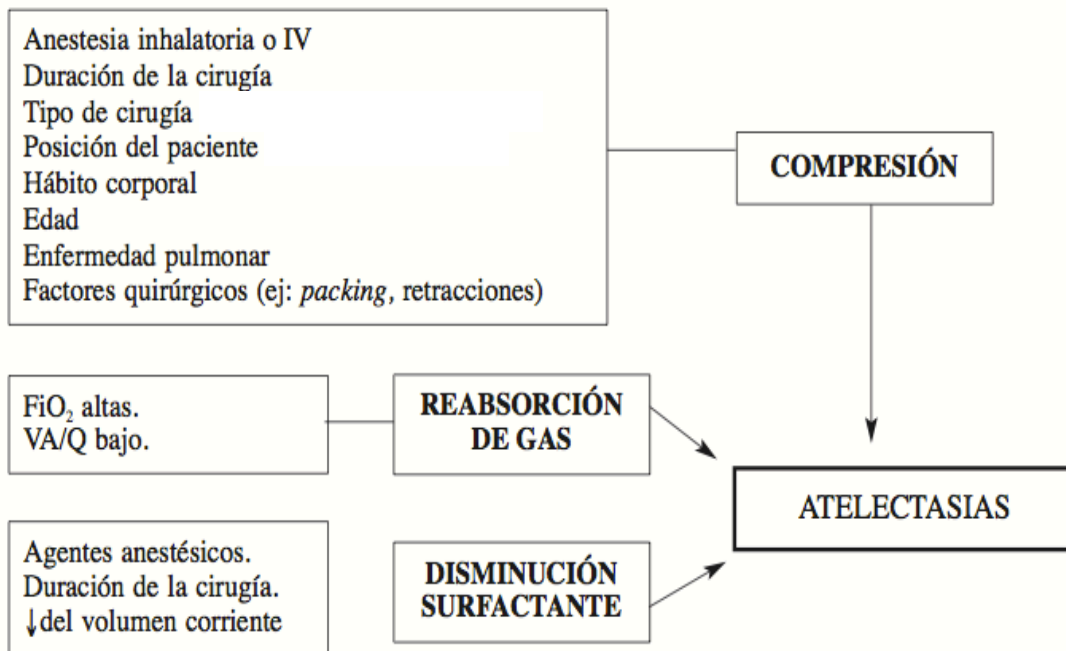


Figura. B14. Mecanismo de producción de atelectasias. IV: intravenoso. Va/Q: relación ventilación perfusión. FiO_2 : fracción inspirada de oxígeno. (Modificado de Duggan M, 2005).

b. Factores que influyen en la formación de atelectasias en anestesia general.

i. Fracción inspirada de oxígeno (FiO₂)

La utilización de altas concentraciones de oxígeno se ha relacionado con la formación de atelectasias (Rothen HU, 1995); así un estudio con TIVA (*total intravenous anesthesia*) demostró que sin preoxigenación no se veían atelectasias inmediatamente después de la inducción, sin embargo cuando se aumentaba la FiO₂ a 1,0 las atelectasias aparecían (Reber A, 1996).

La posibilidad de no poder intubar ni ventilar durante la inducción es impredecible en un número importante de pacientes que se someten a una anestesia general (Pearce A, 2005. Langeron O, 2000) y la utilización de concentraciones más bajas de oxígeno puede aumentar el riesgo de hipoxemia si el manejo de la vía aérea es difícil, por lo tanto el uso de FiO₂ baja durante la inducción no está recomendado (Edmark L, 2003), en tanto no se conozca el verdadero impacto de las atelectasias en la morbilidad y la mortalidad relacionada con las complicaciones postoperatorias.

Está siendo cuestionada la práctica habitual de utilizar FiO₂ entre 0,3 y 0,4 durante el mantenimiento de la anestesia general, ya que algunos estudios muestran que con una FiO₂ de 0,8 aumenta la respuesta antimicrobiana mediada por macrófagos en el pulmón (Kotani N, 2000), disminuye el índice de infecciones de la herida en cirugía colorrectal y no se observa diferencia en la incidencia y gravedad de las atelectasias entre FiO₂ de 0,30 y 0,80 en el primer día postoperatorio (Belda FJ, 2005). Todo ello sugiere, que la utilización de FiO₂ más altas probablemente sea beneficiosa en algunas situaciones. En un estudio randomizado, controlado y doble ciego, desarrollado por Belda et al. (Belda FJ, 2005) también se observó un resultado

favorable utilizando oxígeno suplementario con FiO_2 0,8 intraoperatorio y hasta 6 horas del postoperatorio en cirugía colorrectal. Disminuyó un 39% la infección asociada a la herida quirúrgica, y los pacientes tuvieron menor estancia hospitalaria.

La utilización de PEEP podría impedir la formación de atelectasias aún con FiO_2 1. (Neumann P, 1999), ésto permitiría la utilización de FiO_2 altas en pacientes seleccionados, considerando que es muy probable que no aumente la incidencia de colapso del parénquima pulmonar (Fig. B15).

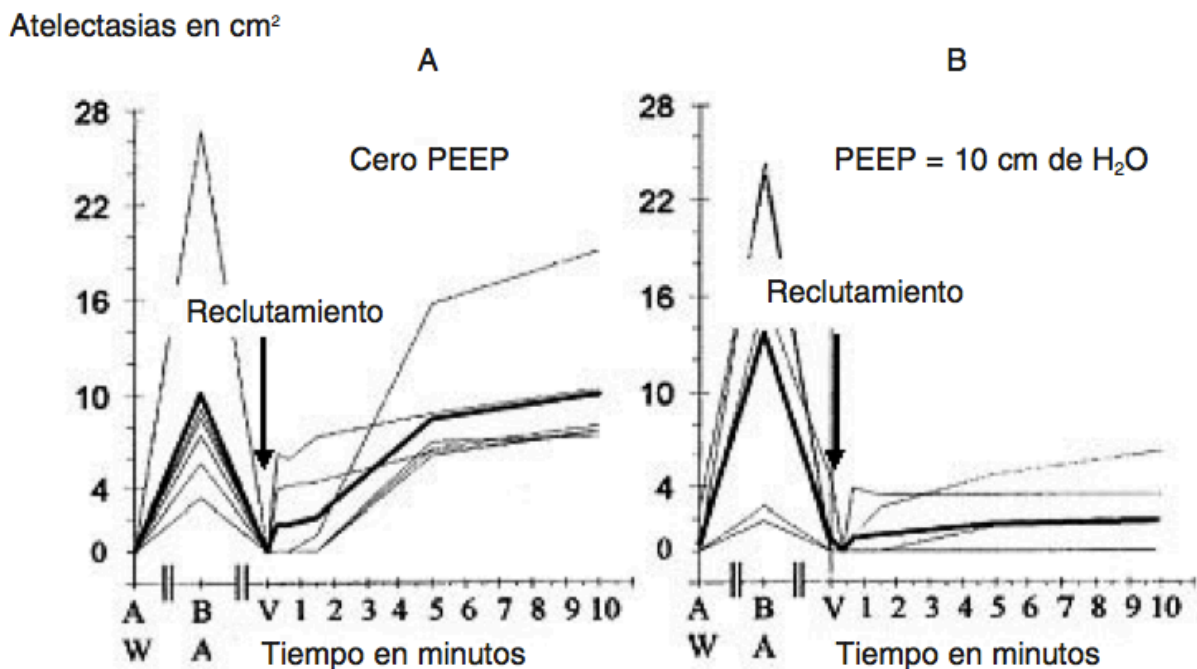


Figura. B15. Efecto de la PEEP en la prevención de atelectasias. Disminución del área de atelectasias en los pacientes con PEEP, el beneficio se mantiene, aún con la utilización de FiO_2 de 1.0. PEEP: Positive end expiratory pressure. FiO_2 : Fracción inspirada de oxígeno. (Tomado de Neuman P, 1999).

ii. Edad

Las atelectasias se presentan en todas las edades desde el RN hasta los pacientes adultos (Bendixen HH, 1963. Brismar B, 1985. Strandberg A, 1986). Los

niños (especialmente de 1 a 3 años) tienen una pared torácica muy deformable, la contracción del diafragma puede causar un movimiento paradójico del tórax, la compliance del pulmón está disminuida en relación con la del tórax lo cual se traduce en una disminución de la CRF comparado con el adulto (Craig DB, 1971. Gerhardt T, 1980).

Los niños están más predispuestos a la fatiga muscular, e incluso a la obstrucción de la pequeña vía aérea aún con respiración espontánea, por esa razón los niños tienen más riesgo de presentar atelectasias que los adultos (Lam WW, 1998). Así, se ha observado que en niños la aplicación de una estrategia de reclutamiento alveolar y la utilización de PEEP (5 cm de H₂O) de mantenimiento durante toda la anestesia es capaz de reclutar unidades alveolares y evitar la aparición de atelectasias (Tusman G, 2003. Serafini G, 1999).

iii. Posición quirúrgica y tipo de cirugía

En el adulto el cambio de posición de pie a decúbito supino disminuye la CRF (Klingstedt C, 1990) en 500-700 mL². Con la posición de Trendelenburg el contenido abdominal desplaza el diafragma en dirección cefálica con la consecuente disminución de CRF Slocum (HC, 1947). En el decúbito lateral el pulmón dependiente (inferior) está predispuesto a sufrir atelectasias mientras que el independiente (superior) aumenta su CRF (Kraye S, 1989). Con el decúbito prono aumenta levemente la CRF pero no disminuye significativamente la aparición de atelectasias (Lumb AB, 1991. Pelosi P, 2001).

Todas las cirugías que incluyan toracotomía tienen un aumento significativo de atelectasias, en especial si incluyen bypass cardiopulmonar (BCP) (Torda TA, 1974. Magnusson L, 1997). La utilización de PEEP durante el período de circulación extracorpórea, podría mejorar el intercambio gaseoso postoperatorio (Loeckinger A,

2000). Así mismo, la apertura del pulmón con una estrategia de reclutamiento alveolar y la aplicación de PEEP (5 a 10 cm de H₂O) después del BCP aumenta la CRF, mejora significativamente la oxigenación y no parece aumentar la post-carga del ventrículo derecho (Claxton BA, 2003. Reis Miranda D, 2005. Reis Miranda D, 2004)

Cuando se colapsa el pulmón no dependiente en cirugía torácica, el *shunt* derecha-izquierda intrapulmonar alcanza el 30% a 40% y esta situación se asocia a hipoxemia. Se estima que el pulmón dependiente podría ser responsable de hasta un 10% del *shunt*, y es muy probable que esa fracción de *shunt* se deba a las atelectasias en el pulmón dependiente (Tusman G, 2002).

Después de la cirugía abdominal abierta, la capacidad vital forzada cae más del 60% en el primer segundo (Williams CD, 1975. Craig DB. 1981), la CRF disminuye y aparecen áreas de colapso alveolar en la mayoría de los pacientes (Lindberg P, 1992. Hedenstierna G. 1989).

El dióxido de carbono utilizado en la cirugía abdominal laparoscópica, aumenta la presión intraabdominal e influye negativamente sobre la función pulmonar, reduciendo la CRF y favoreciendo la aparición de atelectasias (Kum CK, 1996). En el postoperatorio de colecistectomía laparoscópica, el atrapamiento de gas entre el diafragma y el hígado puede aumentar el dolor y comprometer la ventilación (Jackson SA, 1996. Fredman B, 1994. Alexander JI, 1987). Sin embargo, la lesión de los músculos de la pared abdominal es menor y favorece la recuperación de la función pulmonar (Frazee RC, 1991). En cirugía colorrectal laparoscópica los resultados son ambiguos.

iv. Volumen corriente o Volumen tidal (V_t)

En pacientes con lesión pulmonar se ha observado que la utilización de un modo ventilatorio que utilice volúmenes corrientes bajos previene el daño pulmonar, y

esto se traduce en un aumento de la supervivencia de estos pacientes (The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome, 2000. Slutsky AS, 1993) Sin embargo, no está recomendada la utilización de este modo ventilatorio en pacientes sin daño pulmonar si no se asocia con estrategias de reclutamiento pulmonar o PEEP, ya que aumenta la incidencia de atelectasias y por tanto de hipoxemia (Pontoppidan H, 1972. Egbert LD, 1963).

c. Detección de atelectasias en anestesia general

Las atelectasias pueden sospecharse cuando hay una alteración aguda en la fisiología pulmonar que se puede manifestar como hipoxemia con disminución de la saturación de O₂ (SpO₂), disminución de la C_{dyn} o aumento de las resistencias pulmonares. La confirmación de la aparición de atelectasias se puede realizar por diferentes métodos.

i. Radiografía de tórax convencional

Los signos generales de atelectasia se relacionan con la pérdida de volumen, el signo más directo, sensible y relevante es el desplazamiento de la cisura. Otros signos como el desplazamiento del mediastino, desviación de la tráquea o la elevación del hemidiafragma ipsilateral son la expresión máxima de la pérdida de volumen. Cuando se afecta un lóbulo, el aumento de densidad del parénquima colapsado (a menudo triangular) y la hiperinsuflación compensatoria de los territorios ventilados se puede detectar en al menos una proyección (Simon G, 1975). Si las atelectasias se producen por obstrucción, se puede visualizar el árbol bronquial a partir del cual hay ausencia de ventilación, pero si las atelectasias se producen por absorción, puede ser difícil de diagnosticar desde le punto de vista radiológico.

A pesar de los signos radiológicos, la efectividad de la radiografía de tórax para detectar atelectasias durante la anestesia general o durante la ventilación mecánica es menos evidente (Prys-Roberts C, 1967).

ii. Tomografía computarizada (TC)

La Tomografía Computarizada (TC) es el método de elección para la visualización del pulmón, por su elevada disponibilidad, resolución y velocidad. Con la TC convencional es posible medir toda la superficie pulmonar aireada, volúmenes pulmonares por regiones y las áreas reclutadas en un número variado de condiciones clínicas e intervenciones (Simon BA. 2000).

Las atelectasias en el scanner han sido definidas como píxeles con valores de atenuación entre -100 (blanco) y +100 (negro) unidades Hounsfields. La primera vez que se diagnosticaron atelectasias en un paciente anestesiado fue en 1980 (Brismar B, 1985. Damgaard-Pedersen K, 1980). Posteriormente Lundquist (Lundquist H, 1995) estudió en pacientes anestesiados para cirugía abdominal programada, las diferentes densidades pulmonares antes y después de la inducción, identificando las áreas dependientes del pulmón como las que más tendencia al colapso tenían, y observó que más del 90% de los pacientes anestesiados presentaban áreas de atelectasias. Rouby (Rouby JJ, 2000) valoró la sobredistensión alveolar inducida por PEEP con TC y determinó el umbral para diferenciar el reclutamiento inducido por PEEP de la sobredistensión alveolar inducida por PEEP, fijando el límite en 900 unidades Hounsfield (UH), de tal manera que las áreas que presenten densidades iguales o mayores a 900 UH se consideran sobredistendidas.

9. ESTRATEGIAS DE RECLUTAMIENTO ALVEOLAR.

Las MR pulmonar se definen como estrategias ventilatorias utilizadas para tratar el efecto negativo del colapso pulmonar (Lachmann B, 1992). Lo que se pretende con ellas es abrir las áreas de pulmón colapsadas y posteriormente mantenerlas abiertas.

En los siguientes apartados vamos a centrarnos en la MR utilizada en pacientes con pulmón sano sometidos a anestesia general. De los diferentes métodos para abrir el alvéolo o evitar que se colapse destacamos:

a. Métodos para la realización de MR

i. Utilización de PEEP

Su utilización en la prevención de atelectasias durante la inducción anestésica fue estudiada por Rusca (Rusca M, 2003) en pacientes sometidos a cirugía programada utilizando presión positiva continua en la vía aérea; CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*), de 6 cmH₂O con ventilación espontánea y luego una PEEP de 6 cmH₂O con ventilación mecánica. En la TC post inducción no aumentó el porcentaje de atelectasias respecto a la TC pre-inducción, además mejoró la oxigenación y disminuyó la PaCO₂ respecto del grupo control.

Uno de los principales problemas de la aplicación de PEEP altas (> de 8 cm de H₂O), si no se realiza una MR previamente, es que puede sobredistender alvéolos abiertos, comprimir los vasos que los irrigan y de esta manera aumentar el *shunt* y empeorar la oxigenación. Por todo ello, la utilización de PEEP de forma aislada, hoy en día, se considera especialmente útil en la prevención del colapso alveolar de los alvéolos ya abiertos después de alguna MR, ya que se ha demostrado que los alvéolos

atelectasiados una vez abiertos son inestables y sin una adecuada PEEP se vuelven a cerrar (Kavanagh BP, 2003).

El tratamiento precoz con CPAP en el postoperatorio también podría ser beneficioso, considerando que las atelectasias son una de las principales causas de hipoxemia postoperatoria en los pacientes con pulmón sano. Squadrone (Squadrone V, 2005) diseñó un estudio que incluía pacientes sin patología pulmonar, que a partir de la primera hora del postoperatorio de cirugía mayor abdominal presentaban relación de presión arterial de O_2/FiO_2 menor o igual a 300; los randomizó en dos grupos: CPAP durante 6 horas vs. oxígeno suplementario. El estudio tuvo que suspenderse en la primera revisión ya que el número de pacientes que requirió intubación orotraqueal en los primeros 7 días postoperatorios fue del 10% en el grupo control frente a 1% en el grupo CPAP con una $p < 0,005$. La mortalidad fue menor en el grupo CPAP, al igual que la incidencia de neumonía y sepsis. El tratamiento precoz con CPAP podría disminuir las complicaciones pulmonares postoperatorias.

ii. Reclutamiento con maniobras de capacidad vital.

Las maniobras de capacidad vital (MCV) consisten en insuflar el volumen necesario hasta alcanzar una presión en la vía aérea suficiente para reabrir los alvéolos colapsados. El uso de “suspiros”, aproximadamente el doble del V_t , ha sido usado con la intención de reclutar alvéolos. Sin embargo, en 1993 Rothen et al. (Rothen HU, 1993) demostraron que con V_t habitual o con presiones pico de 20 cmH₂O, que moviliza aproximadamente el doble del V_t , no se consigue la apertura de alvéolos colapsados (Figura A16); pero utilizando presiones de 30 cmH₂O comenzaban a reducirse las atelectasias y no desaparecían hasta alcanzar presiones de 40 cmH₂O durante 15 segundos (Tabla B3-Figura B16).

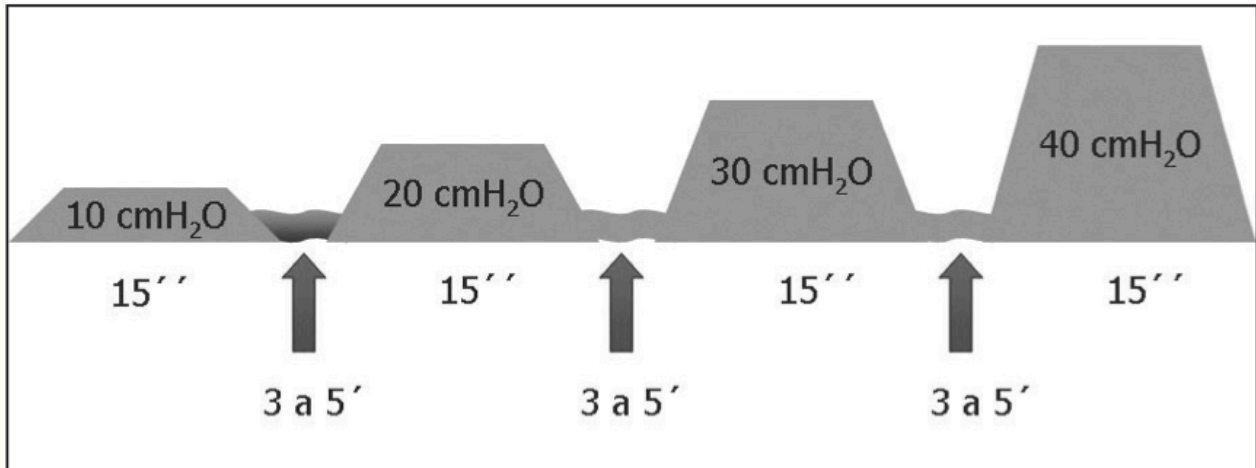


Figura B16. Reexpansión progresiva de atelectasias según aumenta la presión positiva continua en la vía aérea. Cuando se alcanzan los 40 cmH₂O, se abre más del 95% del tejido pulmonar colapsado (tomado de Rothen HU, 1995).

Autor	RTothen HU, 1995	Tusman G, 1999	Tusman G, 2002
Limite de la válvula APL (en cmH ₂ O)	40	40	40
FiO ₂	0,40	0,40	0,40
FR	Apnea	8	12
Relación I:E	/	1:2	1:1
Pausa Inspiratoria	15seg	20%	No especificado
Maniobra de Capacidad vital +/- PEEP	Presión continua en la vía aérea, válvula APL cerrada. Limitada a 40 cmH ₂ O durante 15 seg	Aumento progresivo de la PEEP de 5 en 5 hasta 15 cmH ₂ O. De 3 a 5 ciclos respiratorios en cada valor. Una vez alcanzada una PEEP de 15 cmH ₂ O, aumentar progresivamente el Vt inspiratorio de 20 cmH ₂ O hasta alcanzar una presión pico de 40 cmH ₂ O o 18 ml/kg de Vt (mantener por 10 ciclos respiratorios y después volver a Vt previo	Aumento secuencial de presión inspiratoria pulmonar y de PEEP cada 5 ciclos respiratorios: 25/5-30/10 y 40/20 durante 10 ciclos. Gradiente de 20 cmH ₂ O. Después de los 10 ciclos volver a Ventilación basal
PEEP de mantenimiento	No se utilizó	Ya con Vt habitual, reducir la PEEP de 5 en 5 cmH ₂ O hasta llegar a 5 cmH ₂ O	Ventilación convencional manteniendo una PEEP de 8 cmH ₂ O
Margen de seguridad	/	Si la TAS disminuye mas del 20% suspender la MR e infundir 500 ml de Solución Salina antes de volver a intentarlo	PVC>10mmHg antes de la MR. Si FC o TAS varia mas del 15% suspender la MR e infundir 500ml de Solución Salina antes de volver a intentarlo
FiO ₂ : fracción inspirada de oxígeno. FR: frecuencia respiratoria. PEEP: presión positiva al final de la espiración. APL: limitador de presión ajustable (<i>adjustable pressure limiting</i>). Vt = volumen tidal. MR = maniobra de reclutamiento.			

Tabla B3. Diferentes estrategias de la maniobra de reclutamiento pulmonar.

En 1995 Rothen et al. (Rothen HU, 1995), presentaron un trabajo realizando un corte de TC cada segundo durante 26 segundos y observaron que la mayoría de las atelectasias se reexpandían a los 7 segundos, y las áreas de parénquima que no lo hacía tampoco se expandieron prolongando el tiempo de exposición a presiones elevadas.

También se ha utilizado la presión continua en la vía aérea para reclutar parénquima pulmonar en pacientes con SDRA (The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome 2000. The National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. 2004.) Amato (Amato B. 1998) aplicó MR alveolar a pacientes con SDRA ventilados con V_t bajo, utilizando presión positiva continua hasta alcanzar los 35 ó 40 cmH₂O durante 40 segundos, 1 ó 2 veces al día y especialmente después de desconexiones inadvertidas del respirador. Tras cada maniobra se dejaba una PEEP basal según curva de presión volumen (un valor de presión de 2 cmH₂O por encima del punto de inflexión inferior de la curva). Con esta estrategia se logró una mejoría significativa de la oxigenación, permitiendo disminuir la FiO₂.

iii. MCV + PEEP

La combinación de una MR asociada a una PEEP de mantenimiento parece ser segura y eficaz en disminuir la incidencia de atelectasias (Tusman G, 2002. Tusman G, 2003. Tusman G, 1999. Tusman G, 2002. Tusman G, 2004) decidieron combinar la utilización de MCV dirigidas a aumentar la presión pico en la vía aérea hasta 40

cmH₂O o un V_t de 18 ml kg⁻¹, combinado con una PEEP durante el reclutamiento de 15 cmH₂O, con el objetivo de disminuir la amplitud de presión y reducir la fuerza de cizallamiento que podrían dañar la superficie alveolar (Tabla 1-Figura 4). Con esta MR se logró aumentar la PaO₂, y el efecto se mantuvo más de 120 minutos. No hubo evidencia de barotrauma en la Rx control, ni tampoco alteraciones hemodinámicas.

Quizás la limitación de este estudio es que los pacientes no tenían monitorización invasiva de la tensión arterial, aunque, evidentemente, si hubo alguna alteración transitoria que no fue registrada, no tuvo impacto como para perpetuarse cuando cesó la maniobra. Debemos tener en cuenta que este estudio al igual que los de Rothen (Joyce CJ, 1993. Lundquist H, 1995. Rouby JJ, 2000) han sido realizados en pacientes con pulmón sano; no incluían cirugía torácica, abdominal alta, ni laparoscópica; por tanto podría ser arriesgado extrapolar los datos del estudio de Tusman (Tusman G, 1999) a pacientes con patología pulmonar o en otras condiciones quirúrgicas.

En el año 2002, Tusman et al (Tusman G, 2004) diseñaron una MR (Tabla B3-Figura B17), aplicada en cirugía torácica durante la ventilación unipulmonar sobre el pulmón dependiente.

Esta estrategia de reclutamiento controlada por presión combinando MCV + PEEP aumentó de forma significativa la PaO₂ ($p < 0,01$).

Si bien esto ha sido utilizado durante la ventilación a un pulmón en pacientes a quienes se realizaba una toracotomía, esta MR podría aplicarse a otros pacientes con pulmón sano en cirugías que no impliquen el tórax.

En el año 2006 se publicó un trabajo (Whalen FX, 2006) que randomizó pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica laparoscópica a recibir MR alveolar y mantenimiento con PEEP vs terapia ventilatoria estándar. Como

mostraron estudios previos, los pacientes randomizados a recibir una MR presentaron una mejoría de la oxigenación intraoperatoria, que se mantuvo durante 30 minutos; sin embargo el beneficio desapareció después de la extubación traqueal. Aún se necesitan más estudios para conocer el beneficio real de la aplicación de MR en cirugía bariátrica, es posible que la utilización de una MR más CPAP en el postoperatorio inmediato tenga un impacto positivo sobre la morbilidad asociada a la presencia de atelectasias en estos pacientes.

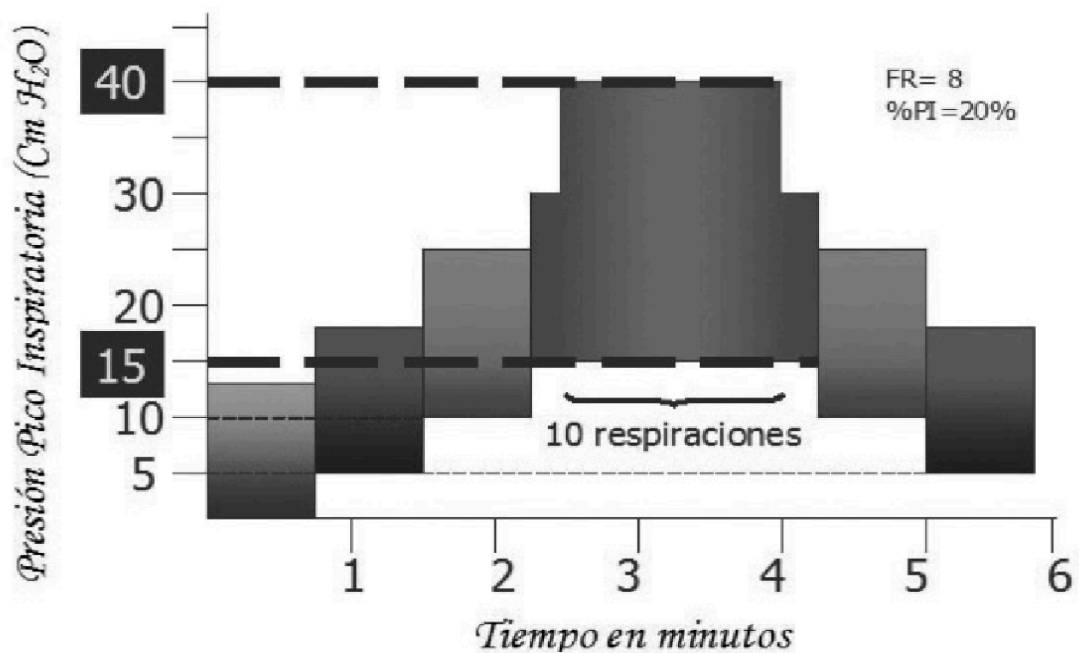


Figura. B17. Estrategia de reclutamiento alveolar (tomado de Tusman G, 2002). Aumento progresivo de la PEEP hasta 15 cmH₂O (línea gruesa discontinua inferior) con Vt estándar. A partir de 15 cmH₂O de PEEP se incrementa el Vt hasta una presión pico de 40 cmH₂O (línea gruesa discontinua superior). Después del reclutamiento se vuelve a Vt estándar y se deja una PEEP de 5 cmH₂O (línea fina discontinua inferior). PEEP: positive end expiratory pressure. Vt: volumen tidal. Ppico: presión pico. FR = frecuencia respiratoria. PI = pausa inspiratoria.

b. Impacto clínico de las atelectasias

La hipoxemia postoperatoria es un evento muy frecuente que afecta a entre el 30 y el 50% de los pacientes aun después de una cirugía sin complicaciones (Hofer S, 2006). Hasta el 40% de las hipoxemias postoperatorias pueden llegar a complicarse dependiendo del tipo de cirugía, la edad del paciente y su peso (Arozullah AM, 2000).

La administración de oxígeno y la espirometría incentivada suelen ser tratamiento suficiente, aun así la insuficiencia respiratoria se puede presentar (Stock MC, 1985). En un estudio observacional que incluía a 24.000 pacientes (Rose DK, 1994), el 10% requirieron alguna intervención distinta de oxígeno suplementario, lo cual aumentó la morbilidad y la mortalidad. Los pacientes adultos que tuvieron una hipoxemia leve pero sostenida ($SpO_2 > 85\%$ y $< 90\%$) más de 5 minutos o un episodio de hipoxemia grave ($SpO_2 < 80\%$) tuvieron más incidencia de isquemia silente postoperatoria (Lawrence VA, 1995).

Aunque la depresión respiratoria asociada al efecto residual de los anestésicos, la hipovolemia, el gasto cardiaco bajo y la anemia pueden ser causa de hipoxemia postoperatoria, las atelectasias son una causa importante de su aparición. Sí, parece probable que la prevención de atelectasias durante la inducción, el mantenimiento y el postoperatorio, pueden aumentar las reservas de oxígeno y disminuir la incidencia de hipoxemia postoperatoria, así como las complicaciones asociadas a la misma.

10. ESTRATEGIAS DE PULMÓN ABIERTO

La gran mayoría de los estudios sobre la estrategia de pulmón abierto (open lung approach, OLA), que intenta optimizar la mecánica pulmonar y minimizar el daño pulmonar mediante el empleo de MR y el uso de una PEEP óptima que

mantenga los alveolos reclutados abiertos, se han realizado en pacientes adultos o en modelos animales. (Amato MB, 1998. Grasso S, 2009. Rimensberger P, 1999. Farias LL, 2005. Pavone, 2007. Oba, 2009). El OLA no ha sido estudiado suficientemente en profundidad en pacientes neonatales o pediátricos. La realización de MR en pacientes neonatales presenta la dificultad de que la compliance pulmonar es muy amplia y variable dependiendo de la edad gestacional y de la madurez pulmonar de RN, por lo que la caja torácica en el neonato no ejerce protección alguna frente al barotrauma por lo que es frecuente el neumotórax y neumomediastino. Por ello, la MR en neonatos no está muy difundida debido a su riesgo, incluso su empleo está contraindicado en algunas unidades de cuidados intensivos pediátricos (Mehta, 2004. Halbertsma, 2005). Cuando un paciente neonatal manejado con VM convencional precisa niveles de PEEP superiores a 3-5 cmH₂O, se pasa de la técnica convencional a la técnica de VAFO, sin realizar ninguna maniobra de OLA previamente. Se requieren más estudios comparativos entre la VAFO y el OLA (Randolph AG, 2009. Cools F, 2009).

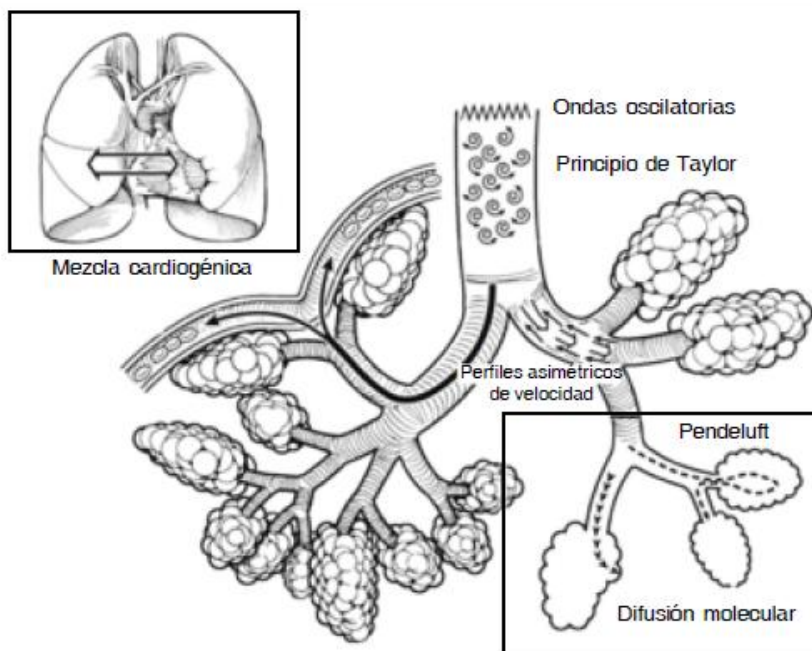


Figura B18. Esquema representativo del mecanismo de acción de la ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO)

a. Presiones máximas seguras en las MR.

No existen estudios específicamente diseñados para calcular o estimar cuál sería la presión de apertura pulmonar y la presión máxima de reclutamiento que no genere barotrauma directo (presión máxima de seguridad) en modelos de pulmón pediátrico en condiciones de pulmón sano durante la anestesia o en pacientes pediátricos críticos.

La existencia de un umbral de presiones se ha sugerido por algunos autores (Omlor G, 1993). La VM en pulmones caninos aislados y sometidos a presiones inspiratorias elevadas (45 a 65 cm H₂O) aumenta el coeficiente de filtración capilar, lo que afecta a la permeabilidad microvascular (Parker, 1984). Sin embargo, el edema pulmonar, es debido probablemente al aumento de la permeabilidad capilar que aparece con una presión inspiratoria de 13 cm H₂O en pulmones de rata aislados y perfundidos (Omlor G, 1993).

Con animales de experimentación se han realizado algunos estudios *in vivo*. Uno de ellos producía incrementos graduales en el Vt en corderos. Estudiaba su efecto sobre el flujo linfático y la concentración proteica, concluyendo que las alteraciones microvasculares se generan cuando se producen un umbral de presión de 43 a 61 cm H₂O (Carlton DP, 1990). Sin embargo se ha publicado que una presión inspiratoria de 30 cmH₂O en ratas es suficiente para que se desarrolle edema pulmonar inducido por la ventilación mecánica (Webb HH, 1974). De forma similar, también en ratas, se produce un edema pulmonar moderado tras 1 hora de VM con un Vt de 20 ml/kg (Cilley RE, 1993). Se ha descrito que la VM en ovejas con una presión inspiratoria de

30 cmH₂O durante más de 40 horas produce un aumento del peso pulmonar y en alteraciones patológicas macroscópicas. (Tsuno K, 1990).

b. MR en pacientes con pulmón sano durante la anestesia: prevención y manejo de atelectasias.

La anestesia general induce en pacientes con pulmones sanos la aparición de zonas de colapso pulmonar, lo que genera alteración en la relación ventilación/perfusión. Las atelectasias producidas durante la anestesia general pueden predisponer a complicaciones en el periodo perioperatorio que pueden persistir horas o incluso días tras la intervención quirúrgica.

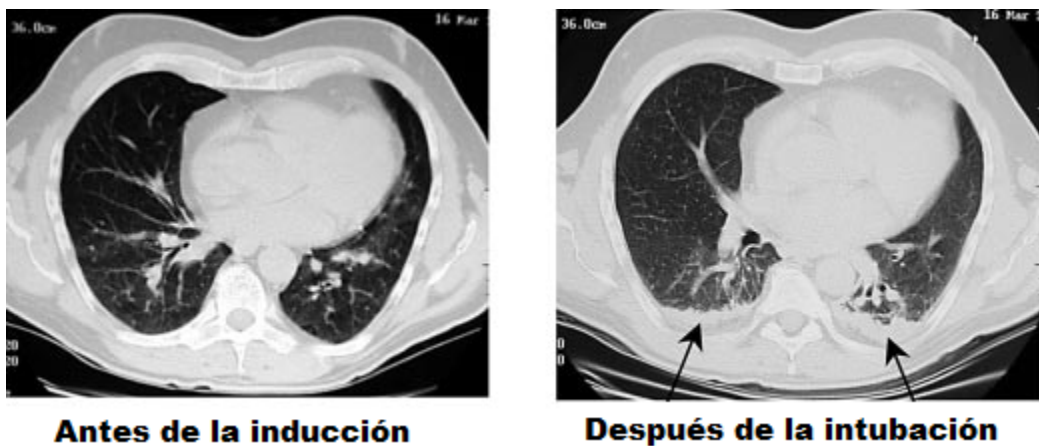


Figura B19. Tomografía computarizada de los pulmones antes y después de la inducción anestésica. Imagen tomada de Magnusson L, 2003.

La aparición de atelectasias puede prevenirse, en parte, mediante el uso de FiO₂ limitadas y mediante el uso de presión positiva continua durante la inducción anestésica. La MR han demostrado su utilidad durante la anestesia general de pacientes sin patología pulmonar sometidos a diferentes intervenciones quirúrgicas,

normalizando la función pulmonar durante el periodo intraoperatorio (Tusman, G 2010). En pacientes pediátricos, el uso de esta técnica es útil para mejorar la Cdyn y la oxigenación, (Schoy TV, 2009. Kim JT, 2010) así como para reducir la formación de atelectasias (Tusman, G 2003).

La importancia de la PEEP para mantener el reclutamiento alveolar ha sido puesta de manifiesto, entre otros autores, por el grupo de Nieman mediante filmaciones alveolares in vivo. La PEEP, cuando es entendida como PEEP de apertura pulmonar, disminuye la incidencia de lesión pulmonar si se alcanzan picos de presión elevados. Dicho de otra forma cuando el “driving pressure” se disminuye se produce una menor lesión alveolar que cuando este se mantiene elevado. Lo que se desconoce actualmente es hasta donde podemos elevar el pico de presión pulmonar y poder conseguir una mayor apertura alveolar sin producción de volu-barotrauma ni otros efectos adicionales.

11. REPERCUSIÓN DE LA MANIOBRA DE RECLUTAMIENTO

a. Barotrauma.

El principal riesgo de las MR durante la VM es la posibilidad de inducir baro/volutrauma directo con el deterioro clínico del paciente que esto conlleva (Fig. A20). Por ello, las primeras MR publicadas recomendaban emplear CPAP y no superar los 20 cmH₂O como presión intrapulmonar máxima. Posteriormente, se recomendó realizar las MR en la modalidad Ventilación Controlada por Presión (PCV: Presión Control Ventilation) alcanzándose presiones hasta 35-45 cmH₂O (Pelosi, P. 1999; Odenstedt, H. 2005; Farias, LL. 2005; Riva, DR. 2008; Albert, SP. 2009; Duff, JP. 2007; Maggiore, SM. 2003; Rzezinski, AF. 2009; Steimback, PW. 2009). Sin

embargo, los pacientes con SDRA más severo parecen necesitar presiones más elevadas para lograr el reclutamiento pulmonar. De ahí que se hayan descrito MR que alcanzan los 60 cmH₂O (Fujino, Y. 2001; Medoff, BD. 2000), aunque muchos autores son todavía reacios a llegar durante la práctica clínica a estos picos tan elevados de presión al realizar MR en el paciente adulto por el riesgo de baro/volutrauma (Fig. B20). Este temor tan extendido es aún más importante en los pacientes pediátricos. Existen actualmente pocas unidades de cuidados intensivos pediátricos que pauten esta maniobra en sus pacientes debido a posibles complicaciones. (Halbertsma, FJ. 2005; Mehta, NM. 2004; Duff, JP. 2007; Turner DA, 2007). Fig. B20.

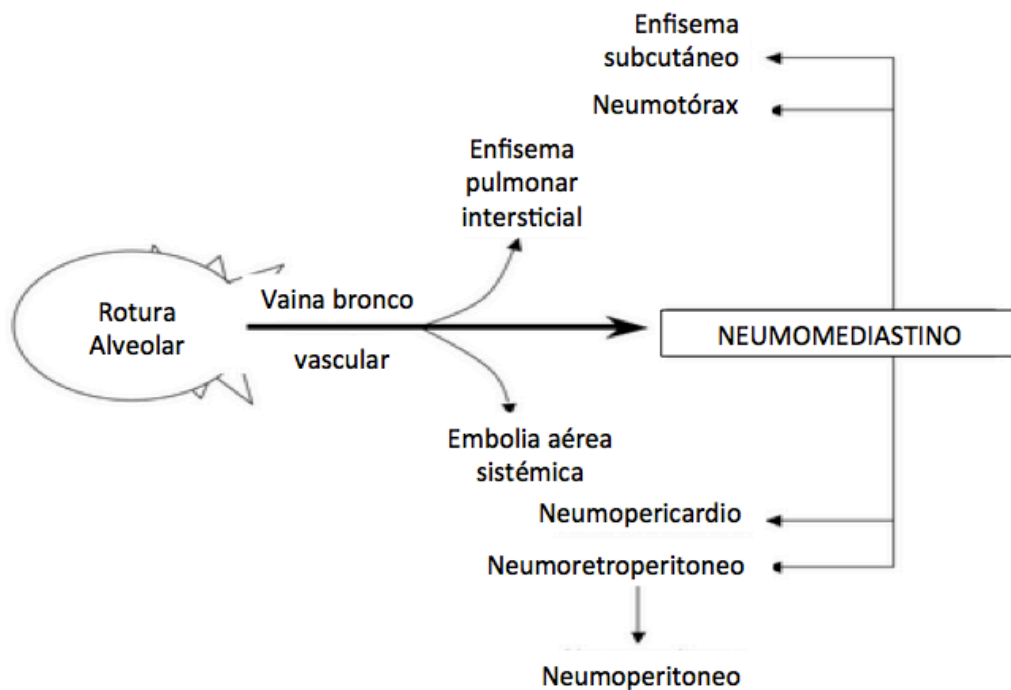


Figura B20. Complicaciones de la maniobra de reclutamiento (MR) con picos de presión elevados que pueden producir volu-barotrauma.

b. Repercusión de la maniobra de reclutamiento en la oxigenación.

Aunque en la paciente adulto está ampliamente demostrado que los parámetros de oxigenación y dinámica ventilatoria como V_t y Presión de O₂ arterial (PaO₂)

aumentan tras la realización de las MR en cualquiera de sus formas, en el paciente neonatal aún no se haya demostrado. Al no realizarse esta técnica en la práctica clínica en las unidades de neonatales y haber muy pocos estudios que confirmen la mejoría de los parámetros de oxigenación en el paciente neonato, a pesar de que se podría suponer que ocurriría lo mismo que en el paciente adulto. No obstante la indicación de la MR en paciente RN patológico tendría más riesgo de volu-barotrauma.

c. Repercusión de la maniobra de reclutamiento sobre la estabilidad hemodinámica.

Las MR presentan el inconveniente de que pueden originar gran repercusión hemodinámica, sobre todo cuando se indican en neonatos y lactantes menores de 1 año. (Magnusson, L 2003- Suarez-Sipmann, F. 2007).

Diferentes autores han indicado que al realizar MR en adultos se produce disminución de la presión arterial, del gasto cardiaco y taquicardia, provocando inestabilidad hemodinámica (Toth I, 2007). La explicación fisiopatológica es que las MR producen compresión de los vasos intratorácicos y de las cavidades cardiacas, sobre todo de las aurículas, originando disminución de la precarga cardiaca. Como consecuencia de ello disminuye el volumen telediastólico y el volumen sistólico subsecuentemente. Se cree que este mecanismo de hiperpresión intrapulmonar producido por las MR, no solo disminuye la presión arterial sistólica (PAS) y el gasto cardiaco (GC), sino que para compensar este efecto hemodinámico negativo aumenta la frecuencia Cardiaca (FC) y de la presión venosa central (PVC).

En el neonato las condiciones fisiológicas son distintas a las del adulto. Los pulmones son menos distensibles que los de los adultos. De hecho la Cdyn normal (parámetro que indica la capacidad que tiene un pulmón para distenderse en función de una determinada presión) es de 3-4ml/cm de H₂O para un neonato de 3-4kg de peso,

mientras que para un adulto los valores normales varían entre 40 y 50 ml/cm de H₂O. Por otra parte, en el RN el GC depende fundamentalmente de la FC y no del volumen, en vez de la PAS, por lo que las variaciones en la precarga probablemente no influya tanto en la hemodinámica como en los niños mayores y los adultos. Estas diferencias fisiológicas entre el adulto y el niño sugieren que la inestabilidad hemodinámica podría ser menos frecuente en los neonatos que en los adultos al realizar la MR.

12. VALORES OXIMÉTRICOS.

Los parámetros oximétricos nos permiten conocer el estado de oxigenación sanguíneo.

a.-Valores oximétricos directos

Entre ellos destacan la PaO₂ y la presión arterial de anhídrido carbónico (PaCO₂).

En las determinaciones gasométricas existen ciertas limitaciones. Si la saturación de O₂ es muy elevada solo se obtienen algunos valores. El valor obtenido relacionado con el estado de oxigenación es la presión parcial de O₂. La relación con los valores de cooximetría de interés es la hemoglobina y el hematocrito. Respecto a los valores relacionados en el equilibrio ácido/base (el pH), los electrolitos y metabolitos (como el bicarbonato (HCO₃⁻), el Exceso de Bases (EB) o el lactato se obtienen todos ellos en el gasómetro (Fig. B21).

De estos valores oximétricos hallados mediante gasometrías arteriales y venosas se obtendrá la media del aumento de PaO₂ que se produce al final de la MR, así como ver si se ha producido una apertura pulmonar total: PaO₂/FiO₂>300 o PaO₂+PaCO₂>400.



Figura B21 .Gasómetro ABL 90 Radiometer APS Dinamarc. Gasómetro utilizado para el análisis de gasometrías en este trabajo.

b.-Valores oximétricos indirectos

Con los datos gasométricos se pueden obtener otros valores importantes de manera indirecta mediante formulas derivadas. Entre estos valores es de interés señalar la Diferencia Alveolo Arterial de O_2 ($D(A-a)O_2$) y el shunt intrapulmonar.

$$D(A-a)O_2 = FiO_2 \times (Pb - PH_2O) - \left(\frac{PACO_2}{R} \right) - PaO_2$$

- $D(A-a)O_2$: Diferencia alveolo-capilar de O_2
- FiO_2 : Fracción inspiratoria de $O_2 = 1$
- Pb : Presión atmosférica = 760 mmHg
- PH_2O : Presión parcial de agua = 47 mmHg
- $PACO_2^*$: Presión arterial de CO_2
- PaO_2^* : Presión arterial de O_2
- R : Coeficiente respiratorio = 0,8

*Presión parcial de CO_2 y O_2 son valores obtenidos de las gasometrías en mmHg.

$$\text{Shunt} = (CcO_2 - CaO_2) / (CcO_2 - CvO_2)$$

- CcO_2 : Contenido capilar de $O_2 = O_2$ unido a Hb (1g de Hb tiene 1,36ml de O_2) + O_2 en alveolo.
- CaO_2 : Contenido arterial de $O_2 = O_2$ unido a Hb (1g de Hg tiene 1,36ml de O_2) + O_2 disuelto en plasma arterial.
- CvO_2 : Contenido venoso de $O_2 = O_2$ unido a Hb (1g de Hg tiene 1,36ml de O_2) + O_2 disuelto en plasma venoso.

$$CcO_2 = (1,36) \times (Hb) \times (\text{Sat. arterial } O_2) + 0,003 (PAO_2)$$

$$CaO_2 = (1,36) \times (Hb) \times (\text{Sat. arterial } O_2) + 0,003 (PaO_2)$$

$$CvO_2 = (1,36) \times (Hb) \times (\text{Sat. arterial } O_2) + 0,003 (PvO_2)$$

Sat. arterial de $O_2 =$ Saturación arterial de O_2
Sat. venosa de $O_2 =$ Saturación venosa de O_2

c.- Interpretación de los datos obtenidos de las fórmulas derivadas.

i. Diferencia alveolo-capilar de O_2 ($D(A-a)O_2$). Si aumenta la $D(A-a)O_2$ en cada escalón de presión de la MR significa que hay una alteración en el paso de O_2 a través de la membrana alveolo-capilar. Por lo tanto se produce un aumento de la distancia entre el capilar y el alveolo que antes no existía. Esta alteración posiblemente la cause la MR. Si la MR produce un aumento de la $D(A-a)O_2$ es porque esta posiblemente produce un daño alveolar. Si no se produce aumento probablemente es porque no se ha producido daño alveolar.

ii. Shunt intrapulmonar.

Si los valores obtenidos de en cada escalón de presión de la MR son descendentes, es porque el shunt intrapulmonar va disminuyendo y porque cada vez se van ventilando más alveolos perfundidos. Si esto ocurre significa que al comenzar la VM ya había alveolos perfundidos que previamente estaban colapsados (alveolos atelectasiados) y que tras la MR se han abierto, favoreciendo la oxigenación sanguínea. Si los valores del shunt intrapulmonar no varían significaría que los alveolos se mantienen abiertos al comienzo de la VM, que no existían atelectasias y que la MR sería innecesaria (Fig. B22).

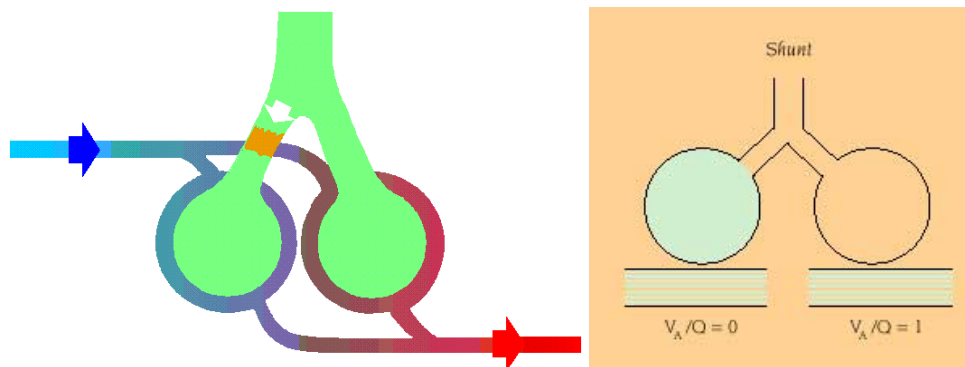


Figura B22. Esquema representativo de la formación de Shunt

13. VALORES HEMODINÁMICOS.

Una de las diferencias fisiológicas entre el RN y el adulto es que en el primero el gasto cardiaco es fundamentalmente dependiente de la FC, mientras que en el segundo depende fundamentalmente del volumen y la presión arterial (PA). Esta diferencia hace que un valor de referencia a la hora de valorar si se produce inestabilidad hemodinámica es la presión arterial media (PAM).

a. Medición de parámetros hemodinámicos.

Con a la monitorización invasiva de la PA podemos valorar la situación hemodinámica y comparar los valores de FC, PAS, presión arterial diastólica (PAD), PAM y PVC a lo largo de la MR en los diferentes escalones de presión así como las variaciones de las mismas. Si comprobamos que los datos obtenidos son estadísticamente iguales a lo largo de la MR significará que la MR no produce inestabilidad hemodinámica. Consideramos inestabilidad hemodinámica cuando aumenta o disminuye la FC, la PAS o la PAD al menos el 20% de su valor basal.

b. Cálculo de parámetros hemodinámicos mediante la modificación de la ecuación de Fick

Mediante la modificación de la ecuación de Fick conocemos el consumo de O₂ (VO₂) que nos ayuda a analizar con mayor profundidad la repercusión hemodinámica que tienen las MR pulmonar.

$$VO_2 = CaO_2 \times IC \times 10$$

También podemos conocer el IC en ml/min/m² mediante la variación de la ecuación de Fick:

$$VO_2 = (CaO_2 - CvO_2) \times IC \times 10$$

$$IC = VO_2 / ((CaO_2 - CvO_2) \times 10)$$

$$VO_2 = (V_{ti} \times FiO_2) - (V_{te} \times FeO_2)$$

V_{ti} = Volumen tidal inspiratorio

V_{te} = Volumen tidal espiratorio

Calculado mediante calorimetría indirecta ventilatoria y tomando los datos del espirómetro de la estación de anestesia.

FiO₂: Fracción de inspiración de O₂.

FeO₂: Fracción de espiración de O₂.

14. BIOTRAUMA

El hombre y los animales están expuestos a un gran número de factores biológicos y ambientales, como las alteraciones en las prácticas de alimentación, variables climáticas, transporte, actividades terapéuticas y profilácticas. La capacidad para luchar contra estos factores es importante para el mantenimiento de su salud y la productividad.

El primer uso del término "estrés" en la ciencia biológica se remonta a la carta de Sir Hans Selye al Editor de la revista Nature en 1936. Actualmente, el estrés puede ser definido como un proceso de la homeostasis bioquímica alterada producida por factores estresantes psicológicos, fisiológicos o ambientales.

a. Estrés oxidativo (EO).

Se denomina estrés Oxidativo (EO) a el efecto dañino de los radicales libres ROS (del término inglés Reactive Oxygen Species) y RNS (Reactive Nitrogen Species) causando daño biológico potencial (Kovacic P, 2001. Rindnour LA, 2005. Valko M, 2001) . Esto es evidente en sistemas biológicos cuando haya una producción excesiva de ROS / RNS y / o una deficiencia de antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos . El estrés redox u oxidativo es un proceso complejo. Su impacto en el organismo depende del tipo de oxidante, el lugar y la intensidad de su producción, la composición y las actividades de varios antioxidantes y en la capacidad de los sistemas de reparación (Durackova Z, 2007).

El término " ROS " incluye todos los metabolitos inestables del oxígeno molecular (O_2) que tienen mayor reactividad de O_2 como radical superóxido ($O_2\cdot^-$) y moléculas de radicales ($HO\cdot$) y no radicales hidroxilo como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Los ROS se generan como subproducto del metabolismo aeróbico normal, pero su nivel se incrementa bajo estrés, que resulta ser un peligro para la salud básica. La mitocondria es el principal orgánulo celular responsable de la producción de ROS (Liu Y, 2002. Inoue M, 2003). Genera ATP a través de una serie de procesos de fosforilación oxidativa . Durante este proceso, uno o dos electrones de la molécula de O_2 se reducen en lugar de cuatro, lo que conduce a la formación de $O_2\cdot^-$ ó H_2O_2 , y estas especies se pueden convertir a ROS . Otras fuentes de ROS pueden ser las reacciones que implican la interacción de oxidasas peroxisomales (Dvorakova M, 2000) , del citocromo P- 450 enzimas (Geiszt M, 1997), NAD (P) H oxidasa (Cheng G, 2001) , o la xantina oxidasa (Dorsam G, 2000) (Fig. B23).

El EO se manifiesta mediante una alteración en la que aparece desbalance entre

agentes oxidantes y antioxidantes a favor de los agentes oxidantes. Los pulmones tienen sistema antioxidantes muy bien desarrollado para protegerse de la exposición de los oxidantes. (Andrade JR, 2005). Los pulmones del neonato, incluso los sanos, son particularmente propensos a inducir estrés oxidativo tanto por especies reactivas de oxígeno como por especies reactivas de nitrógeno, y muestran un mayor desbalance en la respuesta antioxidante en comparación con los pulmones de niños mayores y adultos. (Gitto E, 2009. Saugstad OD, 2005). Todo ello se podría explicar porque los pulmones del RN durante la VM están expuestos a una alta concentración de O₂ y reducen su capacidad de defensa antioxidante. Cada estrategia ventilatoria tiene una potencial consecuencia negativa en términos de daño tisular que se manifiesta mediante la producción de ROS. (Gitto E, 2009). Se ha publicado otros trabajos en los que se describe que la conexión del paciente a VM prolongada puede inducir un aumento de ROS (Fig. B23), (Kavazis AN, 2009. Zergeroglu MA, 2003). No obstante, no está claro si la a VM durante un tiempo prolongado produce incremento de la actividad proteasa y elevación de la degradación proteica. (Kavazis AN, 2009). Tras la instauración de VM se asocia específicamente con una rápida génesis de EO diafragmático que se desarrolla desde la 3ª hora del inicio de la VM. (Gitto E, 2009. Zergeroglu MA, 2003).

Esta situación de EO condiciona la producción de oxidación proteica y peroxidación lipídica. Por ello, algunos autores recomiendan la administración de antioxidantes en pacientes que están sometidos a anestesia con periodos prolongados de a VM para así evitar la disfunción diafragmática. (Better JL, 2004. Falk DJ, 2006).

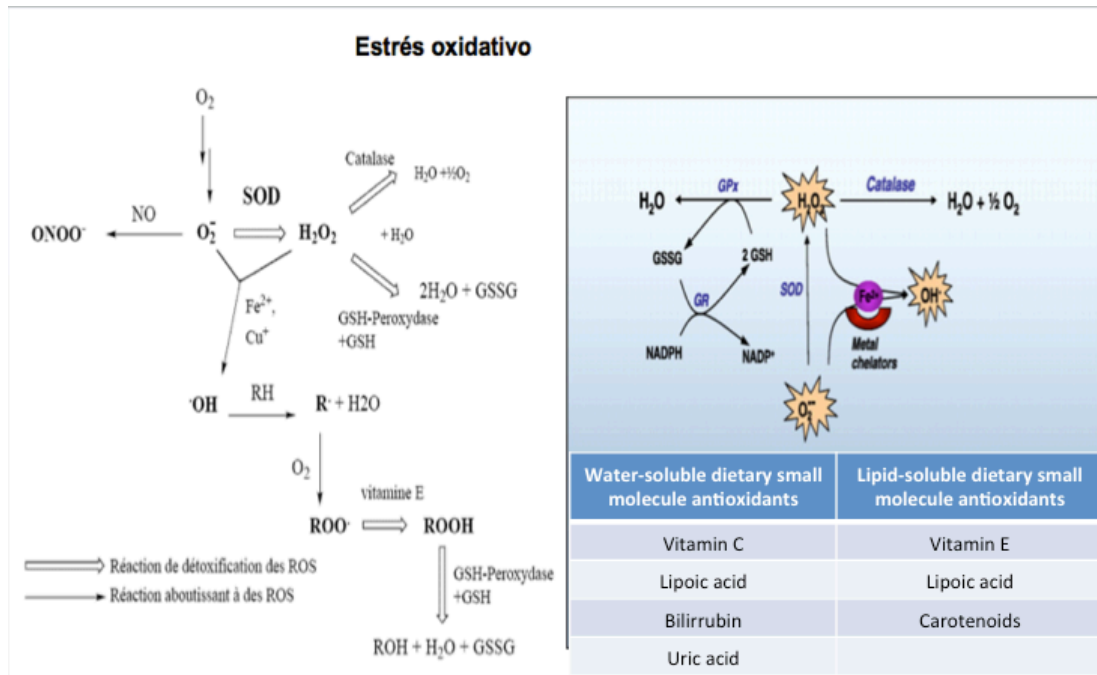


Figura B23. Estrés oxidativo. Producción de especies reactivas de oxígeno.

No obstante en el momento actual el principal mecanismo que induce daño oxidativo es aún desconocido. Se han propuesto dos hipótesis: Primero, que durante la VM las proteínas diafragmáticas oxidadas sean más sensibles a la proteólisis, lo que derivaría en la producción de atrofia del diafragma. Y segundo, el EO producido en este musculo modificaría las proteínas relacionadas con la contractilidad diafragmática. (Shanely RA, 2002).

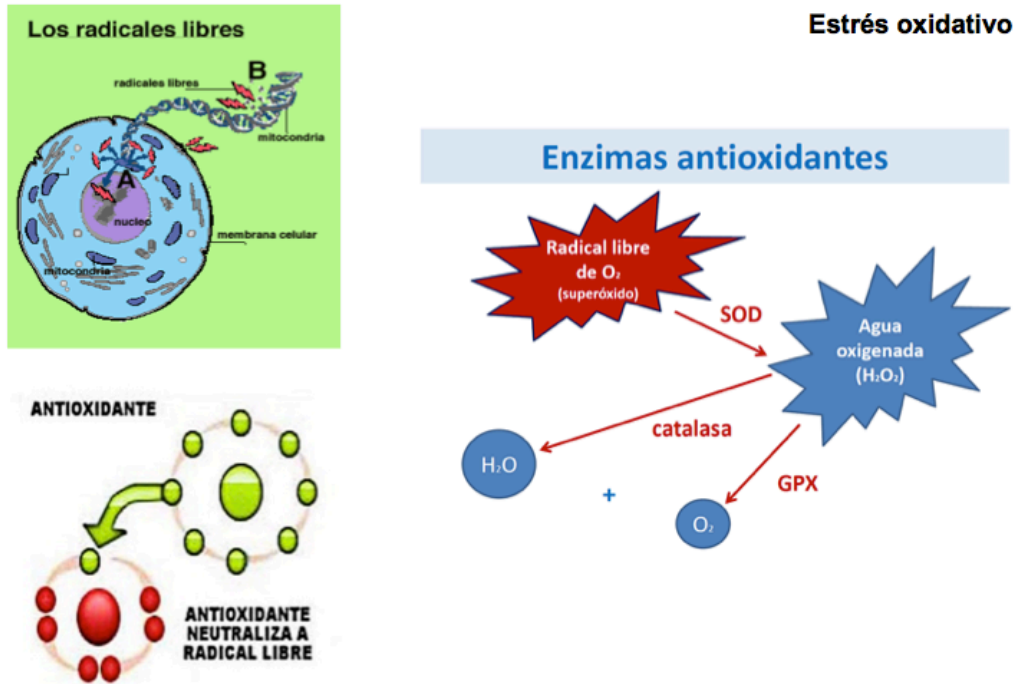


Figura B24. Esquema representativo de cómo actúan los ROS

b. Inflamación. Tras la MR en relación con la repercusión inflamatoria se ha descrito la existencia de niveles plasmáticos aumentados de citoquinas inflamatorias, como IL-6, TNF- α e IFN- γ , asociados con el daño biológico causado por la realización de MR, Fig. B25. (Rzezinski AF, 2009). Las mayores lesiones inflamatorias se han relacionado con la aplicación de presiones inspiratorias elevadas, el mantenimiento de niveles de PEEP insuficientes tras la realización de una MR, la apertura y colapso cíclicos de los alveolos, de igual forma también se relacionado esta daño con determinadas maniobras de reclutamiento. En este sentido, un estudio comparativo de un método de reclutamiento mediante CPAP alcanzando 40 cmH₂O y otro método de reclutamiento progresivo manteniéndose un nivel de PEEP fijo e incrementándose gradualmente la presión inspiratoria hasta alcanzar el mismo valor de 40 cmH₂O, en condiciones experimentales, muestra que una maniobra progresiva se asocia con mayor reclutamiento alveolar y un menor daño en el pulmón y en otros

órganos distales (Rzezinski AF, 2009). La MR mediante “suspiros” ha sido descrita también como menos lesivas para el pulmón, si se realiza a 40 cmH₂O y con baja FR (Steimback WP, 2009).

Inflamación

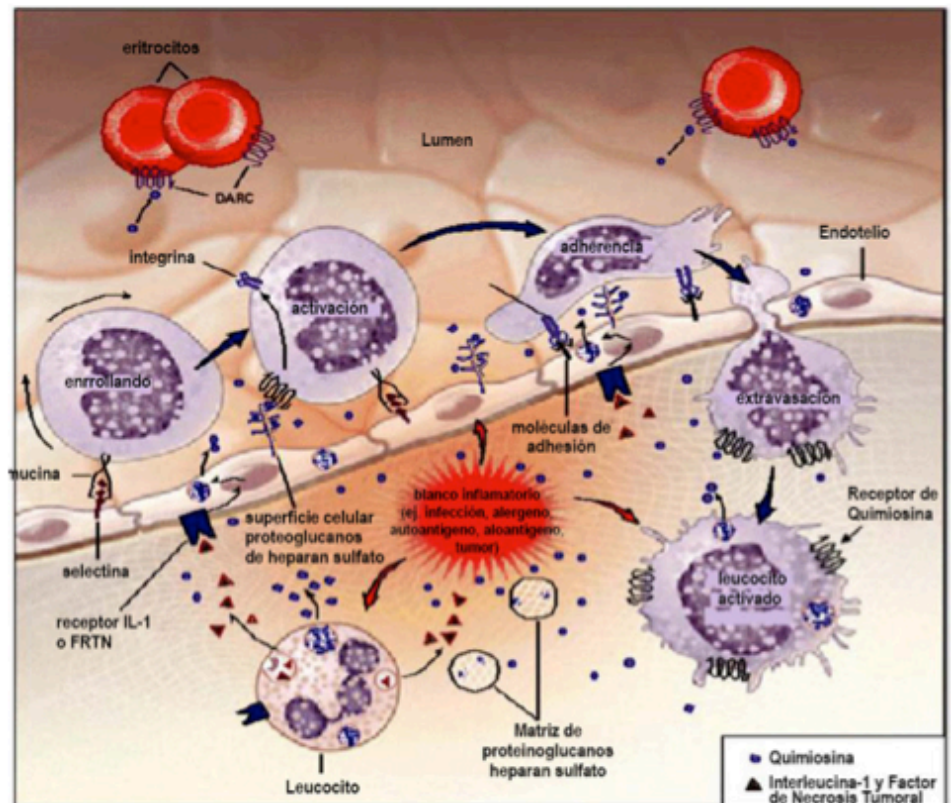


Figura B25. Movimiento leucocitario regulado por citoquinas (Tomado de Luster AD, 1998)

La lesión pulmonar producida por sobreinflamación por el uso de Vt o PIP elevadas se ha descrito tanto en humanos como en animales de experimentación (Parsons PE, 2005; Dreyfuss D, 1985. Carvalho AR, 2007. Berg JT., 1997. Pavone

Introducción

LA, 2007; Odenstedt H, 2005). La apertura y colapso cíclicos de los alveolos tras una MR acentúan el desarrollo de lesiones pulmonares (Suh GY, 2002. Farias LL, 2005; Mertens M, 2009). Asimismo, una PEEP insuficiente tras una MR es otra causa de daño pulmonar (Rimensberger PC, 1999. Farias LL, 2005. Pavone LA, 2007). Es necesario tanto evitar el uso de presiones excesivas durante la MR, así como prevenir el desreclutamiento alveolar utilizando niveles óptimos de PEEP. En la figura B26 se muestra la relación de las citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias con la respuesta inmune.

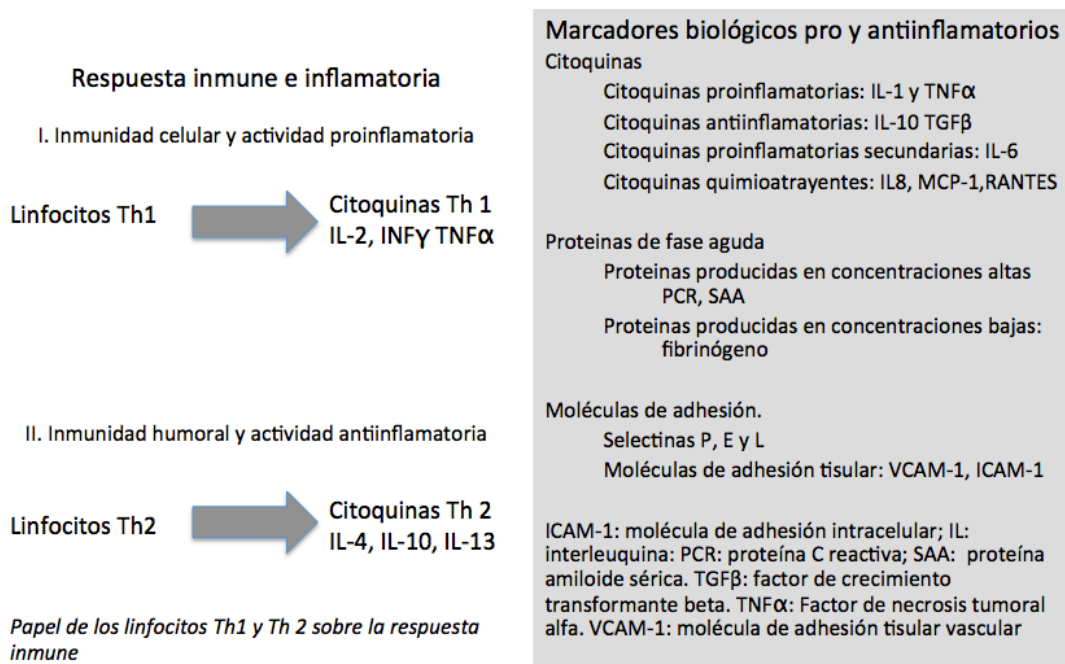


Figura B26. Papel del los linfocitos sobre la respuesta inmune. se indican la formación de citoquinas y sus efectos fisiopatológicos.

La MR producen translocación de citoquinas inflamatorias del espacio alveolar al sistema circulatoria que podría traducirse como la inducción de una respuesta inflamatoria sistémica (Fig. B27).

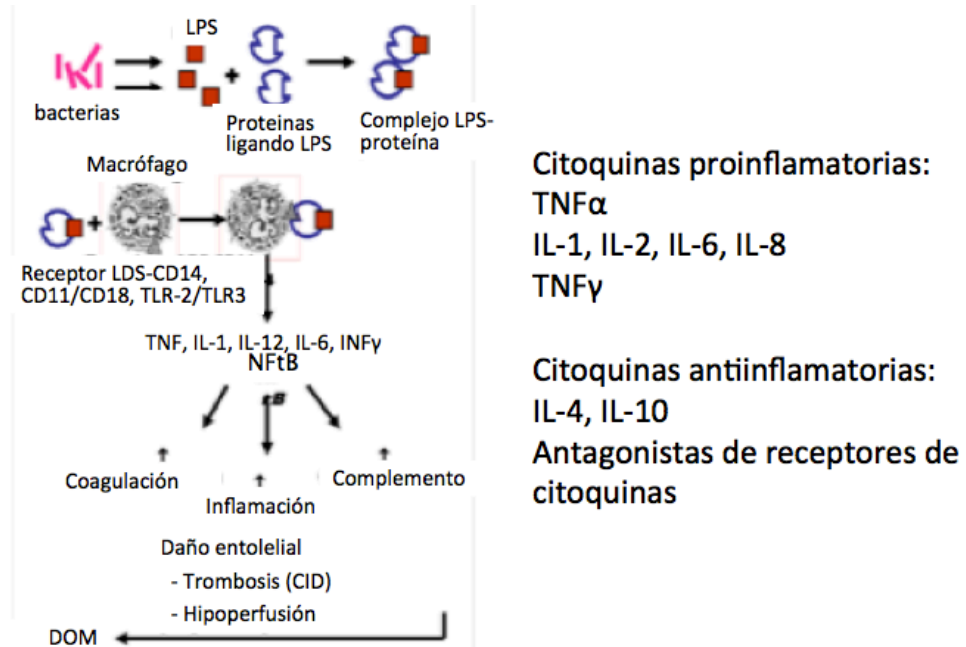


Figura B27. Formación de citoquinas y sus efectos fisiopatológicos

15. ESTRÉS OXIDATIVO E INFLAMACIÓN.

a. El estrés oxidativo y la función inmunológica alterada

La relación entre el estrés oxidativo y la función inmune del cuerpo está bien establecida. El mecanismo de defensa inmunológico utiliza los efectos letales de oxidantes en forma beneficiosa con ROS y RNS jugando un papel fundamental en la lisis de los agentes patógenos. Las células fagocíticas expertas (macrófagos, eosinófilos y heterófilos), así como linfocitos B y T, contienen una enzima, la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa (Hampton MB, 1998. Babio MB, 1999) , que es responsable de la producción de ROS después de un desafío inmunológico. En el inicio de una respuesta inmune, los fagocitos aumentan

su consumo de oxígeno. El EO generado por esta enzima sirve como el material de partida para la producción de un conjunto de especies reactivas. La evidencia directa también certifica la producción de otros prooxidantes potentes como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), ácido hipoclorhídrico ($HOCl$), el peroxinitrito ($ONOO^-$), y, posiblemente, hidroxilo ($OH\cdot$) y ozono (O_3) por estas células. Aunque el uso de estos metabolitos endógenos altamente reactivos en la respuesta citotóxica de los fagocitos también daña los tejidos del huésped, la no especificidad de estos oxidantes es una ventaja, ya que se encargan de todos los componentes antigénicos de la célula patógena (Rice-Evans CA, 1995).

Varios estudios han demostrado la interdependencia de estrés oxidativo, el sistema inmunológico, y la inflamación. De tal manera que hay activación de la producción de interleucina-8 (IL-8) junto con citoquinas proinflamatorias, del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa e IL-6 (Fig. B28).

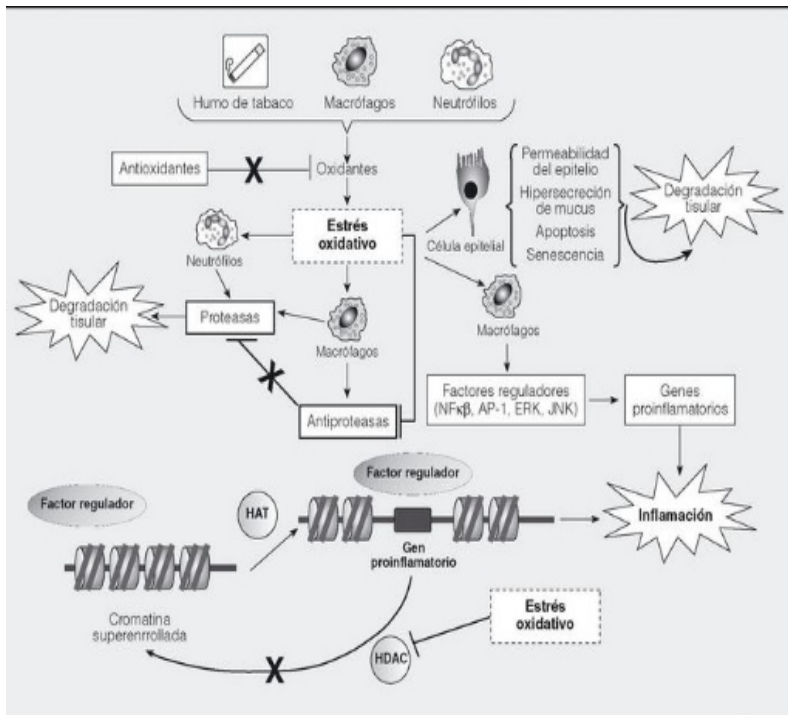


Figura B28. Representación de la génesis de EO y de inflamación.

El estado inmunológico interactúa directamente en el proceso de producción de la enfermedad. El papel de los factores estresantes contribuye a la incidencia y gravedad de diversas infecciones virales y bacterianas. La respuesta innata, así como las respuestas inmunes adquiridas se ven afectadas por la alteración de la secreción de IFN- γ , la expresión de CD14, la producción de las proteínas de fase aguda, y la inducción de TNF- α . Enfermedades virales mortales producen estrés oxidativo severo (OS) que lleva a daño celular riguroso. Sin embargo , la iniciación , el progreso, y la reducción de biotrauma se rigen por el equilibrio redox de la oxidación y antioxidación. La principal vía de la patogénesis del daño celular es a través de la peroxidación lipídica en particular en los microsomas, mitocondrias y retículo endoplásmico debido al sistema operativo y los radicales libres (Stehbens WE, 2004. Hodgson PD, 2012). Todos los factores responsables de la tensión oxidativa directa o indirectamente participan en el mecanismo de defensa del sistema inmune. Cualquier desequilibrio conduce a la alteración de la inmunidad, lo puede desencadenar la producción de la enfermedad. En la figura B29 se indican las interacciones de citoquinas y el EO así como sus efectos fisiopatológicos.

Estrés Oxidativo/Citoquinas inflamatorias

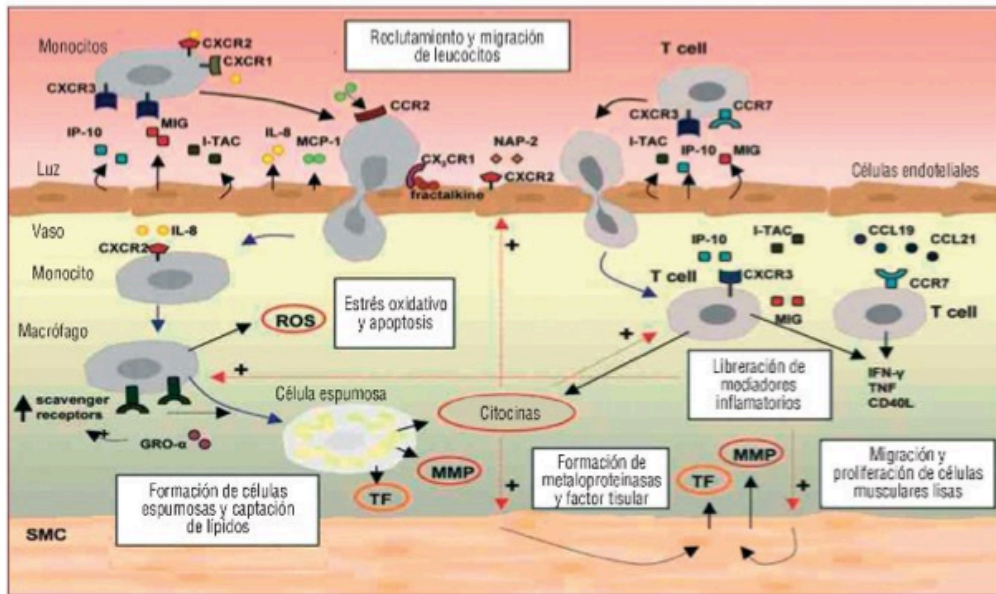


Figura B29. Representación de la interacción de citoquinas y factores de estrés oxidativo y sus efectos fisiopatológicos

C. MANIOBRA DE RECLUTAMIENTO EN PEDIATRIA Y MODELOS ANIMALES: EVIDENCIAS EN LA ACTUALIDAD.

1. VARIABLES OXIMETRICAS, DE DINAMICA VENTILATORIA Y HEMODINAMICAS

La MR durante la anestesia en intervenciones quirúrgicas prolongadas en RN con pulmón sano pueden ser una herramienta ventilatoria protectora para minimizar el colapso pulmonar, prevenir el cierre alveolar de forma cíclica y disminuir la sobredistensión pulmonar como se ha descrito en adultos (Duggan, 2005. Magnusson, 2003). Durante la anestesia en pacientes con pulmón sano, se producen frecuentemente atelectasias y shunt intrapulmonar. Plantear la indicación de PEEP y/o MR manteniendo una PEEP óptima podría evitarlo, ya que podría mejorar la mecánica pulmonar y la oxigenación (Huh JW, 2010). La aplicación de MR aun en pacientes pediátricos con daño pulmonar es controvertida (Blitman N, 2007. Lutterbey G, 2007) y no están establecidas aún en la práctica clínica en neonatos.

Aunque se han descrito distintos modos de realizar la MR, el más recomendado es el descrito por Tusman et al (Tusman G, 1999) en el que la PEEP se incrementa de 0 hasta 20 cms cmH₂O, manteniendo un diferencial de presión constante. Llegando la PIP a alcanzar presiones de 40 cmH₂O (Fig. C1)

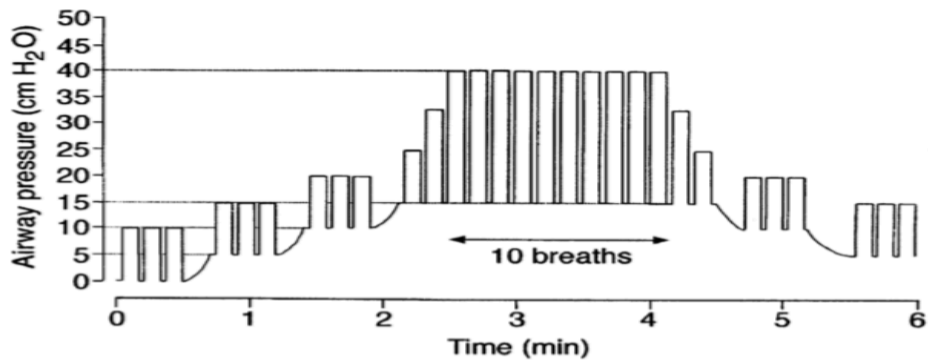


Figura C1. Protocolo de maniobra de reclutamiento pulmonar. Tomada de Tusman G, 1999.

La MR, debido a las altas presiones intrapulmonares a las que se somete el pulmón, pueden producir barotrauma y alteraciones hemodinámicas (Odenstedt H, 2005). Se han publicado numerosos estudios en pacientes termodinámicamente inestables con daño pulmonar en los que se emplean MR estando estos sometidos a soporte vasoactivo. El hecho de que se estudie el efecto hemodinámico de la MR en estos sujetos puede dar lugar a conclusiones erróneas ya que puede ser un factor de confusión la interpretación de la repercusión hemodinámica de la MR.

Esta técnica en la práctica clínica se realiza en adultos con lesión pulmonar aguda (ALI) o SDRA (Hickling KG, 2001. Tusman G, 2003, Tusman G, 2004). También se han indicado, en pacientes pediátricos con diversas patologías, en los que la MR con hiperinsuflación prolongada fueron seguras y eficaces. La MR se asociaron a reducción durante más de 6 horas de los requerimientos de oxígeno durante la VM (Rezinski A, 2009). En pacientes pediátricos con ALI se ha observado que la MR

pueden mejorar la oxigenación y la mecánica pulmonar hasta más de 12 horas post-MR (Tusman G, 2003).

Comprobar si ALI y SDRA esta definido anteriormente en el texto ¡!

Se ha estudiado la MR en modelos animales con SDRA (Riva DR, 2008). Así, en un modelo animal de cerdos RN con lesión y colapso pulmonar, el reclutamiento alveolar mediante incremento del V_t durante la administración de surfactante originó un mayor efecto de este; debido a que se producía una distribución del volumen más homogénea (Krause MF, 2001). Sin embargo en un modelo animal de corderos prematuros con pulmones inmaduros se comprobó que la VM seguida de MR no ofrece ventajas, incluso incrementa el daño pulmonar cuando se compara con la hipercapnia permisiva (Mariani GL, 2011)

También se han publicado diversos trabajos en animales de experimentación (Blanch L, 2004. Gernoth C, 2009. Koefoed-Nielsen J, 2008) y en humanos con ALI o SDRA (Barbas C, 2005. Amato M, 1995) orientados al cálculo de la PEEP óptima, tomando como referencia, entre otros parámetros, la C_{dyn} obtenida en la rama decremental de la MR como se observa en la figura C2. (Suarez-Sipman F, 2007).

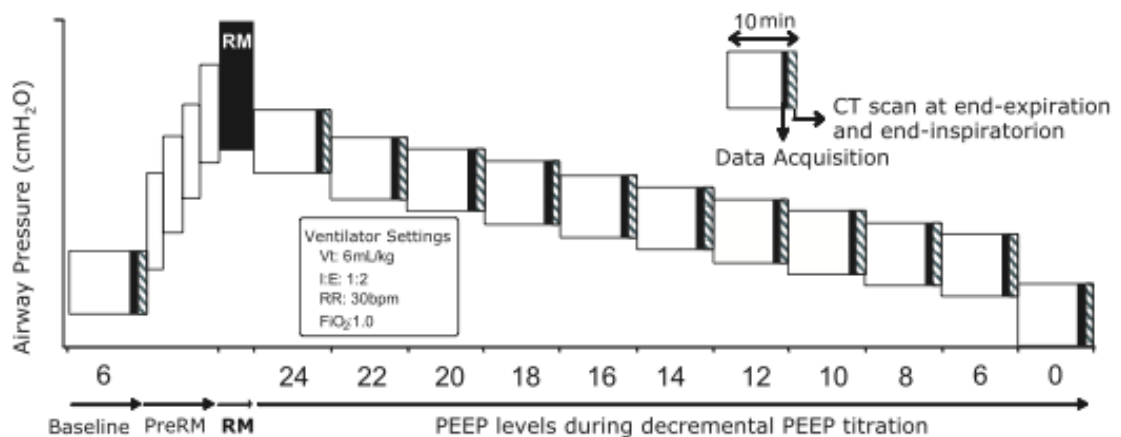


Figura C2. Esquema de la realización de maniobra de reclutamiento pulmonar utilizando la compliance dinámica (C_{dyn}) como parámetro de referencia. Tomada de Suarez-Sipman F, 2007

2. ESTRÉS OXIDATIVO E INFLAMACION.

El pulmón del RN, especialmente el de menos de 48 horas de vida, tiene tendencia al colapso pulmonar tras la inducción anestésica al perder la ventilación espontánea (Duggan M, 2005). Ello es debido a la poca distensibilidad que posee, ya que la capacidad residual pulmonar es menor que el volumen de cierre alveolar. Durante la VM la MR se producen y/o intensifican el estrés mecánico del pulmón. Estudios realizados en modelos animales muestran que este fenómeno puede reducirse manteniendo un nivel adecuado de PEEP (Papadakos PJ, 2007. Mariani GL, 2011. Krause MF, 2001). En la anestesia del RN la MV realizada con técnicas de apertura y protección pulmonar podría ser beneficiosa, revirtiendo la tendencia al colapso. Sin embargo, el manejo inadecuado de las RM puede originar además de biotrauma (Fan E, 2012), lesión pulmonar por barotrauma, volutrauma, atelectrauma que producen y/o intensifican el estrés mecánico del pulmón.

Se han publicado diferentes estudios sobre RM en niños con ALI o **SDRA** durante la anestesia (Tusman G, 2004, Tusman G 2003. Duff JP, 2007. Bosiosi JP, 2011. Kaditis AG, 2008, Halbertsma FJ, 2005). Sin embargo son pocos los publicados en modelos animales neonatales (Mariani GL, 2011. Krause MF, 2001) o neonatos humanos (Aleksandrovich US, 2013). La mayoría de las complicaciones tras la realización de RM subóptimas se han relacionado con la aplicación de

presiones inspiratorias elevadas, el mantenimiento de PEEP insuficientes y la apertura inadecuada de los alvéolos (Fan E, 2012. Haslbertma FJ, 2005).

Tras la MR, que requieren hiperpresión intraalveolar transitoria, se ha descrito lesión pulmonar a nivel celular y molecular, que conlleva translocación transpulmonar bacteriana, así como de mediadores proinflamatorios y aumento de citoquinas a nivel sistémico (Haslbertma FJ, 2005. Kido T, 2011). La respuesta inflamatoria pulmonar tras la MR se puede valorar mediante los niveles plasmáticos de citoquinas, estas se encuentran elevadas en diversas patologías y en el fallo multiorgánico (Haslbertma FJ, 2010. Lin CY, 2003. Chiumello D, 1999. Park WY, 2001). El balance entre citoquinas proinflamatorias: $TNF\alpha$, IL-1, IL-6, IL-8 y antiinflamatorias como IL-10 parece ser esencial en relación con la respuesta inmune (Park WY, 2001).

Tras la MR se podría asociar a la respuesta inflamatoria el estrés oxidativo (EO), lo que podría tener interés clínico. El daño tisular producido por la MR se puede valorar mediante la producción de ROS (Gitto E, 2009), originándose por desbalance entre agentes oxidantes y antioxidantes a favor de los oxidantes (Fig. C3). Algunos autores han publicado que la MV pueden producir EO con aumento de ROS, generando una actividad de lisis proteica y daño pulmonar a las 3h de su inicio (Zergueroglu MA, 2003. Shanely RA, 2002, Kazavis AN, 2009) (Fig. C3).

Estrés oxidativo



Si la producción de radicales libres supera la capacidad antioxidante se produce estrés oxidativo y daño celular

Figura C3. Balanza representativa del equilibrio entre factores oxidantes y antioxidantes

Los pulmones del RN, incluso los sanos, son propensos a inducir EO tanto mediante producción de ROS como por RNS y teniendo un mayor desbalance en su respuesta antioxidante en comparación con los pulmones de los niños mayores y adultos (Poggi C, 2014).

No se conoce si la realización de la MR impide la génesis del biotrauma al evitar la apertura y el colapso cíclico alveolar o en cambio favorecen la aparición de biotrauma secundario a la hiperspresión pulmonar transitoria que es necesario ejercer para su realización.

El presente estudio ha sido realizado en lechones RN sanos debido a las similitudes estructurales entre el pulmón de estos animales y el pulmón humano neonatal. La MR se realiza habitualmente durante un menor periodo de tiempo, sin embargo en nuestro caso se ha realizado durante un periodo mas prolongado para permitirnos un estudio exhaustivo de las consecuencias de esta estrategia ventilatoria.

D. METODOLOGIA

1. DISEÑO EXPERIMENTAL

Se trata de un estudio prospectivo, descriptivo, analítico y observacional realizado en la Unidad de Investigación del Hospital Universitario La Paz (HULP) de Madrid con colaboración del Servicio de Pediatría , Criticos y Urgencias y la Unidad de Investigacion de Pediatría (IMIBIC) del Hospital Universitario Reina Sofia (HURS) , así como el Servicio de Anestesia, Reanimación y Terapéutica del Dolor del HULP, Hospital Rey Juan Carlos (HRJC) de Móstoles y Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda (HUPH).

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética N9 32-2011 presidido por el profesor J. Maldonado el 10 de Noviembre de 2011, por el Comité de Investigación y por la Junta de Comunidades de la Comunidad de Madrid.

a. Sujetos

Se emplean como modelo animal experimental el cerdo RN sano, con un peso aproximado de 3000grs. Se utilizan animales de ambos sexos, todos de la raza Landrace-Large Withe procedentes de la granja de Arroyo Zamarrón Raúl con nº de registro ES28090000002, transportados al animalario del Servicio de Cirugía Experimental del Hospital Universitario La Paz (Madrid, España) N° de registro: 280790001941 el día antes de realizar el estudio siguiendo la normativa sobre protección de los animales destinados a investigación y docencia (RD1201/2005).

b. Criterios de inclusión y exclusión.

i. Criterios de inclusión.

- Lechones nacidos a termino.
- Lechones nacidos vivos de menos de 48h de vida

- Lechones declarados “sanos” tras examen físico veterinario minutos antes de inicio del estudio experimental.

ii. Criterios de exclusión

- Lechones prematuros
- Lechones declarados como “no sanos” tras examen físico veterinario minutos antes de inicio de experimento.

2. TEMPORALIZACIÓN DEL ESTUDIO

La cronología del estudio se realizó de la siguiente forma:

Mayo-Julio de 2011. Búsqueda bibliográfica y organización del proyecto de investigación y validación de la metodología del estudio.

Septiembre 2011. Se realizan dos casos pilotos. En estos casos se analizan las dificultades técnicas: intubación orotraqueal, canalización de vías centrales y periféricas, y extracción y análisis de las muestras.

Noviembre 2011-Junio 2012. Realización de los experimentos realizándose uno o dos casos al mes en función de la disponibilidad de animales de experimentación y de quirófano. Los experimentos se realizan en el quirófano 1 de la Unidad de Investigación del HULP.

Durante cada experimento se crea el cuaderno electrónico de recogida de datos (hoja de cálculo, EXCEL 2007, MICROSOFT OFFICE) en los que se anotan las variables de dinámica ventilatoria, hemodinámicas y las gasometrías.

The image shows a screenshot of an Excel spreadsheet. The top section is titled 'gasometrías' and contains a large grid of data with many cells highlighted in red. Below this, there is a section titled 'ventilación' which contains several smaller tables with columns for 'cantidad de oxígeno', 'consumo de oxígeno', 'cantidad de CO2', 'consumo de CO2', 'cantidad de N2', 'consumo de N2', 'cantidad de O2', 'consumo de O2', 'cantidad de H2O', and 'consumo de H2O'. The spreadsheet also includes various formulas and headers for different parameters.

Figura D1. Hoja de calculo para anotación de las variables estudiadas

Julio-Septiembre. 2012. Análisis de Muestras. Se analizaron parámetros de estrés oxidativo y de factores inflamatorios.

a) Parámetros de estrés oxidativo:

i. los productos lipoperoxidos (Lipid peroxidation products: LPO): Plasma MDA y el 4-hidroxiakenales (4-HDA) que se estimaron usando el método descrito por Eldermer el al.

ii. Las proteínas Carboniladas (Protein Carbonyls: PC) midiéndose concentraciones de PC de plasma usando el método descrito por Levine et al, 1990.

iii. El Glutation Total (Total glutathione: TG), Glutation Oxidado (oxidized glutathione: GSSG) y Glutation Reducido (reduced glutathione: GSH): Estos biomarcadores antioxidantes se midieron utilizando Bioxytech® AOP-490 TM (Oxis International, Portland, OR, EE.UU.) que se basa en la reducción de Cu^{2+} a Cu^{+} por la acción combinada de los antioxidantes de la muestra, los niveles de TG y de GSH fueron evaluados utilizando la Bioxytech GSH-420 y GSH-400 kits, respectivamente, los niveles de GSSG se calcularon restando el GSH de TG.

iv. La actividad de GPx evaluándose en las células rojas de la sangre por el method de Flohe y Gunzler usando el kit de ensayo de Glutación Peroxidasa (Cayman Chemical).

b. Parámetros inflamatorios:

i. Factor de Necrosis Tumoral α (Tumor Necrosis Factor α : TNF α)

ii. Interleuquina 1 β

iii. Interleuquina 6

iv. Interleuquina 8

v. Interleuquina 10

Septiembre de 2012. Configuración completa de base de datos en SPSS.

Análisis estadístico.

Octubre-Diciembre 2012. Estudio de los resultados obtenidos.

Enero-Marzo 2012. Elaboración de las conclusiones del estudio.

Enero-Diciembre 2013. Presentación en congresos nacionales y publicaciones.

3. ESQUEMA DE TRABAJO DE CADA CASO EXPERIMENTAL.

a. Preparación del experimento.

Chequeo de la máquina de anestesia. En la figura D2a se muestra la estación de trabajo de anestesia Flow-i utilizada en pacientes neonatos. Si el chequeo previo no es correcto se aborta el experimento (Fig. D2b). El chequeo de la estación de anestesia es fundamental para un funcionamiento de la misma. Esto nos permite compensar las fugas de flujo, en caso de que haya y calcular las distintas variables ventilatorias.



Figura D2. a). Respirador Flow-i Maquet®. Utilizado en quirófano durante anestesia de pacientes neonatos. b). Captura de pantalla del respirador Flow-i® antes de la realización de cada uno de los experimentos.

b. Inducción anestésica.

La sedación de los animales se llevó a cabo mediante la administración de ketamina 10 mg/kg IM + midazolam 0,3mg/kg + atropina 0,3mg 20 min antes de la inducción anestésica. Con este tipo de sedación los animales no pierden la ventilación espontanea. Al no perder la ventilación espontanea no se produce daño pulmonar por la apnea y permite realizar la maniobra de peso del animal y de intubación sin pasar por una situación estresante que pueda artefactar los parámetros inflamatorios determinados.

Se pesa al animal y monitoriza con Monitor Omicron Altea, RGB Medical Devices mediante ECG (derivación II) y pulsioximetría. Después se procede a cateterizar la vena marginal de la oreja con venocáteter (BD, 22G ó 24G) para

infusión de líquidos y fármacos intravenosos.

Se realiza inducción anestésica con sevoflurano al 6% (Fig. D3) para obtener una profundidad anestésica adecuada para la intubación orotraqueal. Los animales se intuban mediante laringoscopia directa con un tubo endotraqueal con neumotaponamiento de diámetro apropiado (3,5 - 4,5 mm) con el fin de evitar fugas en los escalones de más altos de presión al realizar la MR. Además la intubación se lleva a cabo mediante laringoscopia directa con una pala recta tipo Wisconsin y una guía metálica de borde flexible y romo.



Figura D3. Inducción anestésica con Sevoflurano al 6%

Se mantiene al animal bajo anestesia general balanceada con sevoflurano al 2%, fentanilo a 0,3 $\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{min}$ en perfusión continua y besilato de atracurio 10 $\mu\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$. Además se infunden 10ml/kg/h de Suero Salino para obtener una buena precarga y evitar bajo gasto cardiaco. Se utilizan mantas de calor para mantener temperatura a 37°C y se monitoriza la temperatura.

Los animales se conectan a ventilación mecánica en “modo presión control” con respirador Flow i C30 (MAQUET GmbH & Co). La MR se realizan utilizando una $FiO_2 = 1$, comenzando con una PEEP de 0 cmH₂O y una presión de inspiración de 15 cmH₂O, estableciendo un diferencial de presión de 15 cmH₂O. Se establece para todo el procedimiento una frecuencia respiratoria de 25 rpm, una relación I:E de 1:1 con una rampa inspiratoria de 0,1.

c. canalización de vías.

Una vez realizada la inducción anestésica se disecciona la arteria carótida interna y se canaliza con un catéter (Vygon 20G, 8 cm) para medición invasiva de la presión arterial cumpliendo las medidas de asepsia quirúrgica habituales (lavado de campo quirúrgico con povidona yodada, se crea un campo estéril con paños, se utiliza material quirúrgico estéril y la canalización se lleva a cabo tras lavado de manos, vestimenta con bata estéril, gorro y mascarilla).

También se disecciona al mismo tiempo la vena yugular externa y se canaliza con un catéter (Vygon 20G, 8 cm) para medir la PVC y extracción de muestras sanguíneas cumpliendo las medidas de asepsia quirúrgica siguiendo el protocolo descrito.

Se mantiene al animal asociado a ventilación mecánica durante aproximadamente de 30min a 1h, tiempo que se tarda en la canalización de vías y la monitorización invasiva (Fig. D4).



Figura D4. Puesto del Laboratorio Experimental en el que se realizó el trabajo estando sometido el lechón recién nacido a ventilación asistida y monitorización invasiva.

d. Realización de maniobra de reclutamiento.

El estudio experimental se realiza con tórax cerrado determinando la presión de apertura pulmonar mediante los resultados de los parámetros analizados. Se consideró apertura pulmonar cuando se alcanzó una relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$ o cuando $\text{PaO}_2 + \text{PCO}_2 > 400$.

Se toman los valores de dinámica respiratoria: Volumen tidal inspiratorio (V_{ti}), volumen tidal espiratorio (V_{te}), volumen minuto inspiratorio (V_{mi}), volumen minuto espiratorio (V_{me}), C_{dyn} , PIP, CO_2 espirado (EtCO_2) tras intubar al animal. Se comprueban que esos parámetros estén dentro de la normalidad y que corresponden con valores obtenidos de pulmones sanos.

Se consideraron parámetros normales los siguientes: V_{ti} de 6-10ml/kg, V_{mi} 150-250ml, C_{dyn} : 1ml/cm de H_2O /kg, PIP: 15 sobre PEEP como máximo, $EtCO_2$: 35mmHg.

La MR se realizó mediante “ventilación controlada por presión”, manteniendo un diferencial de presión de 15 cmH₂O constante hasta alcanzar 20 cm H₂O de PEEP y 35cm de H₂O de presión inspiratoria, los incrementos de PEEP se establecen de 5 en 5 cmH₂O, durante 5 minutos en cada escalón ascendente de presión y decrementos de 2cmH₂O en 2cmH₂O en cada escalón descendente de presión. El tiempo de duración de estos escalones descendentes es de 2 min. En la fase decremental se llega hasta el escalón de PIP: 15cmH₂O y de PEEP de 0cmH₂O (basal). Tanto en la fase incremental de presión como en la fase decremental se recogen los valores de dinámica ventilatoria (C_{dyn} , V_{ti} , V_{te} , V_{mi} , V_{me} , P_{aw} , $EtCO_2$).

Tras haber terminado la fase decremental de presión se comenzó de nuevo otra segunda fase incremental, en la que ya no se extraen gasometrías, similar a la anterior, estableciéndose escalones incrementales de presión de 5cmH₂O en 5cmH₂O y de 5 min de duración. Cuando se completó el escalón de máxima presión (PIP: 35cmH₂O y PEEP: 20cmH₂O) se programó el respirador con una PEEP 2 cm de H₂O por encima de aquella en la que se haya obtenido la máxima C_{dyn} en la rama descendente de la MR como se indica en la figura D5. Después se dejó al animal asociado a ventilación mecánica durante 2h.

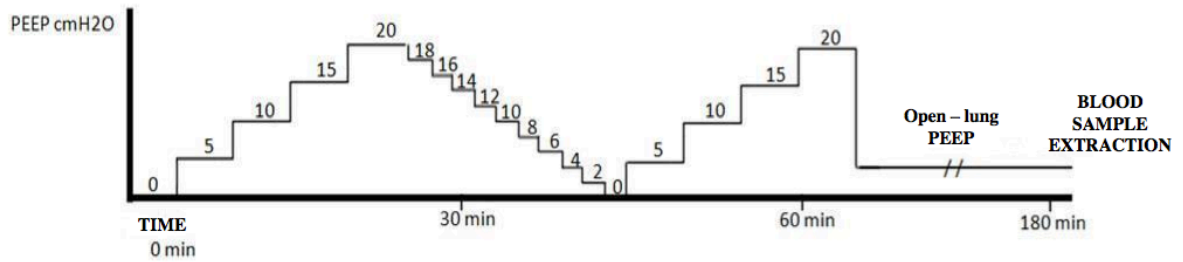


Figura D5. Esquema de trabajo para la realización de la maniobra de reclutamiento en cada caso.

4.- RECOGIDA DE DATOS GASOMÉTRICOS.

Se toma una muestra para gasometría basal al canalizar la arteria carótida interna y la vena yugular externa y otras muestras de gasometrías en cada uno de los escalones de presión ascendentes y descendentes durante la MR.

Las gasometrías se procesaron en menos de 30min desde su extracción. Se utilizo el Gasómetro ABL 90 Radiometer APS (Dinamarca).

En cada gasometría arterial y venosa los parámetros que se midieron fueron:

PaO₂

PaCO₂

HCO⁻

pH

Lactato

a. En relación al estado de oxigenación a 37°C: PaO₂ en mmHg, saturación de O₂ en % y concentración total de O₂ en sangre arterial en Vol/dl

b. En relación al equilibrio ácido base: pH arterial, PaCO₂ en mmHg, concentración de CO₂ total en sangre arterial en mmol/l, concentración de bicarbonato

en sangre arterial en mmol/l, bicarbonato estándar en mmol/l, exceso de bases en mmol/l y exceso de bases estándar en mmol/l. Los parámetros llamados estándar (bicarbonato y exceso de bases) se refieren al valor que tendría dicho parámetro si no hubiera enfermedad pulmonar. En nuestro caso al ser pulmones sanos los valores de un determinado parámetro estándar y no estándar son muy parecidos.

c. Parámetros cooximétricos: Hemoglobina en gr/dl, hematocrito en %, fracción de oxihemoglobina en %, fracción de deoxihemoglobina en %, fracción de carboxihemoglobina en % y fracción de metahemoglobina en %.

d. Electrolitos: concentración de sodio, potasio, cloro, calcio iónico, calcio corregido para un pH de 7,4 y anión GAP, todas estas concentraciones están medidas en mmol/l

e. Metabolitos: glucosa en mg/dl y lactato en mmol/l

5. RECOGIDA DE DATOS DE DINÁMICA VENTILATORIA

Se toman los valores de dinámica respiratoria en cada uno de los escalones ascendentes y descendentes de presión de la MR. Se miden las siguientes variables de dinámica respiratoria:

- a. Volumen tidal inspiratorio y espiratorio (V_{ti} y V_{te})
- b. Volumen minuto inspiratorio y espiratorio (V_{mi} y V_{me})
- c. End-tidal de CO_2 ($EtCO_2$)
- d. Presión media de la vía aérea (P_{aw})
- e. Compliance dinámica pulmonar (C_{dyn}).

Mediante los resultados de estos valores podemos conocer la PEEP de apertura pulmonar o PEEP óptima y las presiones inspiratorias en las que se produce rotura

pulmonar. La PEEP de apertura pulmonar, también llamada PEEP óptima, se calcula mediante los resultados de la MR. En la rapa ascendente, la Cdyn disminuye en cada escalón de presión.

En caso de que no se produzca la rotura pulmonar, se observa si se produce un cambio de los Vti ventilando al animal con las mismas presiones antes y después de la MR, calculando la variación de la distorsión existente.

También observamos las variaciones de la Cdyn antes y después de la MR pudiendo comparar los valores obtenidos.

6. RECOGIDA DE DATOS HEMODINÁMICOS

Se toman los valores hemodinámicos en cada escalón de presión (ascendente y descendente). Los valores que se obtienen mediante monitorización invasiva con Monitor Omicron Altea, RGB Medical Device son:

- a. Frecuencia cardíaca
- b. Presión arterial sistólica, media y diastólica
- c. Presión venosa central



Figura D6. Pantalla de monitorización hemodinámica del Monitor Omicron Altea, RGB Medical Device utilizado en el modelo experimental.

Además de las variables obtenidas directamente, mediante la variación de la ecuación de Fick se obtuvieron el Índice Cardíaco (IC), el Consumo de Oxígeno (DO_2) y el transporte de Oxígeno (VO_2).

El transporte de O_2 (DO_2) = $\text{Ca O}_2 \times \text{IC}$ donde Contenido Arterial de O_2 (Ca O_2) = $(0,003 \times \text{Pa O}_2) + (\text{Sat O}_2 \times \text{Hb} \times 1,31)$

Medición del índice cardíaco (IC) mediante la variación de la ecuación de Fick: $\text{VO}_2 = (\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2) \times \text{IC} \times 10 \text{ ml/min/m}^2$ de ahí $\text{IC} = \text{VO}_2 / ((\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2) \times 10)$ siendo $\text{VO}_2 = (\text{Vti} \times \text{FiO}_2) - (\text{Vte} \times \text{FeO}_2)$ calculado mediante calorimetría indirecta ventilatoria y tomando los datos del espirómetro de la estación de anestesia.

$\text{DO}_2 = \text{CaO}_2 \times \text{IC} \times 10 \text{ ml/min/m}^2$ por lo que $\text{IC} = \text{DO}_2 / (\text{CaO}_2 \times 10 \text{ ml/min/m}^2)$

7.- RECOGIDA DE MUESTRAS DE MARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO

Antes de que comience la MR se tomaron 2 muestras de sangre basales, al canalizar la vena yugular externa. Un tubo de hemograma (VACUTAINER®) y otro de bioquímica (VACUETTE®) con heparina-litio . Los parámetros plasmáticos a analizar son Lipoperoxidos (LPO), Glutation total (GT), Glutation oxidado (GSSH), Glutation reducido (GSH) y Proteínas Carboniladas (PC).

Para hacer estas determinaciones se toman alícuotas de 0,200ml y se depositan en distintos eppendorfs numerados para una fácil clasificación

8. RECOGIDA DE LAS MUESTRAS DE PARÁMETROS INFLAMATORIOS

Se obtienen muestras de la arteria carótida interna para determinación de citoquinas inflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 y TNF α) y de EO. A las 2h de haber terminado con la MR se extraen otras 2 muestras.

9. PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS

Tubo de hemograma (VACUTAINER®): Se extraen las muestras basal y a las 3h tras la realización de la MR tras mantener 2h las muestras refrigeradas. Para procesar las muestras primero se centrifuga la muestra durante 10 min a 3500 rpm. Tras el centrifugado la muestra queda dividida en tres estratos. El superior corresponde a suero, el intermedio corresponde a ADN y el inferior corresponde a hematíes.

Estrato superior: se toman alícuotas de 0,200ml y se depositan en distintos eppendorfs numerados para una fácil clasificación. De este estrato se reservan 8-10 muestras.

Estrato intermedio: Se toma 1 muestra de 0,200ml

Estrato inferior: Corresponde a los hematíes. Una vez extraídas las muestras anteriores el tubo se rellena con un volumen de suero similar al que ocupa el concentrado de hematíes y se centrifuga durante 5 min a 3500 rpm con el fin de hacer un lavado de hematíes. Tras esto se retira el suero sobrenadante y se repite el proceso para hacer un segundo lavado. Una vez realizado el segundo lavado se toman alícuotas de 0,200ml y se depositan en los eppendorfs.

Todos los eppendorfs se almacenan en nieve carbónica antes de ser trasladados a un congelador para mantenerlos a una temperatura de -82°C en espera de su análisis posterior.

a. Medición de parámetros de estrés oxidativo

i. Productos lipoperoxidos. (LPO): Plasma MDA y el 4-hidroxiálkenales (4-HDA) se estimaron usando el método descrito por Eldermier et al. Este método usa un agente cromatogénico que reacciona con MDA+4-HDA a 45°C, estableciendo un campo cromóforo estable con una absorción máxima a 586 nm.

ii. Proteínas Carboniladas (PC): se midieron concentraciones de PC de plasma usando el método descrito por Levine et al, 1990 34. Las muestras se incubaron con 2,4-dinitrofenilhidrazina en HCl durante 60 min. de tal manera que las proteínas se precipitan a partir de las soluciones usando 500 μ l de ácido tricloroacético (20%). Posteriormente, las proteínas se lavaron con una solución de etanol y acetato de etilo (1: 1 v / v), y se disolvió en 1 ml de clorhidrato de guanidina (6 M) a 37 ° C. Los Carbonilos se evaluaron en un espectrofotómetro (UV-1630; Shimadzu) a una longitud de onda de 360 nm.

iii Glutation Total (TG), Glutation oxidado (GSSG) y Glutation reducido (GSH): Estos biomarcadores antioxidantes en las células rojas de la sangre se

midieron utilizando Bioxytech® AOP-490 TM (Oxis International, Portland, OR, EE.UU.). Se basa en la reducción de Cu^{2+} a Cu^{+} por la acción combinada de los antioxidantes de la muestra. Así, los resultados de reactivos cromogénicos en un complejo con Cu^{+} , que tiene una absorbancia a 490 nm. Los Niveles de TG y de GSH fueron evaluados utilizando la Bioxytech GSH-420 y GSH-400 kits, respectivamente. La determinación de los niveles de TG se basa en la formación de un tiona cromóforo que tiene la absorbancia a 420 nm. La concentración de GSH se basa en una reacción que conduce a la formación de un cromóforo con la absorbancia a 400 nm. Los Niveles de GSSG se calcularon restando el GSH de TG

iv Actividad de Glutathion Peroxidasa (GPx): Se evaluaron en las células rojas de la sangre por el method de Flohe y Gunzler usando el kit de ensayo de Glutathion Peroxidasa (Cayman Chemical). Este ensayo se basa en la oxidación de NADPH a NADP^{+} , que está catalizada por una concentración limitante de la glutathion reductasa, con la máxima absorcion a 340 nm. La actividad se midió basándose en la formación de GSSG de la oxidación catalizada por la GPx de GSH por H_2O_2 , junto con el consumo de NADPH, en presencia de exógenamente añadido glutathion reductasa, con la máxima absorbancia a 340 nm.

b. Medición de parámetros de inflamación

Las concentraciones de parámetros de inflamación: $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 β , IL-6, IL-8, y la IL-10 se midieron utilizando lote estándar antígeno panel de porcino simultánea: 2641108 # con el Procarta® kit de inmunoensayo (Affymetrix, Inc. Santa Clara, CA, EE.UU.) por Luminex analizador (Luminex corporation.Austin.Texas.USA) 33-35.. Los límites de detección en este ensayo eran para el $\text{TNF-}\alpha$ 150 pg / ml, para la IL-1 β 20 pg / ml, para IL-6 5 pg / ml, para la IL-8 20 pg / ml, y para la IL-10 5 pg / ml.

Tubo de bioquímica (VACURATTE®): Se extrae la muestra sanguínea y se almacena en nieve carbónica antes de ser almacenados a -82°C .



Figura D7. Eppendorfs y tubos de hemograma y bioquímica rotulados para depositar las muestras sanguíneas estudiadas.

10. ANALISIS ESTADISTICO

Los datos se expresaron como media \pm desviaciones estándar. La distribución normal de los datos se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilk. La homogeneidad de varianzas se estimaron mediante el test de Levene.

Los análisis de los datos paramétricos de oxigenación, ventilación y hemodinámica se registraron en cada escalón de presión de la MR, se utilizó el test de análisis de varianza (ANOVA), además de la corrección de Bonferroni para medidas repetidas. Los datos no paramétricos se analizaron mediante el test de Friedman primero y después mediante prueba de Wilcoxon.

Metodología

Se utilizó el test de Student para datos apareados para comparar los biomarcadores de estrés oxidativo en situación basal y a los 180 min. Después del inicio de la RM y para las variables continuas con distribución normal. La prueba de Wilcoxon se aplicó a las variables con una distribución asimétrica.

Una $p < 0,05$ valor fue considerado estadísticamente significativo. Se utilizó el programa Statistical Package for Social Science software (PASW) 18. Inc. Chicago, IL, EE.UU.

E. RESULTADOS

1. DAÑO PULMONAR MACROSCÓPICO.

a. Barotrauma.

De todo lo observado en nuestro estudio es de resaltar que en ningún animal se produjo neumotórax y/o neumomediastino por ruptura pulmonar. Se puede realizar esta afirmación debido a que no se han observado alteraciones en las curvas de presión/tiempo ni en las curvas de flujo tiempo.

Al estudiar la curva flujo/tiempo de la estación de anestesia Flow-i de Maquet (Fig. E1) vemos que en el eje de abscisas (x) esta representado el tiempo y el eje de ordenadas (y) esta representado el flujo. La parte negativa de la curva corresponde con la inspiración y la parte positiva corresponde con la espiración. En situaciones normales, en los que no haya fugas aéreas tanto después de la inspiración como después de la espiración el flujo retorna a cero.

La figura E1 muestra la captura de la pantalla de la estación de trabajo de anestesia. En todas ellas el eje de abscisas (x) representa el tiempo. El eje de ordenadas representa en la curva de color amarillo la presión, en la curva de color verde la velocidad del gas dando como resultante el flujo, en la curva de color azul el volumen y en la curva de color blanco la capnografía todas ellas en relación con el tiempo.

En la curva de flujo, de color verde, se puede observar que en todos los ciclos respiratorios de la curva negativa se retorna a la línea de base. Cabe destacar que esta captura esta tomada con los niveles máximos de presión cuando se alcance una PIP de 35mmHg y una PEEP de 20mmHg. En caso de que existiera rotura pulmonar en la

curva del flujo se observarían melladuras o descensos bruscos.

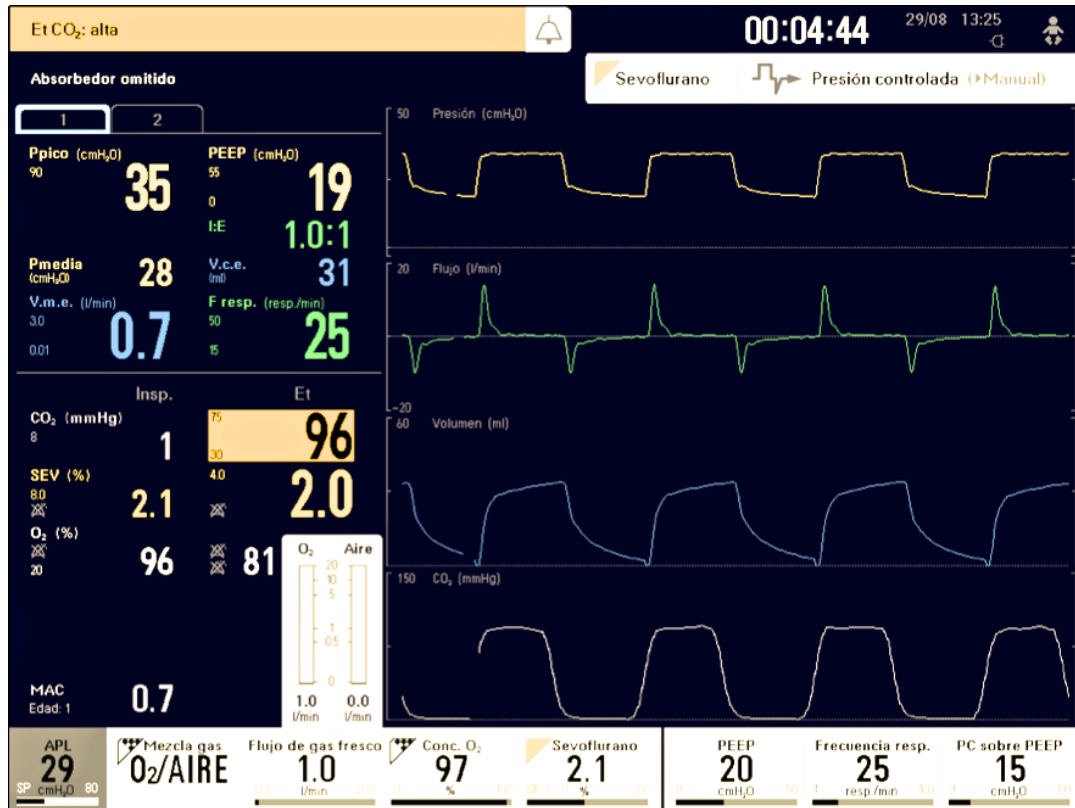


Figura E1. Captura de la pantalla de la estación de trabajo de anestesia donde se observan, en la zona de curvas, la curva de presión (amarillo), de flujo (verde) de volumen (azul) y de capnografía (blanco) en relación al tiempo en el escalón de máxima presión (PEEP 20cmH₂O y PIP de 35cmH₂O)

2. VALORES GASOMETRICOS.

a. Presión parcial de O₂ en sangre arterial (PaO₂).

El valor de referencia en las gasometrías arteriales en la PaO₂. El aumento, disminución o la no variación de este parámetro nos indica, en cuanto a oxigenación arterial se refiere, la eficacia de la realización de la MR. En la tabla 1 se muestran los valores de PaO₂ obtenidos durante la MR.

Resultados

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
PaO ₂ 1	181,00	322,00	243,2857	63,65457
PaO ₂ 2	28,90	305,00	211,8625	92,56462
PaO ₂ 3	33,30	337,00	218,5375	96,74324
PaO ₂ 4	37,10	356,00	220,5125	110,70895
PaO ₂ 5	47,60	376,00	278,0750	107,30139
PaO ₂ 6	46,40	362,00	260,8000	103,79227
PaO ₂ 7	44,20	338,00	257,7750	93,50480
PaO ₂ 8	39,70	348,00	275,9625	102,12295
PaO ₂ 9	34,30	340,00	270,5375	102,71054
PaO ₂ 10	28,90	365,00	260,9875	107,07034
PaO ₂ 11	42,00	354,00	265,7500	99,26552
PaO ₂ 12	20,80	362,00	289,3500	114,54834
PaO ₂ 13	18,20	399,00	296,1500	121,71962
PaO ₂ 14	18,40	367,00	302,9250	117,44732
PaO ₂ 15	18,50	397,00	275,3125	122,93696

Tabla E1. Evolución de la PaO₂ arterial en los distintos escalones de las MR. PaO₂ 1: Presión arterial de O₂ en el escalón 1. La última cifra de la primera columna hace referencia al escalón de la maniobra de reclutamiento en el que se realiza la medición.

En esta tabla se observa que la media de los valores de PaO₂ tras la IOT en cada uno de los escalones de las MR. La media en el escalón basal es de 243mmHg (este valor coincide con el valor de índice pO₂/FiO₂ al ser la FiO₂=1). El valor medio de la PaO₂ al final de la MR fue de 275 mmHg, llegando en la MR a una PIP de 35cm de H₂O y una PEEP de 20cm de H₂O se consigue apertura pulmonar. La PaO₂/FiO₂ fue >300mmHg en todos los casos sin que, como se ha demostrado anteriormente, se produzca neumotórax.

En la figura E2 se observa de forma lineal como ha evolucionado la PaO₂, llama la atención como el valor máximo de la PaO₂ no se consigue en el escalón 15, sino que se consigue en el escalón 14.

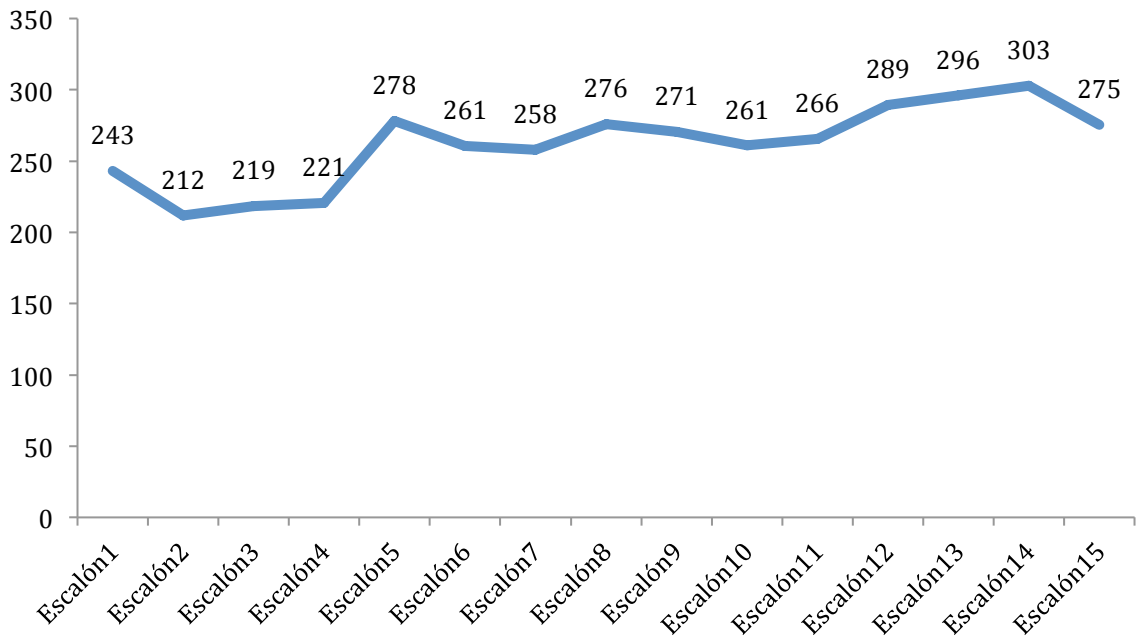


Figura E2. Representación lineal de la evolución de los valores de PaO₂, en mmHg, durante la maniobra de reclutamiento. Los valores hacen referencia a la media en cada uno de los escalones.

La disminución de la PaO₂ en el ultimo escalón se debe al colapso de los últimos alveolos que se reclutaron. En el escalón 14 existe una PEEP de 2cmH₂O que mantiene los alveolos abiertos, provocando una mayor superficie de intercambio alveolo-capilar de O₂ lo que favorece una mejor oxigenación.

Con la MR se ha aumentado la PaO₂ una media de 46,8 mmHg entre el 1^{er} escalón y el último (escalón 15), en cambio, si hacemos la misma operación utilizando el 13^o escalón donde tenemos una PEEP de 4cmH₂O en vez de PEEP de 0cmH₂O (ZEEP) la PAO₂ aumenta una media de 93mmHg, lo que mejora mucho los resultados

Como era de esperar, el valor máximo de PaO₂ o PaO₂/FiO₂ se obtiene en el escalón 14, que es el escalón donde se tiene máximo Vt y máxima Cdyn. El descenso de la PaO₂/FiO₂ entre el escalón 14 y 15 es de 28 mmHg debido a que los alveolos que

han sido reclutados se colapsan de nuevo al alcanzar la estación de trabajo de anestesia ZEEP.

Estos resultados concuerdan con lo obtenido anteriormente en los apartados referentes al V_t y la C_{dyn} , como se indica más adelante.

b. Presión parcial de CO_2 en sangre arterial ($PaCO_2$).

La $PaCO_2$ art es un indicador de la ventilación pulmonar, su valor de referencia es 35-45mmHg. En nuestra serie de casos el valor medio obtenido en situación basal fue de 40,44mmHg, mientras que en los escalones finales este valor disminuye a 28-30mmHg, teniendo el valor mínimo en el escalón 14 con 28,2mmHg. Se detecta de nuevo, como ocurría con la PaO_2 , en el último escalón, se observa una disminución de la ventilación lo que lleva a un aumento de $PaCO_2$ (Tabla E2). En la evolución de este parámetro llama la atención como en los escalones de máxima PIP se observa aumento de $PaCO_2$ debido a la hipoventilación alveolar que se produce. Esta disminución de la ventilación alveolar se corresponde con la evolución del V_t y del p , como se indica más adelante.

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. tít.
PaCO ₂ 1	26,30	74,80	40,4429	18,35428
PaCO ₂ 2	26,40	87,40	43,9375	21,66095
PaCO ₂ 3	31,10	101,00	51,2000	24,43879
PaCO ₂ 4	37,10	109,00	59,7750	25,21398
PaCO ₂ 5	44,40	86,40	61,4857	15,64933
PaCO ₂ 6	42,20	106,00	66,4250	23,93907
PaCO ₂ 7	38,30	98,20	62,6125	22,18136
PaCO ₂ 8	34,00	84,80	57,9375	20,74608
PaCO ₂ 9	30,40	78,70	50,9250	18,94200
PaCO ₂ 10	27,30	69,50	43,6375	16,53239
PaCO ₂ 11	23,80	54,50	39,7750	11,87431
PaCO ₂ 12	20,80	48,30	33,2375	11,55706
PaCO ₂ 13	18,20	43,90	30,1500	10,45138
PaCO ₂ 14	18,40	39,90	28,2000	8,94874
PaCO ₂ 15	18,50	39,60	29,1625	8,49873

Tabla E2. Evolución de la PaCO₂ arterial en los distintos escalones de las maniobras de reclutamiento PaCO₂ 1: Presión arterial de O₂ en el escalón 1. La última cifra hace referencia al escalón de la maniobra de reclutamiento en el que se hace la medición

c. pH.

El pH basal obtenido está dentro de los valores normales. Como se puede observar en su evolución (Tabla E3) los valores mínimos de pH se encuentran en los escalones de máxima PIP. La acidosis respiratoria que se produce por hipoventilación, se acompaña de un aumento de la pCO₂ sin modificación de HCO₃⁻, es transitoria desapareciendo en los escalones de menor presión a medida que va aumentando la ventilación.

Resultados

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
pH art 1	7,17	7,55	7,3993	0,13033
pH art 2	7,10	7,56	7,3771	0,15075
pH art 3	7,05	7,51	7,3108	0,14886
pH art 4	7,01	7,44	7,2389	0,13509
pH art 5	6,99	7,35	7,1778	0,11591
pH art 6	7,01	7,35	7,1821	0,12218
pH art 7	7,03	7,6	7,2014	0,11616
pH art 8	7,09	7,41	7,2316	0,11895
pH art 9	7,12	7,45	7,2708	0,11691
pH art 10	7,16	7,51	7,3338	0,11759
pH art 11	7,24	7,58	7,3870	0,11889
pH art 12	7,30	7,64	7,4371	0,11830
pH art 13	7,34	7,68	7,4728	0,12155
pH art 14	7,37	7,69	7,496	0,11291
pH art 15	7,38	7,69	7,5130	0,11039

Tabla E3. Evolución del pH arterial en los distintos escalones de la maniobra de reclutamiento. pH₂ art 1: Presión arterial de O₂ en el escalón 1. El valor hace referencia al escalón de la maniobra de reclutamiento en el que se hace la medición.

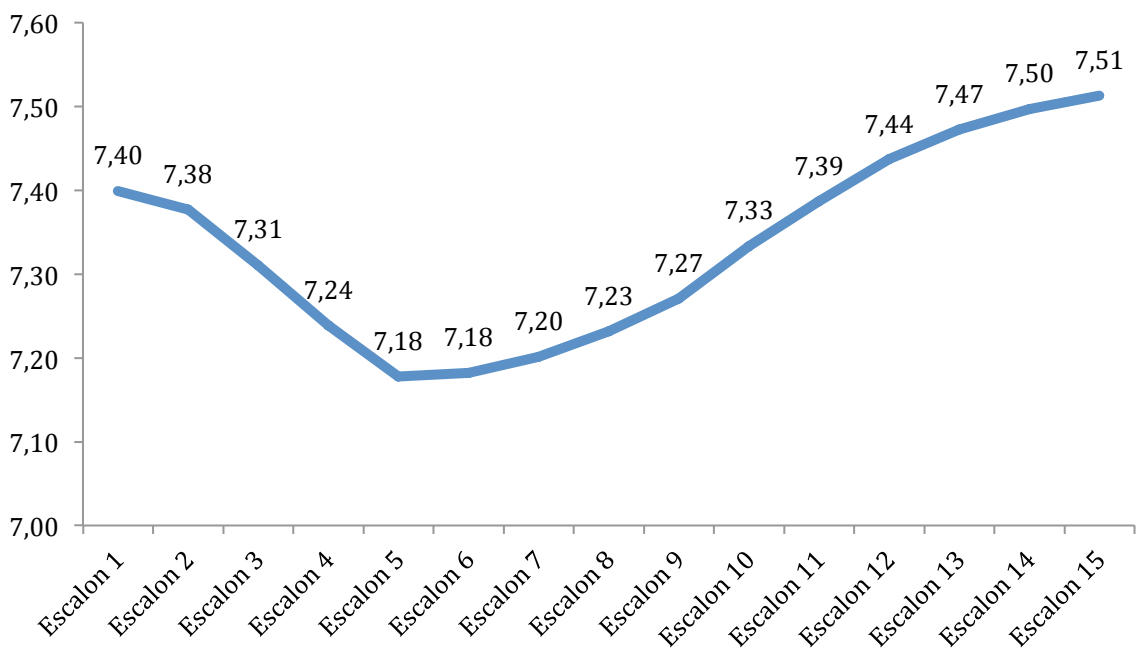


Figura E3. Representación lineal de la evolución de los valores de pH durante las maniobra de reclutamiento. Los valores hacen referencia a la media en cada uno de los escalones.

d. Diferencia Alveolo-Capilar de Oxígeno (D(A-a)O₂).

El hecho de haber obtenido una gasometría venosa y otra arterial nos permite calcular la Diferencia Alveolo-Capilar de Oxígeno (D(A-a)O₂). Este parámetro no da información del daño de la membrana alveolo-capilar que se puede producir por la MR.

Si existiese lesión alveolar se produciría un edema en la membrana alveolar que se traduciría en un engrosamiento de la membrana alveolo-capilar y por ende en un aumento de la D(A-a)O₂. Hay que tener en cuenta que este estudio se realizó durante la anestesia en un modelo animal neonatal con pulmones sanos y que no existe ningún factor predisponente que favorezca la aparición de edema alveolar. La fórmula utilizada para el cálculo de la D(A-a)O₂ es la siguiente:

$$D(A-a)O_2 = PAO_2 - PaO_2$$

$$\text{Donde } PaO_2 = (P_b - P_{H_2O}) - PACO_2 R$$

De tal manera que la fórmula final utilizada en este caso es la siguiente:

$$PAO_2 = FIO_2 \times (P_b - P_{H_2O}) - PACO_2 R$$

Donde:

PAO₂: Presión parcial de O₂ alveolar

PaO₂: Presión parcial de O₂ arterial

FiO₂: Fracción inspiración de O₂ = 1

P_b: Presión atmosférica: 760mmHg

P_{H₂O}: presión del vapor de agua a 37° (usualmente se asume en 47 mmHg).

$PACO_2$ = medida de la PCO_2 alveolar (se asume que debe ser igual a la pCO_2 arterial).

R = índice de intercambio respiratorio ó cociente respiratorio.

El índice de intercambio gaseoso (R), en condiciones estables, suele ser menor de 1 (dado que se consume más O_2 (VO_2) que CO_2 (VCO_2) producido). Se acepta que dicho valor es de 0.8. A pesar de que esta ecuación ignora los efectos del gasto cardíaco, del consumo de oxígeno, de los cambios en la ventilación, de la temperatura y de los vestigios de otros gases, la aplicación de la misma puede dar una estimación adecuada de la PAO_2 .

La magnitud de la diferencia entre las tensiones de O_2 arterial y alveolar es alrededor de 10 mm Hg en personas jóvenes, pero aumentan con la edad en cerca de 30 mm Hg en personas mayores de 70 años

La $D(A-a)O_2$ cambia con las variaciones de la FIO_2 . En individuos jóvenes sanos la $D(A-a)O_2$ se incrementa de 50 a 100 mm Hg cuando la FIO_2 se incrementa a 1. Esto ocurre debido a la disparidad entre la elevación en la presión parcial de oxígeno y la elevación en el contenido de oxígeno del capilar alveolar con el incremento de la FIO_2

La presión parcial de oxígeno en el alveolo no se refleja totalmente en la sangre arterial. De aquí la dificultad para comparar la $D(A-a)O_2$ a diferentes niveles, cuando modificamos la FIO_2 .

Aunque ello es una limitación importante a la hora de interpretar los datos y darles un valor clínico, en este estudio, lo mas interesante es la variación de los resultados obtenidos a lo largo de la MR. Los datos que se muestran en la tabla E4

Resultados

corresponden a las medias $D(A-a)O_2$ en los distintos escalones de la MR con FiO_2 de 1.

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
$D(A-a)O_2$ 1	350,75	486,88	419,2527	57,22696
$D(A-a)O_2$ 2	302,50	476,13	403,0473	60,05549
$D(A-a)O_2$ 3	260,88	713,00	414,7764	119,79592
$D(A-a)O_2$ 4	238,63	713,00	406,7173	135,08264
$D(A-a)O_2$ 5	229,00	713,00	379,5700	129,19853
$D(A-a)O_2$ 6	229,63	713,00	377,6386	139,06185
$D(A-a)O_2$ 7	252,25	713,00	365,4436	124,28238
$D(A-a)O_2$ 8	259,00	713,00	389,7177	163,45835
$D(A-a)O_2$ 9	292,00	713,00	375,2523	119,63489
$D(A-a)O_2$ 10	297,25	713,00	389,2755	115,91600
$D(A-a)O_2$ 11	230,63	713,00	398,6159	133,25744
$D(A-a)O_2$ 12	298,38	713,00	371,6850	118,65418
$D(A-a)O_2$ 13	252,63	713,00	403,1273	163,63988
$D(A-a)O_2$ 14	301,25	713,00	378,7750	114,81398
$D(A-a)O_2$ 15	284,63	713,00	427,4559	153,54914

Tabla E4. Evolución del $D(A-a)O_2$ en los distintos escalones de la maniobra de reclutamiento. $D(A-a)O_2$ 1: Diferencia Alveolo-Capilar de O_2 en el escalón 1. El valor hace referencia al escalón de la maniobra de reclutamiento en el que se hace la medición.

En relación a la $D(A-a)O_2$ la diferencia entre el valor basal y el valor final es de 8mmHg. Teniendo en cuenta que los valores obtenidos rondan los 370-400mmHg podemos considerar esta variación como insignificante, y concluir que la membrana alveolo-capilar no se modifica al realizar las MR.

Esta interpretación es muy grosera y que da una idea aproximada de la lesión que se produce. No obstante para poder aclarar con más fiabilidad si hay daño o no, se obtuvieron dos muestras para análisis bioquímico y dos muestras para hemograma (una basal y otra 2h después de haber terminado de realizar la MR) donde se analizaron parámetros inflamatorios y parámetros de estrés oxidativo y cuyo resultado se comentará posteriormente.

e. Comparación intergrupo de la evolución de los parámetros de oxigenación durante las maniobra de apertura pulmonar

Se obtuvo un aumento significativo de PaO₂ al comparar el escalón decremental 14 de las MR con respecto a la situación basal obteniéndose en este el valor máximo (p<0,05). En relación con la PaCO₂ en la comparación intergrupo de presiones de las MR se observó aumento significativo en el escalón 5 (p<0.01). Tabla E5.

	Escalón 1	Escalón 5	Escalón 11	Escalón 12	Escalón 13	Escalón 14
	PEEP:0	PEEP:20	PEEP:8	PEEP:6	PEEP:4	PEEP:2
	PIP:15	PIP:35	PIP:23	PIP:21	PIP:19	PIP:17
PaO ₂	243±63 *(f)	278±107	265±99	289±114	296±121	302±117 *(a)
PaCO ₂	40±18	61±15 ^{†(c,d,e,f)}	39±11 ^{†(b)}	33±11 ^{†(b)}	30±10	28±8
D (A-a) O ₂	419±50	321±74	349±55	327±50	328±51	327±25

Tabla E5. Comparación intergrupo de la evolución de los parámetros de oxigenación y ventilación durante la maniobra de apertura pulmonar. Test estadístico de análisis de varianza (ANOVA) con corrección de Bonferroni para medias repetidas. PaO₂: presión parcial de O₂ arterial en mmHg, PaCO₂: Presión parcial de CO₂ arterial en mmHg, D(a-A)O₂: Diferencia alveolo capilar de O₂ en mmHg. Comparación de medias con el resto de escalones mediante test de ANOVA para medidas repetidas con la corrección de Bonferroni Se presentan los datos en Media ± Desviación Típica. *p<0.05, † p<0,001. a: indica diferencias con respecto al escalón 1, b: indica diferencias con respecto al escalón 5, c: indica diferencias con respecto al escalón 11, d: indica diferencias con respecto al escalón 12, e: indica diferencias con respecto al escalón 13; f: indica diferencias con respecto al escalón 14.

3. VALORES DE DINAMICA VENTILATORIA

a. Volumen corriente o Volumen tidal (Vt).

En este estudio podemos ver la variación que ha existido en el Vt antes y después de la MR. El Vt medio en cada escalón se observa en la tabla E6.

Resultados

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Vt 1	24,00	69,00	43,2727	14,03632
Vt 2	16,00	74,00	37,0000	15,02664
Vt 3	19,00	57,00	31,9091	10,87616
Vt 4	17,00	38,00	26,2727	7,00130
Vt 5	18,00	33,00	24,8182	5,52844
Vt 6	21,00	41,00	27,7273	6,98700
Vt 7	23,00	44,00	30,2727	6,84238
Vt 8	27,00	45,00	34,9000	6,99921
Vt 9	29,00	54,00	40,3636	8,89126
Vt 10	32,00	64,00	47,2727	10,83597
Vt 11	34,00	75,00	54,0000	12,98461
Vt 12	36,00	85,00	60,3636	14,48636
Vt 13	36,00	94,00	65,7273	16,00682
Vt 14	36,00	96,00	68,3636	16,45766
Vt 15	36,00	88,00	65,5455	15,78204

Tabla E6. Evolución del Vt (en ml) en los distintos escalones de la maniobra de reclutamiento. Vt 1: Diferencia Alveolo-Capilar de O₂ en el escalón 1. El valor hace referencia al escalón de la maniobra de reclutamiento en el que se hace la medición.

El valor medio basal obtenido de Vt fue 43,27ml mientras que al final de la MR los valores obtenidos casi el doble del valor inicial. Estos volúmenes son muy superior a los 6-10ml/kg que se utilizan en la practica clínica.

Se puede observar como el Vt va disminuyendo en la rama incremental de PIP de la MR (escalones del 1 al 5) y como va aumentando en la rama decremental (escalones del 6 al 15). Esta disminución de la ventilación en los escalones de máxima presión genera una acidosis respiratoria transitoria, con disminución de pH, aumento del PaCO₂ y sin modificación de HCO₃, que desaparece a medida que avanzamos en la rama decremental dela MR.

El punto donde se alcanza el mayor Vt es el escalón 14 (PEEP:2cmH₂O y PI:16 cmH₂O) produciéndose una caída al pasar al escalón 15 (Figura E4), al igual que sucedió con pO₂, debido al colapso alveolar que se produce al suprimir la PEEP de la maquina de anestesia.

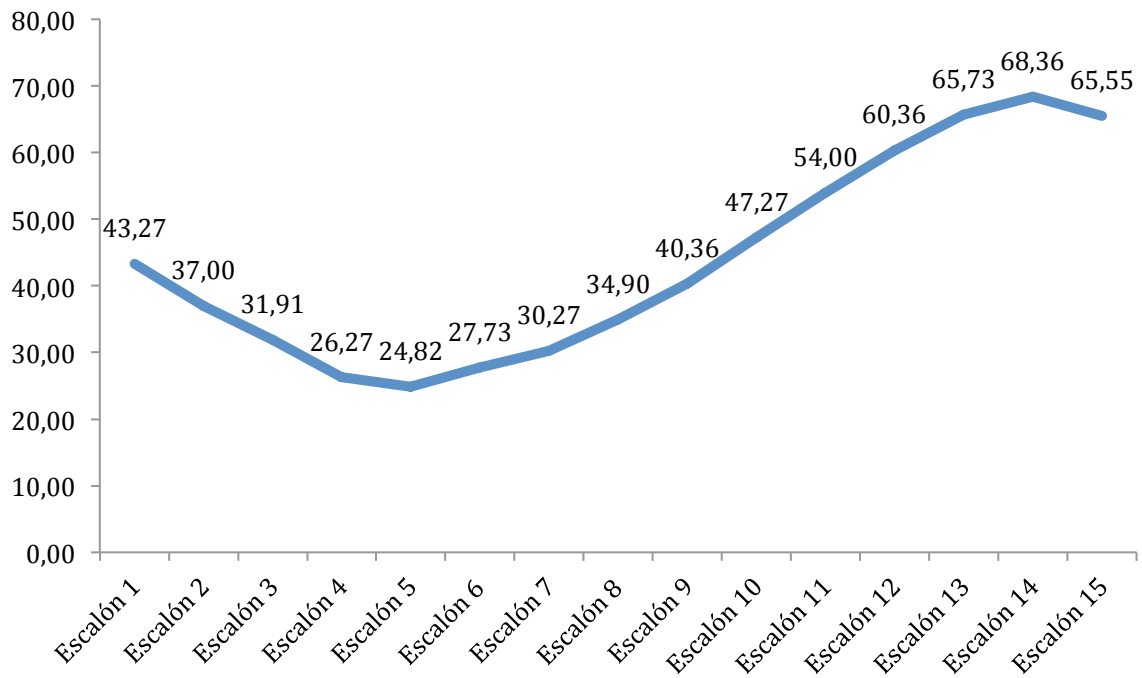


Figura E4. Representación lineal de la evolución de los valores en ml del Vt durante la maniobra de reclutamiento. Los valores hacen referencia a la media en cada uno de los escalones.

b. Compliance dinamica (Cdyn).

Otro de los parámetros de mecánica ventilatoria ha sido la Cdyn. El valor basal medio de Cdyn obtenido en esta serie ha sido de 2,3ml/cmH₂O, mientras que el valor normal se estima en 1ml/cmH₂O por Kg de peso. El punto de corte donde se ha alcanzado una máxima Cdyn ha sido en el escalón 14 (tabla E6), escalón en el que existe una mayor distensibilidad pulmonar, o dicho de otra forma, es el escalón de MR en el que hay que generar menos PIP para conseguir mejor ventilación pulmonar manteniéndose constante o disminuyendo levemente partir de este escalón. Ese punto nos permite calcular la PEEP óptima o PEEP de apertura pulmonar.

Resultados

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Cdyn 1	1,50	3,00	2,3000	0,63246
Cdyn 2	1,30	5,00	2,4000	1,06113
Cdyn 3	1,00	3,00	1,8818	0,65087
Cdyn 4	0,90	2,00	1,4909	0,36730
Cdyn 5	0,90	1,90	1,3636	0,31709
Cdyn 6	1,10	2,00	1,5455	0,34746
Cdyn 7	1,30	2,00	1,7000	0,27203
Cdyn 8	1,50	3,00	2,1000	0,59833
Cdyn 9	1,80	3,00	2,4182	0,56003
Cdyn 10	2,00	4,00	2,9091	0,70065
Cdyn 11	2,00	5,00	3,5455	0,93420
Cdyn 12	2,00	6,00	3,9091	1,04447
Cdyn 13	3,00	6,00	4,4545	1,03573
Cdyn 14	2,00	6,00	4,3636	1,12006
Cdyn 15	2,00	6,00	4,4444	1,23603

Tabla E7. Evolución de la compliance dinámica (Cdyn) en los distintos escalones de la maniobra de reclutamiento. Valores expresados en ml/cmH₂O. La última cifra de la primera columna hace referencia al escalón de la maniobra de reclutamiento en el que se hace la medición.

En la figura E5 se puede observar el comportamiento que ha tenido la Cdyn a lo largo de la MR. A medida que aumentan las presiones pulmonares disminuye la Cdyn, o dicho de otra forma, disminuye la capacidad que tiene el pulmón de distenderse. Después, durante la fase decremental de presión, la Cdyn va aumentando: el pulmón se hace cada vez más distensible.

Resultados

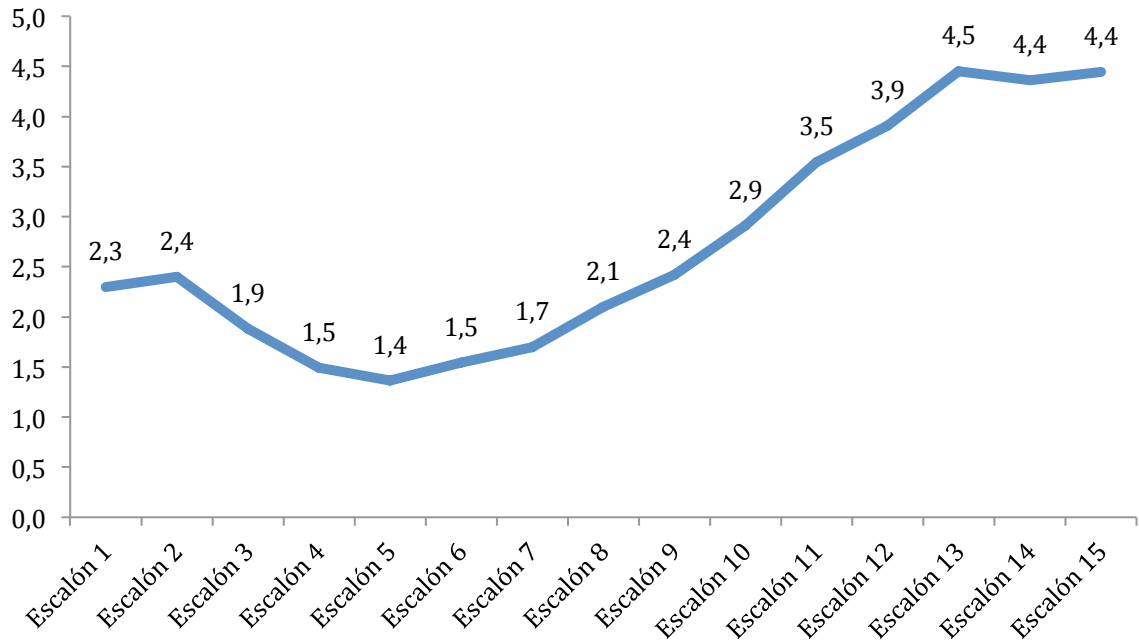


Figura E5. Representación lineal de la evolución de los valores en ml/cmH₂O de C_{dyn} durante la maniobra de reclutamiento. Los valores hacen referencia a la media en cada uno de los escalones.

En la siguiente figura, figura E6, se recogen las evoluciones y significaciones de los parámetros mas importantes en cuanto a valores gasométricos y de dinámica ventilatoria.

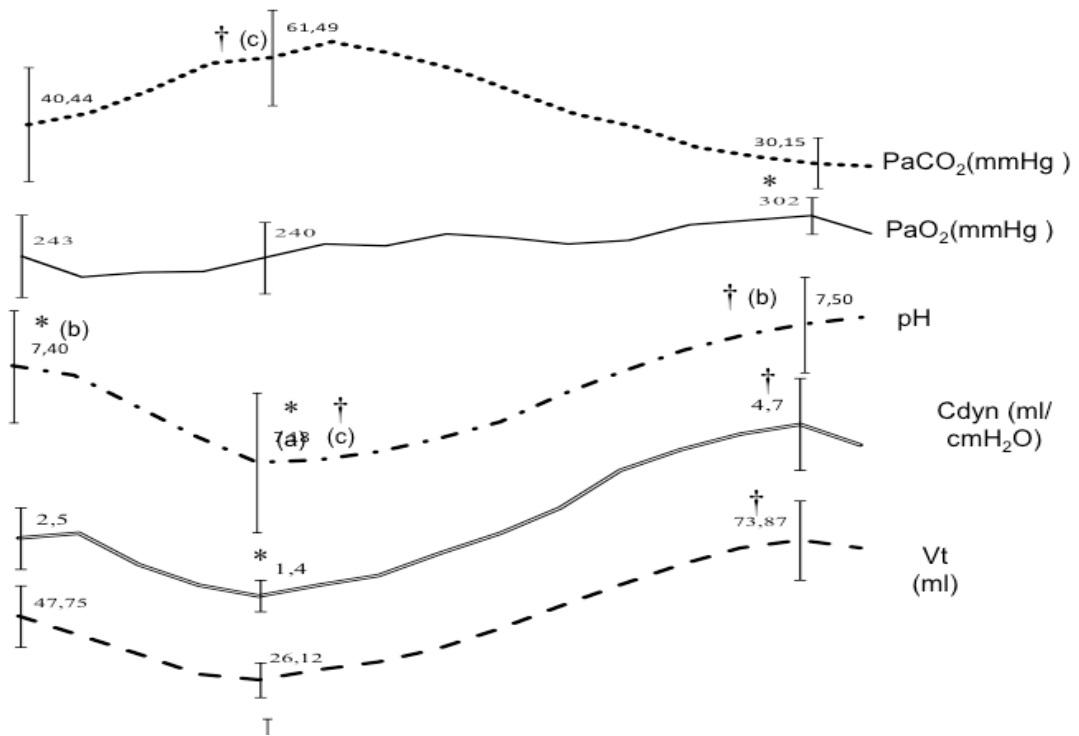


Figura E6. Representación lineal de la evolución de los valores de PaCO₂, PaO₂, pH, Cdyn y Vt durante la maniobra de reclutamiento. Se utilizó el test de análisis de varianza (ANOVA) con corrección de Bonferroni para medias repetidas.

c. Comparación intergrupo de la evolución de los parámetros de dinámica ventilatoria durante las maniobra de apertura pulmonar

En la tabla E7 se muestra la comparación intergrupo de la evolución de los parámetros de ventilación durante los diferentes escalones incrementales y decrementales de presión de las MR. En relación con el Vt y la Cdyn se observó significación al comparar los diferentes escalones de presión con disminución máxima en el escalón 5 de mayor presión intrapulmonar (PEEP 20 cmH₂O. PPI 35 cmH₂O) y aumento máximo de su valor en el escalón 14 de la rama decremental (PEEP 2 cmH₂O. PPI 17 cmH₂O), con significación en ambos casos ($p < 0,001$).

	Escalón 1 PEEP:0 PIP:15	Escalón 5 PEEP:20 PIP:35	Escalón 11 PEEP:8 PIP:23	Escalón 12 PEEP:6 PIP:21	Escalón 13 PEEP:4 PIP:19	Escalón 14 PEEP:2 PIP:17
Vt (ml)	47.7±13.5 *(b,c,d); †(f)	26.1±6.0 *(a); †(c,d,e,f)	58.5±11.9 †(a,b,d,e,f)	65.3±12.9 *(a); †(e,f); ‡(b,c)	71.1±13.8 *(a,f); †(d); ‡(b,c)	73.8±13.5 *(e); †(a,d,b,c)
Cdyn	2.5±0.6 *(b,c); †(d,e,f)	1.4±0.3 *(a); †(c,d,e,f)	3.8±0.8 *(a); †(e,b)	4.2±0.8 †(a,b)	4.7±1.0 †(a,b,c)	4.7±0.8 †(a,b)

Tabla E8. Comparación intergrupo de la evolución de los parámetros de dinámica ventilatoria durante la maniobra de apertura pulmonar. Test estadístico de análisis de varianza (ANOVA) con corrección de Bonferroni para medias repetidas. Vt: volumen tidal inspiratorio, Cdyn: compliance dinámica pulmonar. Se presentan los datos en Media ± Desviación Típica. *p<0.05, † p<0,001. a: indica diferencias con respecto al escalón 1, b: indica diferencias con respecto al escalón 5, c: indica diferencias con respecto al escalón 11, d: indica diferencias con respecto al escalón 12, e: indica diferencias con respecto al escalón 13; f: indica diferencias con respecto al escalón 14.

d. Correlaciones entre los parámetros de dinámica ventilatoria y parámetros Oximétricos durante la maniobra de reclutamiento.

Se observa una correlación entre la evolución de la oxigenación y la evolución del Vt durante la MR. De tal manera que mientras aumenta el Vt y la Cdyn aumenta la oxigenación. En la tabla E8 se muestran los índices de correlación entre estas variables.

	PaO₂	Cdyn	Paw	Vt
PaO₂	1	0.597*	-0.131	0.602*
Cdyn	0.597*	1	-0.778**	0.992**
Paw	0.131	-0.778**	1	-0.812**
Vt	0.602*	0.992**	-0.812*	1

Tabla E9. Correlación entre la oxigenación y los parámetros de dinámica ventilatoria. PaO₂: Presión parcial de O₂ arterial, Cdyn: Compliance dinámica, Paw: presión en vía aérea, Vt: Volumen tidal inspiratorio. *significación estadística con p:0,05, **significación estadística con p:0,005

4. VALORES HEMODINAMICOS

No se halló inestabilidad hemodinámica en ninguno de los escalones de la MR a pesar de las diferencias obtenidas entre los distintos escalones en la frecuencia cardiaca, en la tensión arterial sistólica, en la presión venosa central y en el Índice cardiaco

a. Frecuencia cardiaca (FC).

Debido a que el gasto cardiaco en el neonato depende fundamentalmente de la frecuencia cardiaca, se le ha dado mayor importancia a este parámetro a la hora de estudiar la inestabilidad hemodinámica provocada por las MR

$$\text{Gasto Cardiaco} = \text{Frecuencia Cardiaca} \times \text{Presión Arterial}$$

La frecuencia cardiaca media basal obtenida en esta serie ha sido de 131 ± 15 latidos por minuto (lpm). Este valor está dentro de los valores normales del neonato (Tabla E9). Se consideró variación significativa de los valores respecto al basal si esta era $\pm 20\%$. En el escalón de máxima presión, escalón 5 en el que la PIP fue de 35 cmH₂O y la PEEP de 20 cmH₂O la frecuencia cardiaca media fue de 147 lpm, sin embargo el escalón de máxima presión fue el escalón 7 donde se obtuvo una FC media de 153 ± 26 lpm. A pesar de este aumento de la FC, digno de considerar, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de ninguno de los escalones.

Resultados

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
FC 1	104,00	147,00	131,0000	15,26434
FC 2	100,00	144,00	123,4286	15,91495
FC 3	91,00	212,00	133,6250	37,61815
FC 4	109,00	236,00	143,1250	41,40199
FC 5	114,00	177,00	147,3750	21,42720
FC 6	112,00	190,00	151,8571	25,42590
FC 7	109,00	193,00	153,3750	26,57570
FC 8	102,00	193,00	151,8571	30,36132
FC 9	100,00	190,00	151,6250	28,27890
FC 10	107,00	185,00	150,5000	25,85122
FC 11	115,00	179,00	151,6667	26,77063
FC 12	93,00	172,00	142,3750	29,21808
FC 13	91,00	175,00	139,0000	31,79623
FC 14	90,00	170,00	134,2857	29,39793
FC 15	88,00	173,00	137,6250	30,71034

Tabla E10. Evolución de la Frecuencia Cardíaca, en latidos por minuto, en los distintos escalones de la maniobra de reclutamiento FC 1: Frecuencia Cardíaca en el escalón 1. El valor de la primera columna hace referencia al escalón de la maniobra de reclutamiento en el que se hace la medición

En la figura E7 se puede observar de forma lineal las variaciones de la frecuencia cardíaca en cada uno de los escalones de la MR.

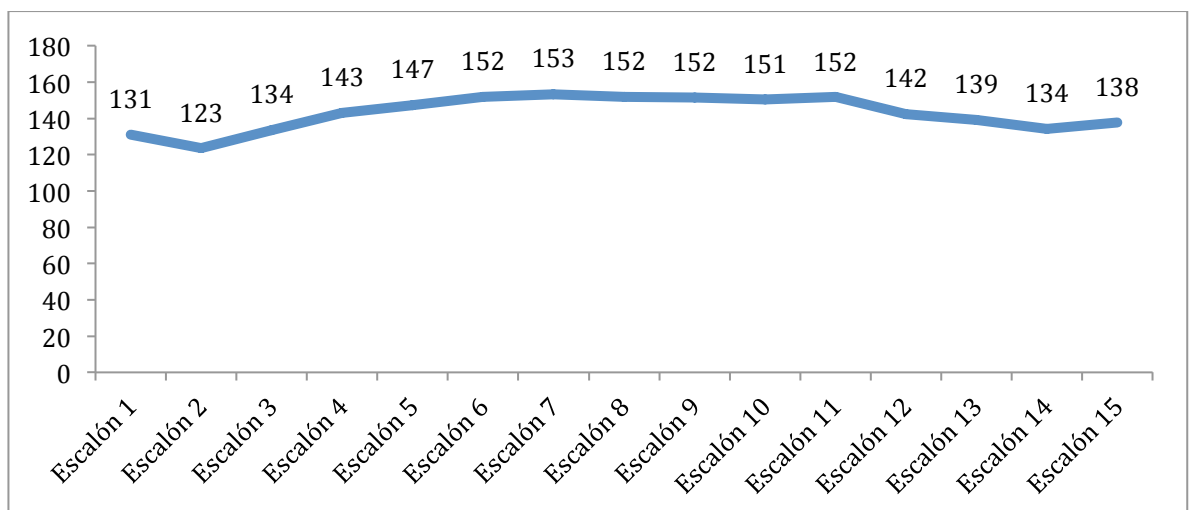


Figura E7. Representación lineal de la evolución de los valores de la Frecuencia Cardíaca (en latidos por minuto) durante la maniobra de reclutamiento. Los valores hacen referencia a la media en cada uno de los escalones.

La variación de la FC durante la MR también se muestran en la figura E8 mediante un diagrama de box-plots.

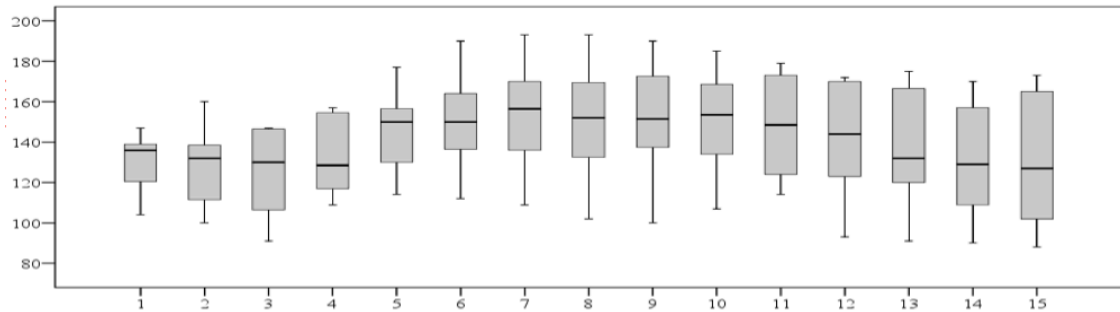


Figura E8. Diagrama box-plots en el que se representan las medias, desviaciones típicas y valores máximos y mínimos de la frecuencia cardíaca, en latidos por minuto, en cada uno de los escalones de la maniobra de reclutamiento

b. Presión Arterial Sistólica (PAS)

Se midieron los valores de la PAS en cada uno de los escalones de forma invasiva implantando un catéter en la arteria carótida de cada uno de los sujetos. Se consideró, al igual que con la FC, variación significativa de los valores respecto al basal si esta era $\pm 20\%$. Los valores basales obtenidos fueron de $80 \pm 9,9$ mmHg. En el escalón 5 el valor medio observado fue de $79 \pm 8,5$ mmHg, siendo en el escalón 15 donde se hallaron los valores máximos de PAS $95 \pm 7,7$ mmHg y el escalón basal donde se hallaron los valores mínimos (Tabla E10).

Resultados

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
PAS 1	63,00	91,00	80,2857	9,94509
PAS 2	59,00	96,00	82,7500	11,3733
PAS 3	56,00	98,00	80,2500	13,50926
PAS 4	58,00	99,00	81,3750	14,88947
PAS 5	66,00	94,00	79,8750	8,55966
PAS 6	70,00	93,00	80,5000	8,05339
PAS 7	54,00	99,00	79,6250	14,67688
PAS 8	51,00	92,00	76,1250	13,50595
PAS 9	67,00	93,00	81,3750	9,76784
PAS 10	72,00	96,00	82,5000	8,51889
PAS 11	69,00	91,00	82,3750	7,57699
PAS 12	68,00	98,00	84,4375	9,28685
PAS 13	72,00	101,00	87,5000	9,22729
PAS 14	76,00	100,00	87,3750	8,31414
PAS 15	83,00	103,00	95,5714	7,69972

Tabla E11. Evolución de la Presión Arterial Sistólica (en mmHg) en los distintos escalones de las maniobra de reclutamiento PAS 1: Presión Arterial Sistólica en el escalón 1. El valor de la primera columna hace referencia al escalón de la maniobra de reclutamiento en el que se hace la medición.

En la figura E9 se puede observar de forma lineal las variaciones de la Presión Arterial Sistólica en cada uno de los escalones de la MR.

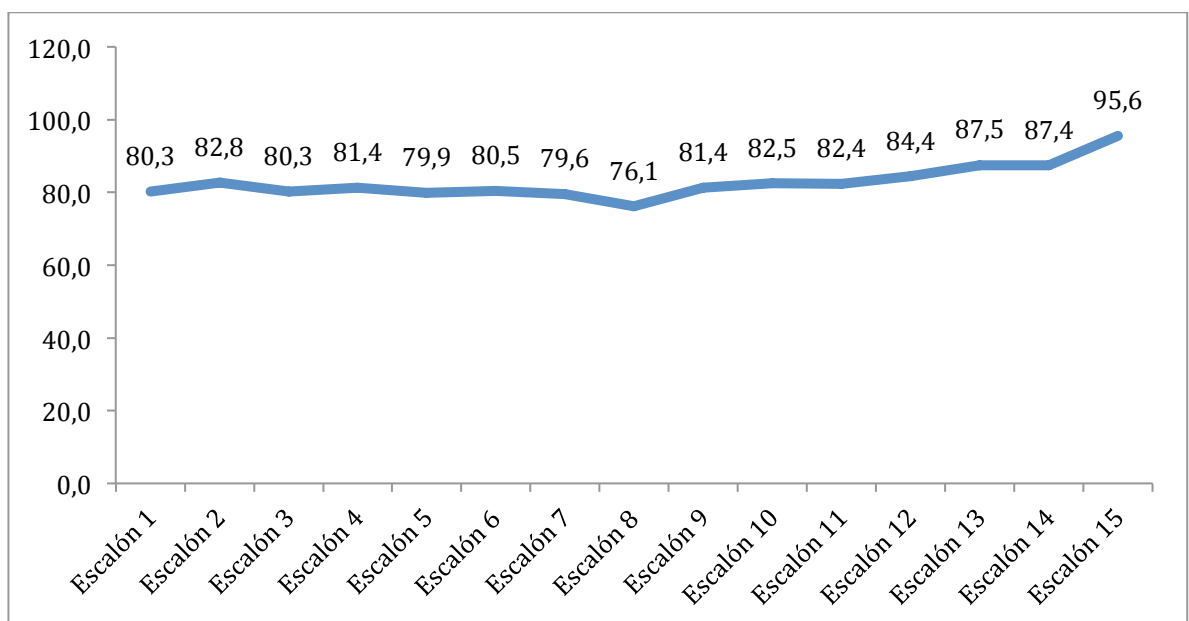


Figura E9. Representación lineal de la evolución de los valores de la Presión Arterial Sistólica (en mmHg) durante la maniobra de reclutamiento. Los valores hacen referencia a la media en cada uno de los escalones.

Los valores de PAS también se muestra en la figura E10 en un diagrama de barras y bigotes, de forma similar a como se mostraban los de la frecuencia cardiaca.

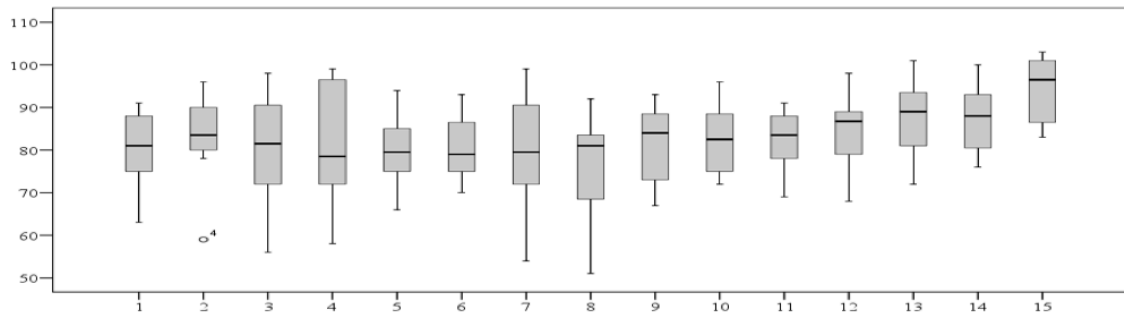


Figura E10. Diagrama box-plots en el que se representan las medias, desviaciones típicas y valores máximos y mínimos de la tensión arterial sistólica en cada uno de los escalones de la maniobra de reclutamiento.

c. Índice Cardíaco (IC).

El IC se cálculo a través de la modificación de la ecuación de Fick. Este calculo nos sirve para valorar si hay variación o no en el IC y para el cálculo de forma estimada de la repercusión que sobre la función cardiaca tienen la MR.

El valor basal de IC obtenido fue de $0,8 \pm 0,4$ ml/min/m². En el escalón 5 se observó el mínimo valor obtenido: $0,6 \pm 0,3$ ml/min/m² (Tabla E11). Aunque la variación respecto al valor basal no fue significativo, si se observa una modificación de la funcionalidad cardiaca en el escalón de máxima PIP, hecho que no repercute en los parámetros directamente medidos (PAS y FC).

Resultados

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
IC 1	0,26	1,50	0,8057	0,43308
IC 2	0,42	2,54	0,9000	0,69024
IC 3	0,15	2,29	0,8963	0,64098
IC 4	0,16	3,03	1,0350	0,89664
IC 5	0,10	1,21	0,6488	0,32995
IC 6	0,29	1,58	0,7900	0,47875
IC 7	0,18	15,52	2,4775	5,27622
IC 8	0,11	1,18	0,6813	0,32830
IC 9	0,17	1,15	0,7088	0,31818
IC 10	0,20	1,16	0,7800	0,29737
IC 11	0,23	1,18	0,7775	0,29591
IC 12	0,22	,90	0,6557	0,24405
IC 13	0,26	,95	0,6429	0,25164
IC 14	0,28	1,02	0,6625	0,20845
IC 15	0,37	1,10	0,6857	0,25651

Tabla E12. Evolución del Índice Cardíaco, en $\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$, en los distintos escalones de la maniobra de reclutamiento. IC 1: Índice Cardíaco en el escalón 1. El valor de la primera columna hace referencia al escalón de la maniobra de reclutamiento en el que se hace la medición.

En el diagrama box-plots (Figura E11) muestra de forma más gráfica las variaciones del IC. Se indican las medias, desviaciones típicas, máximos y mínimos y datos dispersos representados por un asterisco.

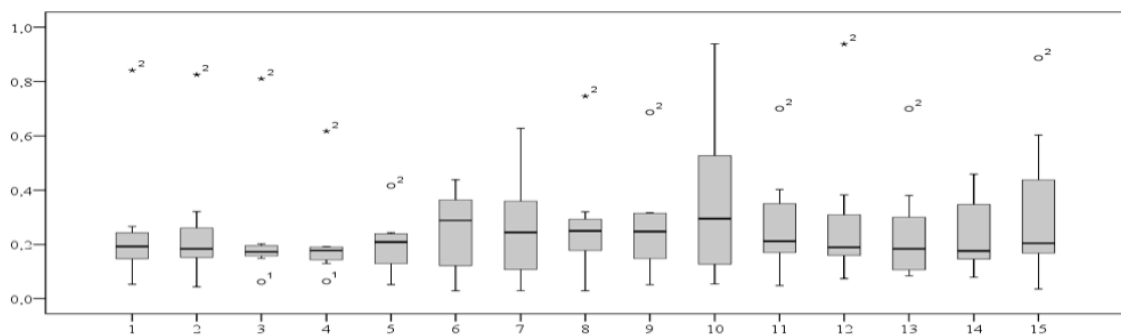


Figura E11. Diagrama box-plots en el que se representan las medias, desviaciones típicas, valores máximos y mínimos y datos más dispersos del Índice Cardíaco, en $\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$, en cada uno de los escalones de la maniobra de reclutamiento.

d. Otros parámetros de estudio de inestabilidad hemodinámica

Tanto el pH como el lactato son parámetros gasométricos. No obstante este último está en relación con la perfusión tisular las alteraciones de estos parámetros orientan hacia la falta de irrigación arterial periférica. En nuestro estudio, ni en el pH (como se ha descrito anteriormente) ni en el lactato (Figura E12 a y b) se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los distintos escalones de la MR.

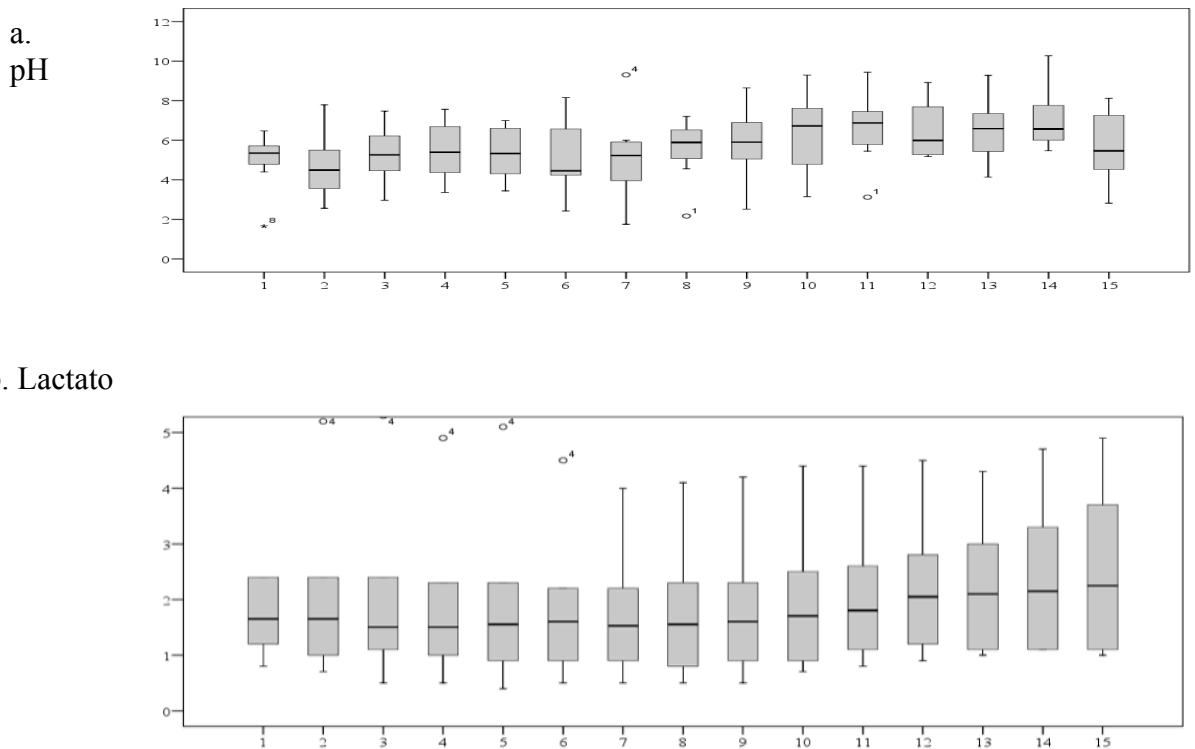


Figura E12 a y b. Diagrama de barras y bigotes en el que se representan las medias, desviaciones típicas y valores máximos y mínimos del pH (a) y lactato (b) en cada uno de los escalones de la maniobra de reclutamiento.

e. Consumo de Oxígeno y transporte de Oxígeno

Tanto el consumo de oxígeno (VO_2) como el transporte de oxígeno (DO_2) se calcularon a través de las fórmulas descritas en el apartado de material y métodos.

Resultados

Como ha ocurrido anteriormente no se ha obtenido variación respecto a los valores basales. Se muestran en las tablas E12 y E13 los valores de VO_2 y DO_2 hallados en cada uno de los escalones de la MR.

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
VO_2 1	1,65	7,05	4,5029	1,92215
VO_2 2	3,20	6,10	4,5288	1,15944
VO_2 3	3,71	6,53	5,1500	,94014
VO_2 4	3,86	7,56	5,5488	1,36246
VO_2 5	3,94	6,99	5,5063	1,14996
VO_2 6	3,69	8,16	5,2963	1,74380
VO_2 7	3,25	9,31	5,3913	1,93007
VO_2 8	3,72	7,20	5,7513	1,17546
VO_2 9	3,60	8,64	5,8825	1,50038
VO_2 10	4,23	9,30	6,4438	1,73764
VO_2 11	4,68	9,44	6,5888	1,50853
VO_2 12	4,55	8,92	6,4125	1,51414
VO_2 13	4,14	9,28	6,4400	1,62336
VO_2 14	5,47	10,28	6,8863	1,65463
VO_2 15	4,50	8,12	6,0886	1,52786

Tabla E13. Evolución del Consumo de Oxígeno (VO_2) en ml/kg/min en los distintos escalones de la maniobra de reclutamiento. VO_2 1: Consumo de O_2 en el escalón 1. El valor de la primera columna hace referencia al escalón de la maniobra de reclutamiento en el que se hace la medición.

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
DO_2 1	24,65	207,00	87,5771	62,31417
DO_2 2	38,41	325,59	98,6500	93,86554
DO_2 3	17,90	299,28	99,5238	87,09266
DO_2 4	19,28	314,86	114,560	99,22879
DO_2 5	17,19	127,55	72,7238	39,30037
DO_2 6	36,07	165,93	83,4100	46,18299
DO_2 7	21,96	1024,10	189,448	338,3525
DO_2 8	18,47	93,22	68,2425	22,34318
DO_2 9	20,70	113,31	71,4588	29,58687
DO_2 10	23,61	110,63	77,3100	26,51165
DO_2 11	27,46	143,12	77,4750	33,65871
DO_2 12	25,48	83,75	61,6086	21,02236
DO_2 13	30,20	97,23	63,8114	24,35098
DO_2 14	31,83	88,65	65,6075	19,71955
DO_2 15	40,57	100,65	62,9186	21,68072

Tabla E14. Evolución del Transporte de Oxígeno (DO_2) en los distintos escalones de la maniobra de reclutamiento. DO_2 1: Transporte de O_2 en el escalón 1. El valor de la primera columna hace referencia al escalón de la maniobra de reclutamiento en el que se hace la medición.

f. Comparación intergrupo de la evolución de las variables hemodinámicas y del pH y Lactato durante la maniobra de apertura pulmonar.

Con respecto a las variables hemodinámicas estudiadas al comparar intergrupo la evolución de estas. En relación con la FC no se obtuvo cambios significativos. Se observó significación en la presión arterial diastólica (PAD) y la presión arterial media (PAM) en diferentes escalones; destaca la disminución significativa de la PAD y PAM ($p < 0.05$) en el escalón 5 de mayor presión intrapulmonar y el aumento significativo de estos parámetros en el escalón 14 en el que se obtuvo Max. Cdyn-PEEP ($p < 0.05$). Figura E13.

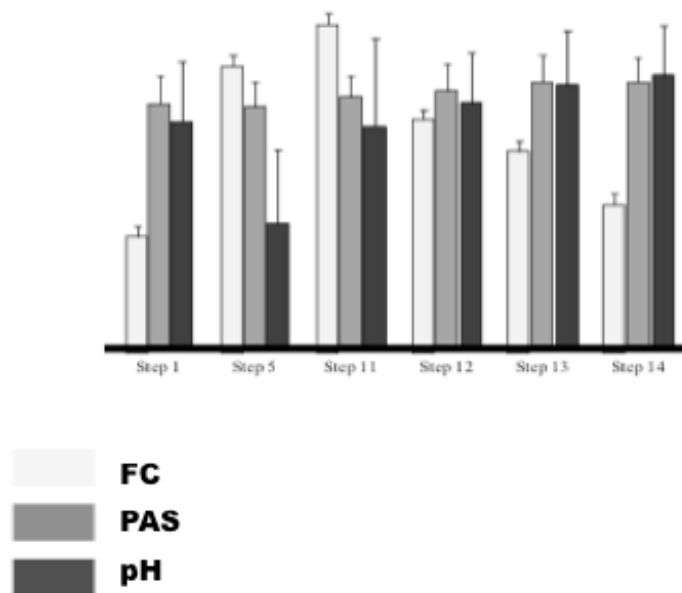


Figura E13. Diagrama de barras en los que se representa la Frecuencia Cardiaca (FC) en lpm, la Presión Arterial Sistólica (PAS) y pH.

Resultados

Al comparar intergrupo la evolución del pH durante las MR se obtuvo significación en todos los escalones de presión. Con incremento en el escalón 14 de las MR, hasta presentar alcalosis respiratoria, Los niveles de lactato no se modificaron durante el escalón 5 (situación de máxima presión intrapulmonar). No se hallaron diferencias significativas en el VO₂ en la comparación intergrupo de la evolución (Tabla E14).

	Escalón 1 PEEP: 0 PIP:15	Escalón 5 PEEP:20 PIP:35	Escalón 11 PEEP:8 PIP:23	Escalón 12 PEEP:6 PIP:21	Escalón 13 PEEP: 4 PIP:19	Escalón 14 PEEP:2 PIP17
pH	7.39±0.13 *(b)	7.17±0.16 *(a) †(c,d,e,f)	7.38±0.19 †(b,d,e,f)	7.43±0.118 *(e,f,b,c)	7.47±0.12 *(d) †(b,c)	7.49±0.11 †(b,c,d)
Lact.	1.6±0.7	1.5±0.8	1.8±0.8*(f)	1.9±0.9*(f)	2.1±0.9	2.3±0.9*(c,d)
VO ₂	4.5±1.92	5.5±1.14	6.58±1.50	6.41±1.51	6.44±1.62	6.88±1.65
IC	1,55±0,74	1,70±0,95	2,02±1,24	1,92±1,2	1,70±1,21	2,03±1,64

Tabla E15. Comparación intergrupo de la evolución de pH, lactato y consumo de oxígeno (VO₂) durante la maniobra de apertura pulmonar. Lact: Acido Láctico en sangre arterial (mmol/L), VO₂: Consumo de O₂ en ml/kg/min. IC: índice cardiaco en ml/min/m². Comparación de medias con el resto de escalones mediante test de ANOVA para medidas repetidas con la corrección de Bonferroni. Se presentan los datos en Media ± Desviación Típica. *p<0.05, † p<0,001. a: indica diferencias con respecto al escalón 1, b: indica diferencias con respecto al escalón 5, c: indica diferencias con respecto al escalón 11, d: indica diferencias con respecto al escalón 12, e: indica diferencias con respecto al escalón 13; f: indica diferencias con respecto al escalón 14.

5. ESTRES OXIDATIVO

Se obtuvieron los datos basales y a las 2h tras la realización de la MR. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre las series de datos basales y los obtenidos a las 2h de la realización de la MR (Tabla E15).

	Basal (ZEEP)	2 horas tras RI (4 cmsH ₂ O)	P
LPO (μM)	0.37±0.45	0.27±0.12	0.674 ¹
PC (nM)	0.52±0.24	0.39±0.28	0.058 ¹
TG (μM/grHb)	30.69±10.68	40.78±21.54	0.095 ¹
GSSG (μM/grHb)	2.70± 1.22	3.29±1.66	0.228 ¹
GSH (μM/grHb)	12.09±2.04	12.26±1.75	0.859 ¹
GSH/GSSG(μM/grHb)	0.49±0.35	0.38±0.19	0.208 ¹
GPx (U/ml/grHb)	0.03±0.07	0.05±0.09	0.798 ¹

Tabla E16. Datos basales, medias ± desviación típica y a las 2h tras la realización de la maniobra de reclutamiento. ZEEP: Zero PEEP (Del inglés Positive end expiratory pressure) LPO: lipoperoxidos; PC: Proteínas Glicoxiladas; GT: Glutation total; GSSG: Glutation Reducido; GSH: glutation oxidado. GPx: Glutation Peroxidasa. Se aplica el test de "t" de student para comparar variables continuas de datos apareados con distribución normal (1) y test de Wilcoxon para variables con distribución asimétrica (2) donde se compararon los valores basales (ZEEP) con los valores obtenidos a las 2h tras MR.

6. PARAMETROS INFLAMATORIOS

En la tabla E16 se indican las medias ± error estándar de la media y el rango intercuartilico de los niveles de citoquinas: IL1 β, IL-6, IL-8, TN- α e IL-10 en situación basal y tras 180 min. del inicio de las RM. Se observó un aumento significativo de los niveles de IL1 β, IL-6 e IL-8 (Figura E14). Sin embargo no se obtuvo significación al comparar los niveles basales y tras las MR en TNF-α y la citoquina antiinflamatoria IL-10.

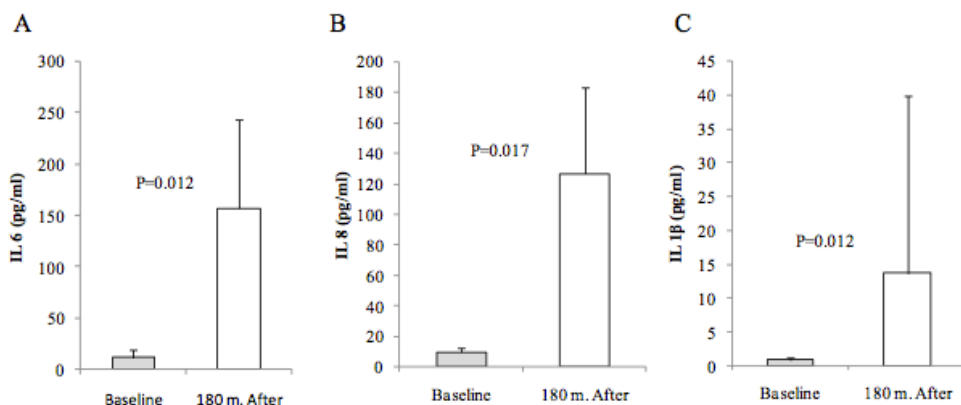


Figura E14. Concentraciones de los biomarcadores de inflamación basales y a los 180min tras la realización de la maniobra de reclutamiento: interleuquina-6 :IL-6, interleuquina-8 : IL-8, interleuquina-1β : IL-1β. Test estadístico de Wilcoxon.

Resultados

	Grupo	Media ± desv estandar	Media ± rango intercuartil (RIQ)	Wilcoxon test
IL1β	Basal	0,84±0,24	0,59±1,89	0,012*
	120min. tras MR	13,7±26,27	3,54±10,77	
IL6	Basal	11,67±7,41	0,43±56,14	0,012*
	120min. tras MR	157,05±87,06	49,22±745,07	
IL8	Basal	9,67±2,49	6,83±20,19	0,017*
	120min. tras MR	126,32±56,46	83,68±499,53	
TNF α	Basal	948,63±489,10	141,65±3296,19	0,735
	120min. tras MR	615,86±251,11	286,63±1955,19	
IL 10	Basal	214,45±148,52	21,65 ± 1213,68	0,735
	120min. tras MR	202,21 ±103,73	106,27 ± 899,37	

Tabla E17. Se presentan las medias ± desviación estándar y medianas ± rango intercuartil de distintos factores inflamatorios junto su significación estadística entre las medidas basales y a tras la MR. MR: maniobra de reclutamiento pulmonar. IL1β: Interleukina 1β. IL-6: Interleukina 6. IL-8: Interleukina 8. IL-10: Interleukina 10. TNFα: Factor de Necrosis Tumoral α. Test de Wilcoxon. *p<0.05

No se obtuvo correlación entre los niveles de las citoquinas IL1 β , IL-6, IL-8, TN- α e IL-10 Al correlacionar entre si los niveles citoquinas y los parámetros de EO se obtuvo correlacion significativa ente IL-6 y GT ; IL-6 y GSSG e IL-6 y GSH/GSSG a los 180 min. del inicio de MR (Figura E14).

7. CORRELACIONES ENTRE LOS PARAMETROS DE ESTRÉS OXIDATIVO Y PARAMETROS INFLAMATORIOS CON LOS PARAMETROS DE OXIGENACION, DINAMICA VENTILATORIA Y HEMODINAMICA.

Como se puede observar en la tabla E17 no se han hallado correlaciones lineales entre las interleuquinas y los parámetros de oxigenación ni de dinámica ventilatoria. De la misma manera, en la tabla E18 se puede observar como tampoco hay relación entre la variación de los parámetros hemodinámicos, entre los que se ha incluido el pH y el lactato. De igual forma, tampoco hay relación entre los parámetros de estrés oxidativo y los parámetros inflamatorios (Tabla E19).

	PaO ₂		PaCO ₂		D(A-a)O ₂		HCO ₃		Paw		Cdym		Vt	
	Coefficiente de correlación	Sig. (bilateral)	Coefficiente de correlación	Sig. (bilateral)	Coefficiente de correlación	Sig. (bilateral)	Coefficiente de correlación	Sig. (bilateral)	Coefficiente de correlación	Sig. (bilateral)	Coefficiente de correlación	Sig. (bilateral)	Coefficiente de correlación	Sig. (bilateral)
IL1β	0	1	-0,452	0,26	-0,024	0,955	-0,214	0,61	-0,412	0,31	0,42	0,3	0,337	0,414
IL6	0,095	0,823	-0,524	0,183	-0,095	0,823	-0,282	0,531	-0,412	0,31	0,284	0,495	0,229	0,586
IL8	0,19	0,651	-0,429	0,289	-0,286	0,493	-0,548	0,16	-0,082	0,846	0,235	0,576	0,157	0,711
IL10	0,357	0,385	0	1	-0,214	0,61	0,31	0,456	-0,577	0,134	0,395	0,332	0,301	0,468
TNFα	-0,333	0,42	-0,024	0,955	0,167	0,693	-0,452	0,26	0,577	0,134	-0,272	0,515	-0,241	0,565

Tabla E18. Correlaciones entre las variables oximétricas y las interleuquinas tras MR y 2h de conexión a VM con PEEP de 4cmH₂O y PIP de 17 cmH₂O (escalón de máxima Cdym) IL-1β: Interleuquina 1β, IL-6: Interleuquina 6, IL-8: Interleuquina 8, IL-10: Interleuquina 10, TNFα: Factor de necrosis tumoral α, pO₂: Presión de O₂, pCO₂: presión de CO₂, DAaO₂: Diferencia alveolo-capilar de O₂, Paw: presión media de vía aérea, Vt: volumen tidal.

	pH		Lact		FC		TAS		TAD		TAM		VO ₂	
	Coefficiente de correlación	Sig. (bilateral)	Coefficiente de correlación	Sig. (bilateral)	Coefficiente de correlación	Sig. (bilateral)	Coefficiente de correlación	Sig. (bilateral)	Coefficiente de correlación	Sig. (bilateral)	Coefficiente de correlación	Sig. (bilateral)	Coefficiente de correlación	Sig. (bilateral)
IL1β	0,452	0,26	0,371	0,365	-0,810*	0,015	-0,695	0,056	-0,952**	0	-0,790*	0,02	0,429	0,289
IL6	0,476	0,233	0,144	0,734	-0,595	0,12	-0,287	0,49	-0,667	0,071	-0,407	0,317	0,548	0,16
IL8	0,429	0,289	0,168	0,691	-0,262	0,531	-0,407	0,317	-0,571	0,139	-0,527	0,18	0,69	0,058
IL10	-0,071	0,867	-0,18	0,67	-0,405	0,32	0,12	0,778	0,071	0,867	0,108	0,799	-0,452	0,26
TNFα	0,024	0,955	0,084	0,844	0,19	0,651	-0,311	0,453	-0,333	0,42	-0,335	0,417	0,429	0,289

Tabla E20. Correlaciones entre las variables hemodinámicas e Interleuquinas tras MR con PEEP de 4cmH₂O y PIP de 17 cmH₂O (PEEP de apertura pulmonar). IL-1β: Interleuquina 1β, IL-6: Interleuquina 6, IL-8: Interleuquina 8, IL-10: Interleuquina 10, TNFα: Factor de necrosis tumoral α. Ac Lact: Acido láctico, FC: Frecuencia cardiaca, TAS: Tensión arterial sistólica, TAD: Tensión arterial diastólica, TAM: tensión arterial media, VO₂: Consumo de O₂. *Correlación significativa (p<0,05).

	pH		Lact		FC		TAS		TAD		TAM		VO ₂	
	Coefficiente de correlación	Sig. (bilateral)	Coefficiente de correlación	Sig. (bilateral)	Coefficiente de correlación	Sig. (bilateral)	Coefficiente de correlación	Sig. (bilateral)	Coefficiente de correlación	Sig. (bilateral)	Coefficiente de correlación	Sig. (bilateral)	Coefficiente de correlación	Sig. (bilateral)
IL1β	0,452	0,26	0,371	0,365	-0,810*	0,015	-0,695	0,056	-0,952**	0	-0,790*	0,02	0,429	0,289
IL6	0,476	0,233	0,144	0,734	-0,595	0,12	-0,287	0,49	-0,667	0,071	-0,407	0,317	0,548	0,16
IL8	0,429	0,289	0,168	0,691	-0,262	0,531	-0,407	0,317	-0,571	0,139	-0,527	0,18	0,69	0,058
IL10	-0,071	0,867	-0,18	0,67	-0,405	0,32	0,12	0,778	0,071	0,867	0,108	0,799	-0,452	0,26
TNFα	0,024	0,955	0,084	0,844	0,19	0,651	-0,311	0,453	-0,333	0,42	-0,335	0,417	0,429	0,289

Tabla E20. Correlaciones entre las variables hemodinámicas e Interleuquinas tras MR con PEEP de 4cmH₂O y PIP de 17 cmH₂O (PEEP de apertura pulmonar). IL-1β: Interleuquina 1β, IL-6: Interleuquina 6, IL-8: Interleuquina 8, IL-10: Interleuquina 10, TNFα: Factor de necrosis tumoral α. Ac Lact: Ácido láctico, FC: Frecuencia cardiaca, TAS: Tensión arterial sistólica, TAD: Tensión arterial diastólica, TAM: Tensión arterial media, VO₂: Consumo de O₂. *Correlación significativa (p<0,05).

D. DISCUSIÓN

Este estudio en un modelo animal neonatal con pulmón sano sometido a anestesia general, se centra en la valoración del impacto de la MR sobre la producción de barotrauma, alteraciones de los parámetros de oxigenación, de mecánica ventilatoria y hemodinámica, así como en producción de inflamación y de estrés oxidativo

1. NO EVIDENCIA DE EXISTENCIA DE BAROTRAUMA.

La selección de los niveles de óptimos presión intrapulmonar no es fácil. En adultos, la presión máxima que se recomienda alcanzar al realizar la MR es de PEEP de 20 cmH₂O y PIP de 40 cmH₂O (Tusman G, 2004, Tusman G, 2010. Toth I, 2007. Schreiter D, 2004). En la revisión bibliográfica efectuada no se han encontrado estudios, ni en humanos ni en animales, en los que se especifique un límite recomendado de presión máxima, por encima de la cual se produzca riesgo de barotrauma. Por ello, en este modelo animal neonatal, en el que se utiliza la maniobra de Tusman modificada (Tusman G, 2010. Tusman G, 2010) se valoró los cambios en los parámetros de dinámica respiratoria y oximétricos y si se produce barotrauma durante la MR. La presión intrapulmonar máxima alcanzada en este modelo fue PEEP de 20 cmH₂O y PIP de 35 cmH₂O, sin que se produjera barotrauma en ninguno de los sujetos del estudio. Se ha precisado para la realización de este trabajo experimental un bloqueo neuromuscular profundo durante la anestesia para evitar contracciones diafragmáticas que produzcan picos de hiperpresión pulmonar que puedan interferir en las mediciones.

2. VALORACIÓN DE LOS PARÁMETROS OXIMÉTRICOS Y DE DINÁMICA VENTILATORIA.

La aparición de atelectasias y desbalance ventilación/perfusión es frecuente durante la cirugía prolongada en pacientes con pulmón sano. Ello puede provocar hipoxemia que complica la cirugía y/o el curso del postoperatorio. En este contexto, aplicar PEEP y/o practicar MR, pueden ser recursos apropiados para prevenir el cierre cíclico alveolar y la sobredistensión (Tusman G, 2004. Magnusson L, 2003). Así, se ha indicado, en un modelo animal de cerdos recién nacidos con lesión y colapso pulmonar, que se produce aumento del volumen de reclutamiento alveolar mediante incremento del V_t durante la administración de surfactante, lo que origina un mayor efecto de este; debido a que se producía una distribución más homogénea (Krause MF, 2001).

Se han publicado diversos trabajos en animales de experimentación (Koefoed-Nielsen J, 2008. Mariani GL, 2011. Cannizzaro V, 2009) y en humanos con ALI o SDRA (Borges JB, 2006. Gernoth C, 2009. Pestaña D, 2008. Toth I, 2007) orientados al cálculo de la PEEP óptima, tomando como referencia, entre otros parámetros la C_{dyn} obtenida en la rama decremental de la MR. En este estudio, se observaron diferencias significativas en C_{dyn} , V_t y PaO_2 entre los diferentes escalones de presión, tanto en la rama ascendente como descendente de la MR. El presente estudio, realizado sobre lechones de menos de 48h de vida, evita las limitaciones de trabajos previos realizados por nuestro grupo (García-Fernández J, 2013).

En el escalón 5, en el que se alcanzó la máxima presión pulmonar (Paw de 27 ± 0.14 cmH₂O), se obtuvieron menores V_t y C_{dyn} y se alcanzaron los mayores niveles de $PaCO_2$, con aparición de acidosis respiratoria. El máximo reclutamiento alveolar (Max. C_{dyn} -PEEP) se obtuvo en el escalón 14 (con Paw de 9.7 ± 0.7 cmH₂O) con

aumento significativo de V_t , C_{dyn} y PaO_2 y producción de alcalosis respiratoria (Tablas E5, E8).

Durante los escalones descendientes de presión aumentaron significativamente la C_{dyn} , V_t y la PaO_2 en ellos que se obtuvo máxima apertura alveolar, llegándose a duplicar la C_{dyn} y V_t , al obtenerse valores de más de 300mmHg de PaO_2 . (Figura D1), comportándose de forma similar a los estudios publicados en adultos (Mallini J, 2006. Boriosi JP, 2011. Rzezinski AF, 2009. Suarez Sipman F, 2009).

El valor significativamente más elevado de C_{dyn} se obtuvo en los escalones 13 y 14 y el de V_t se observó en el escalón 14, que correspondían a PEEP de 4 y 2cmH₂O respectivamente. Se han obtenido, también en el escalón 14, los niveles significativamente más elevados de PaO_2 . Este punto en el que existe una C_{dyn} máxima y un V_t máximo indicaría que la máxima C_{dyn} corresponde a PEEP óptima o PEEP de apertura pulmonar, que en este trabajo se obtiene en el escalón 14 (PEEP 2cmH₂O y PIP 17cmH₂O) (Fig. D1). En relación con el “open-lung PEEP”, varios autores (Rimensberger P, 1999. Tusman G, 2004. Suarez Spiman F, 2007. Maisch S, 2008. Mariani GL, 2011) han indicado que la PEEP óptima se sitúa en 2 cmH₂O sobre la máxima C_{dyn} -PEEP. De acuerdo con ello, en nuestro trabajo la PEEP óptima se estableció en 4 cmH₂O para prevenir el colapso alveolar (Fig. 1) (Lachean B, 1992).

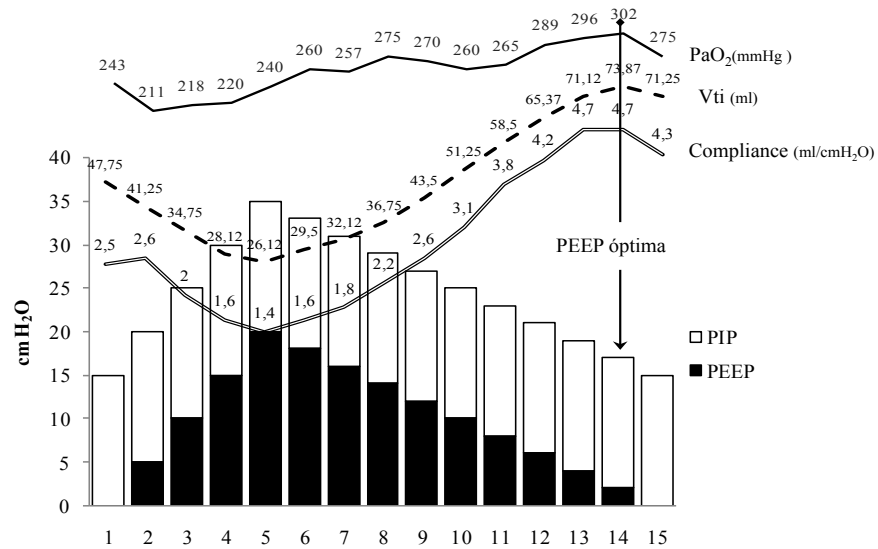


Figura D1. Representación de la evolución de PaO₂ art, Vt y Cdyn en cada escalón de la maniobra de reclutamiento.

En relación a estos hallazgos llama la atención la gran cantidad de reserva pulmonar que se detecta, ya que de un Vt basal de 47,75ml se pasa a obtenerse un Vt de 73,87 en el punto de máxima Cdyn; sobre todo cuando los parámetros actuales recomiendan un Vt máximo de 10ml/kg de peso, que en nuestro caso sería de 30ml/kg. Ello sugiere que mediante la realización de la MR se re-abren alveolos que estaban anteriormente colapsados, aumentando el Vt para una determinada presión o, dicho de otro modo, disminuyendo la presión necesaria que hay que ejercer para administrar un Vt determinado. En estudios previos de MR la PEEP no excedió de 15cmH₂O y la PIP de 30 cmH₂O (Boriosi JP, 2011. Kaditis AG, 2008). Actualmente la mayoría de los trabajos publicados focalizan sus objetivos en la reducción de Vt para prevenir la lesión pulmonar asociada a VM. El presente estudio, por el contrario, se centra en

controlar el diferencial de presión para poder realizar VM con una menor PIP utilizando la PEEP adecuada para mantener los alveolos abiertos.

No queda claro en los trabajos publicados, si la hiperpresión a la que se somete el pulmón genera o no inestabilidad hemodinámica. En nuestro estudio los sujetos no han sufrido inestabilidad hemodinámica, tomando como referencia los valores basales de FC, PAS, PAM, PAD e IC. Considerando como inestabilidad a la variación del valor de las distintas variables en $\pm 20\%$. Por otra parte, a medida que se aumenta el Vt en la rama decreciente de la MR, mejora la oxigenación y se incrementa la Cdyn.

Al comparar intergrupo durante la MR los diferentes escalones de presión, se observó significación con respecto a Cdyn, Vt y la PaO₂ en la rama ascendente y descendente. Destaca que en los escalones en los que se produce máxima hiperpresión pulmonar con Paw de 27 ± 0.14 cmH₂O se obtiene menor Vt (Tabla E6 y Figura E4) y Cdyn (Tabla E7 y Figura E5). Igualmente se obtuvieron en el escalón de máxima presión los mayores niveles de PaCO₂ en comparación con los valores basales (Tabla E2), con producción de acidosis respiratoria por disminución significativa del pH que no se acompañó de un incremento significativo de PaCO₂ ni del HCO₃⁻ aunque si se produjo un leve aumento del lactato (Figura E11 a y b). La acidosis respiratoria que se produjo fue transitoria corrigiéndose a medida que se avanzaba en la rama decremental de presión de la MR y, aunque el lactato aumentó en estos los escalones de máxima presión, este aumento no fue estadísticamente significativo (Tabla E15). Estos datos orientan a que en el escalón 5 se produce un aumento del espacio muerto por la hiperinsuflación pulmonar (Blanch L, 2004. Toth I, 2007), con un menor intercambio del gas alveolar que produce hipoventilación pulmonar y acidosis respiratoria transitoria sin que tenga repercusión general en el estado del sujeto.

En cambio el máximo reclutamiento alveolar (punto de Máxima Cdyn-PEEP o

de PEEP de apertura pulmonar) se obtuvo con Paw de 9.7 ± 0.7 cmH₂O en el escalón 14 con aumento significativo de PaO₂, Vt y Cdyn y producción de alcalosis respiratoria (Tablas E1, E6 y E7). Esta alcalosis respiratoria se origina por la hiperventilación a la que se somete a los sujetos estudiados, ya que el Vt recomendado es de 6-10ml/kg de peso. El peso medio de los lechones de este estudio es de unos 3kg, por lo que su Vt debe ser, como máximo 30ml. En el punto de máxima Cdyn el Vt es de 73,87ml, más del triple de lo recomendado. Por tanto, en base a nuestros resultados, se podría considerar que esta técnica respiratoria de apertura pulmonar en este modelo animal neonatal es segura, mejora los parámetros de ventilación y de oxigenación, de forma similar a los casos publicados en adultos durante la MR (Barbas CS, 2005. Johannigman JA, 2003. Krause MF, 2001. Valente Barbas CS, 2003).

Hemos observado que la MR mejora la oxigenación y los parámetros de ventilación mecánica sin repercutir negativamente en la hemodinámica. Se produjo un incremento del Vt en los escalones decrementales tras la MR sin que se origine barotrauma, alteraciones hemodinámicas, inflamación ni estrés oxidativo. El diferencial de presión constante, más que establecer un Vt fijo sin valorar los valores de Paw, es muy importante para evitar la lesión pulmonar secundaria a VM, ya que se consigue ventilar con Vt de 6ml/kg-1 a los sujetos con presiones bajas.

3. VALORACIÓN DE LA DIFERENCIA ALVEOLO-CAPILAR DE OXIGENO

La D (A-a) O₂ no aumentó significativamente al comparar los distintos escalones de presiones de la MR. Este parámetro se eleva cuando se produce aumento del grosor de la membrana alveolo-capilar por daño alveolar, como ocurre en el

SDRA y en el embolismo pulmonar (Nirmalan M, 2001. Masoti L, 2000). No obstante a pesar de que no se realizó estudio anatomopatológico de los pulmones, se puede indicar que la MR en este modelo no originan lesión en la membrana alveolo-capilar y facilita la difusión de O₂ a través de la membrana alveolo-capilar (Nirmalan M, 2001).

4. VALORACIÓN DE LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS.

Existe disparidad de criterios entre los autores al valorar si la MR produce o no inestabilidad hemodinámica (Ambrisco TD, 2011. Tusman G, 2010. Lambermort B, 2008. Unzueta C, 2012). Aunque se ha descrito algún estudio en el que no hay evidencia de inestabilidad en los pacientes en los que se indicaron MR (Bohm SH, 2009), numerosos trabajos han descrito que la MR produce bajo gasto cardiaco e hipotensión arterial. La mayoría de ellos se han realizado en pacientes adultos con ALI o SDRA, que estaban con soporte vasoactivo (Magnusson L, 2003. Gernoth C, 2009. Mariani GL, 2011. Tusman G, 2004), algunos en pacientes pediátricos (Cruces P, 2013) o en modelos animales (Gernoth C, 2009. Ambrisco TD, 2011. Garcia-Fernandez J, 2013. Yang Y, 2014).

En nuestro estudio, como se ha comentado anteriormente, antes de la realización de la RM se administró a los sujetos 10ml/kg de suero salino isotónico IV para evitar una precarga cardiaca baja. En este trabajo se estudia la FC, la PAS, la PAM y la PAD además del IC, el VO₂ y los niveles de pH y lactato para valorar la repercusión de la MR sobre la situación hemodinámica. Al comparar intergrupo las variables hemodinámicas en los diferentes escalones de presión, es de interés resaltar que en el escalón 5 de máxima presión pulmonar (PEEP: 20cmH₂O y PIP de 35 cmH₂O) se obtuvo disminución significativa en la PAD y PAM, pero no en la PAS

(Tabla E11). Además, ello no repercutió en la FC (Tabla E10 y Fig.E7) ni en los niveles de lactato (Fig. E11b). La PAD y PAM fueron aumentando progresivamente en los escalones descendentes 12 y 13 de la MR. No se produjo en cambio aumento del VO₂ (Tabla E10) ni disminución del IC (Tablas E12 y E15. Figura E10).

Fundamentalmente, el gasto cardiaco depende de la FC y de la Presión Arterial. Aunque estos dos parámetros son muy importantes, en los RN el gasto cardiaco depende fundamentalmente de la FC. Probablemente esta circunstancia hace que la estabilidad hemodinámica se haya mantenido en nuestros sujetos, ya que, aunque haya variado la PAM y PAD no lo hizo la FC.

Por otra parte, los estudios realizados en adultos (animales de experimentación y humanos) que describen que la MR produce bajo gasto cardiaco e hipotensión arterial se han realizado en pacientes diagnosticados de ALI o SDRA o en animales de experimentación a los que se les induce esta patología, estando con soporte vasoactivo. (Tusman G, 2003. Tusman G, 1999. Eldermeier I, 1998). En estos trabajos se analizaron FC, PAS, PAM; PAD e IC; parámetro medido mediante la canalización de la arteria pulmonar con catéter de Swan-Ganz o por termodilución transpulmonar mediante catéter PICCO o bien fracción de eyección del ventrículo izquierdo mediante ecocardiografía. En nuestro trabajo se estudió la FC, la PAS, la PAM y la PAS además del IC y el lactato para valorar la repercusión de la MR en la situación hemodinámica. No se objetivó inestabilidad hemodinámica durante la MR. Tampoco se produjo aumento significativo de la FC ni disminución de la PAS, en el escalón 5° (escalón de máxima PIP), ni hubo variación en el IC calculado mediante la variación de la fórmula de Fick. La disparidad de los resultados entre los autores puede deberse a que la mayoría de los trabajos se han realizado en pacientes con patología pulmonar (ALI, SDRA) que precisaron apoyo de aminas vasoactivas, por lo que se mantenían

estables hemodinámicamente debido al apoyo vasoactivo utilizado, pero partían de una situación de inestabilidad hemodinámica. Existe por tanto un factor de confusión en estos trabajos a la hora de valorar si la MR produce o no inestabilidad hemodinámica; en este estudio se utilizó un modelo animal sano sin patología pulmonar previa, sin inestabilidad hemodinámica basal y con una sobrecarga de líquido inicialmente para evitar la hipovolemia durante MR.

No se produjo aumento del VO₂ ni disminución del IC a lo largo del estudio (tabla E15). Dados los problemas técnicos para insertar un catéter de Swanz Ganz en recién nacidos para el estudio de la saturación venosa mixta (SvO₂), se ha utilizado en este trabajo la saturación venosa obtenida de vena cava superior vía yugular externa. Se ha publicado que en situaciones hemodinámicas estables sin shock (Germot M, 2006), hay una buena correlación entre la saturación venosa central de oxígeno obtenida en cava superior (ScvO₂) y la SvO₂.

Aunque en estos casos los valores derivados del IC pueden no ser exactos, reflejan la situación hemodinámica, ya que la volemia se mantiene normal. En este estudio experimental las MR se llevaron a cabo durante un período prolongado para evaluar sus efectos y las consecuencias con más precisión.

5. VALORACIÓN DE LOS PARÁMETROS INFLAMATORIOS

Para valorar la respuesta inflamatoria a MR, se han realizado estudios que han utilizado modelos animales con pulmones en los que se ha inducido lesión pulmonar, para observar liberación de citoquinas que se detectaron en el fluido del lavado bronco-alveolar pulmonar (LBA) (Imai Y, 2001). Se detectó una elevación de los niveles FNT- α (Abman SH, 1994). Existe controversia sobre si la MR, per se, produce estrés en paciente con predisposición a padecer ALI, lo que puede iniciar respuesta

inflamatoria mediada por citoquinas (Ricahrd JD, 2001). Basado en estos hallazgos este estudio se ha realizado en sujetos neonatos con pulmón sano para evitar la existencia de factores predisponentes de confusión para la génesis de inflamación.

Algunos estudios han obtenido resultados que sugieren que la lesión pulmonar inducida por VM puede iniciar y propagar una respuesta inflamatoria sistémica transpulmonar que puede jugar un rol importante en el desarrollo de fallo multiorgánico en los enfermos que requieren cuidados críticos. (von Berthmann AN, 1998). Por otro lado, un ensayo clínico multicéntrico indica que la VM en pacientes con SDRA ventilados con Vt bajos (4-8ml/kg) redujo la mortalidad significativamente y elevó la tasa de extubación cuando se comparó con la estrategia tradicional de Vt elevados (12ml/kg) (Amato M, 1998). De igual forma, se redujo el número de días sin fallo pulmonar o sistémico con la estrategia de Vt bajo (The acute Respiratory Distress Syndrome Network, 2000). En 1998 en la conferencia del consenso Europeo-Americano sobre SDRA se propuso el uso de MR para prevenir o reducir las atelectasias cuando se usaban los Vt reducidos o PEEP baja (Artigas A, 1998). Tras la MR, la PEEP se optimiza para mantener un intercambio gaseoso adecuado, estabilizando el volumen alveolar y manteniendo los alveolos abiertos (Pelosi P, 2001). Grasso et al (Grasso S, 2002) sugirió que la efectividad de la MR probablemente dependería de los mecanismos respiratorios más que de una enfermedad subyacente per se. Es importante establecer una PEEP lo suficientemente elevada para reducir la lesión pulmonar (Valenza F, 2003). Chiumello et al (Chiumello D, 1999) demostraron un incremento de la concentración de citoquinas en un grupo de sujetos ventilados con altos Vt y PEEP de 0 cmH₂O. Una estrategia ventilatoria con una PEEP lo suficientemente elevada (PEEP optima) y una limitación en la PIP pareció ser mandatorio para evitar la inflamación más que el uso de la MR. Sin embargo

permanece indeterminado un método seguro para la realización de MR en humanos recién nacidos a término y recién nacidos pretérmino con pulmón sano. La duración óptima de la presión y la periodicidad no ha sido documentada en cada uno de los tipos de MR que se puede realizar (Kacmarec RM, 2001). La MR puede hacerse manteniendo una presión en la vía aérea de 35 a 60 H₂O durante 20 o 40seg (Grasso S, 2002) o periódicamente incrementando la PIP durante un corto periodo de tiempo, repitiendo el proceso de 1 a 3 veces por minuto (Kacmarec RM, 2001).

Estudios anteriores (Ricard JD, 2001. Gurkan OU, 2003) han observado que una corta duración de la MR (4h) con elevados o bajos V_t no induce lesión pulmonar ni altera el conteo celular del lavado bronco-alveolar ni la concentración de proteínas. Tampoco existen divergencias en los resultados en relación a la respuesta inflamatoria y las estrategias respiratorias. Los V_t bajos parecen preservar la integridad alveolar e inducen una respuesta reversible de las citoquinas y de los leucocitos (Vaneker M, 2007).

La aspiración ácida se realiza para incrementar la expresión de las citoquinas en respuesta a elevar las concentraciones de citoquinas tras un cambio en V_t. De forma reversible, esta estrategia ventilatoria puede alterar las concentraciones de citoquinas. Este estudio evidencia que el V_t durante la VM seguido de un insulto inflamatorio puede alterar la expresión de las citoquinas en diferentes órganos sistémicos (Mariani GL, 2011). Este estudio pone de manifiesto en este modelo animal neonatal que en pulmones sin lesión previa la ventilación protectora pulmonar no es una herramienta temeraria, sino una técnica aparentemente segura, ya que produce una respuesta inflamatoria sin repercusión clínica.

Un estudio clínico en niños anestesiados con pulmón sano mostro que a las 2h de la MR (V_t:10ml kg⁻¹) resulto en una elevación de las concentraciones pulmonares

de IL-6 y TNF- α sin significación clínica o disfunción pulmonar (Plötz FB, 2002). En relación con estas citoquinas y las alteraciones tras utilizar Vt elevados, se ha sugerido que Vt considerablemente altos pueden producir un grado similar de sobredistensión alveolar, hecho que se ha observado en pacientes con SDRA que recibieron bajos Vt (Cannizzaro V, 2011). En un estudio con un modelo animal de rata de laboratorio ventiladas con Vt elevados (34ml/kg) en las que se indujo ALI se produjo respuesta inflamatoria. La expresión de TNF- α en el fluido del LBA fue positiva en el periodo inicial de la lesión pulmonar pero desapareció en los estadios finales. El incremento transitorio de la respuesta inflamatoria indica que la elevación por la regulación de producción de citoquinas no es el mecanismo primario que se esperaría más allá de 15min (Halbersma FJ, 2010). Tras estos datos, sugerimos que la MR aumenta la translocación de citoquinas del pulmón a la circulación sistémica.

Mientras que algunos autores (Talmor D, 2006) no han observado cambios en los niveles de citoquinas séricas ni a los 5min ni a la hora tras la MR, la liberación de citoquinas preformadas en el pulmón por las altas presiones intrapulmonares deberían detectarse a los 5 min, así como la síntesis de nuevas citoquinas en repuesta a la MR debería haber derivado en una elevación de las citoquinas plasmáticas a partir de 1h. Se ha indicado (Nahum A, 1997) que la translocación bacteriana y de citoquinas desde el pulmón a la circulación sistémica es una manifestación de distintas formas de lesión pulmonar. Cambios (>1h) en los niveles de citoquinas podrían deberse a la progresión de la enfermedad subyacente del enfermo. En el presente estudio, el modelo animal con pulmón sano presento una elevación de las citoquinas a las 3h de inicio de la MR. Otros factores como los parámetros cardiorrespiratorios y la elección de los fármacos anestésicos como propofol y ketamina influyen en el perfil de las citoquinas. Se ha

descrito el efecto inhibitorio de la lipopolisacáridas por parte de la ketamina, lo que induce la producción de citoquinas (Kawasaki T, 1999).

En la elevación de las citoquinas se ven inmersos varios procesos patofisiológicos, así, el TNF- α parece estar involucrado en la patogénesis tanto de la lesión pulmonar inducida por VM como en el fracaso multiorgánico. Una prolongada elevación de TNF- α , IL-1 β y IL-6 está asociada a un incremento de la morbimortalidad (Frank JA, 2006). De igual forma, el balance entre las citoquinas proinflamatorias TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 y las citoquinas antiinflamatorias como la IL-10 es esencial para dirigir la respuesta inmune (Sly PD, 2003). El papel de la IL-6 en el proceso inflamatorio es dudoso, se ha indicado que tiene propiedades inflamatorias y antiinflamatorias (Xing Z, 1998). Una de las acciones antiinflamatorias de la IL-6 es modular los niveles de TNF- α (Xing Z, 1998). En contraste con esto, otros datos muestran que pequeñas disminuciones de la concentración plasmática de TNF- α se asocian con grandes incrementos de los niveles de IL-6 sugiriendo que la producción local de IL-6 no está modulada por el TNF- α . Una estrategia ventilatoria utilizando Vt elevados debería estar orientada a la disminución de la producción de TNF- α e IL-6 (Cannizzaro V, 2011) y prevenir el edema y la pérdida de volumen pulmonar por las atelectasias. Se postula que la IL-1 está fuertemente asociada a las vías de producción de IL-6 y TNF- α (Park WY, 2001) y no está relacionada con la lesión pulmonar secundaria a la VM. En este estudio, los niveles de citoquinas TNF- α y IL-10 no variaron significativamente a nivel sistémico lo que sugiere que en este modelo animal neonatal no tiene especial relevancia la respuesta inflamatoria transpulmonar, aunque la IL-1, IL-6 e IL-8 se encontraban elevadas 180min tras la MR (Fig. E14).

Nuestros hallazgos ponen de manifiesto que las citoquinas proinflamatorias realizaron una translocación pulmonar originada por la MR, aunque sin repercusión de interés. La MR se realizó en este modelo animal durante un periodo de tiempo más prolongado para así establecer mejor los efectos de la MR sobre los parámetros inflamatorios. Debido a las altas variaciones encontradas en los niveles de las citoquinas estudiadas se requieren más trabajos para poder confirmar los datos encontrados en nuestro estudio.

6. VALORACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE ESTRÉS OXIDATIVO

La mayoría de las publicaciones sobre estrés oxidativo se han realizado en sujetos que han sido sometidos durante tiempos prolongados a VM, estando al mismo tiempo recibiendo soporte vasoactivo cardiopulmonar (Gitto E, 2009). Se ha publicado que en estas circunstancias, se produce una rápida instauración de la atrofia diafragmática acompañada de EO (Zergerolu MA, 2009. McClung JM, 2008). Se ha observado de igual forma, que el EO ocurre a los 180min tras la instauración de VM (Falk DJ, 2006). En este estudio, se recogieron muestras sanguíneas basales y a los 180min tras la instauración de VM y la realización de MR para valoración de los parámetros de EO. La MR no produjo cambios en los marcadores de EO como LPO, PC y ratio GSH/GSSH cuando se compararon los valores basales con los obtenidos a las 180 mi de la MR. Esta situación sugiere que la MR no produce en este modelo EO (Tabla E16).

Dado que la MR se ha acompañado de aumento de PaO₂, del Vt y de la Cdyn sin que se haya producido barotrauma, inestabilidad hemodinámica o EO, nosotros creemos que la MR tiene un efecto positivo en este modelo animal neonatal bajo anestesia general.

Existen diferencias entre el modelo neonatal animal y el RN humano por ello la extrapolación de los datos tiene grandes limitaciones y se requieren más estudios en el futuro. No obstante las características mecánicas de los pulmones son similares entre las distintas especies de mamíferos (Crosfill ML, 1961) sugiriendo que nuestro modelo animal comparte fenómenos esenciales con el paciente neonato humano. Cabe señalar que el protocolo seguido en este estudio, difiere de los que se utilizan en la práctica clínica durante la anestesia, ya que los periodos de tiempo de la MR y otras técnicas ventilatorias son más cortos. En este estudio, la MR se realiza durante un periodo de tiempo más prolongado para valorar sus efectos con más detalle. No obstante es necesario realizar más estudios en otros modelos antes de su aplicación en la práctica clínica en RN humanos

G. CONCLUSIONES

1. La maniobra de reclutamiento en presión control con diferencial de presión constante durante la anestesia en un modelo animal neonatal sin patología pulmonar como estrategia de apertura pulmonar no produce barotrauma y mejora los parámetros de oxigenación: presión parcial arterial de oxígeno y de dinámica ventilatoria: compliance dinámica y volumen tidal.

2. La maniobra de reclutamiento en este modelo no produce alteración en la diferencia alveolo-capilar de oxígeno. Ello indica que no origina lesión en la membrana alveolo-capilar.

3. La maniobra de reclutamiento durante la anestesia en este estudio no repercute negativamente en la hemodinámica. No afecta a la frecuencia cardiaca, presión arterial o índice cardiaco.

4. La maniobra de reclutamiento durante la anestesia en este modelo neonatal produce respuesta inflamatoria sistémica, que se expresa mediante el aumento transpulmonar de las citoquinas: Interleuquina-1 β , Interleuquina-6 e Interleuquina-8. Si bien no se modifican los niveles de Factor de Necrosis Tumoral- α y de Interleuquina-10. Estos hallazgos no obstante no tienen repercusión ni son clínicamente relevantes.

5. Tras maniobra de reclutamiento en este trabajo no se obtuvo correlación entre los niveles de citoquinas proinflamatorias y los parámetros de oxigenación y de dinámica ventilatoria.

6. Esta estrategia ventilatoria de apertura pulmonar con presiones elevadas de la Presión Inspiratoria Pulmonar de hasta 35 cmH₂O y Presión Continua al Final de la Espiración (PEEP) de 20 cmH₂O durante la anestesia en un modelo neonatal, permaneciendo con PEEP óptimo de 4cmH₂O durante 120 minutos no produce

Conclusiones

alteración de los biomarcadores de estrés oxidativo: Lipoperoxidos, proteínas carboniladas, Glutathion total, glutathion oxidado, glutathion reducido y actividad de glutatión peroxidasa.

7. A pesar de la eficacia demostrada de la estrategia ventilatoria de la maniobra de reclutamiento pulmonar en este modelo neonatal durante la anestesia, consideramos que dada la problemática de la transferencia de los resultados de la experimentación animal a neonatos humanos, se deberían realizar más estudios que confirmen los datos de seguridad y eficacia de la MR antes de considerar esta técnica ventilatoria para su aplicación en la práctica clínica.

H. RESUMEN

La maniobra de reclutamiento durante intervenciones quirúrgicas en recién nacidos con pulmón sano podría evitar atelectasias y shunt intrapulmonar. La MR en neonatos durante la anestesia no se realiza rutinariamente. Esta técnica podría originar barotrauma, alteraciones hemodinámicas, inflamación y estrés oxidativo.

OBJETIVO:

El objetivo de este trabajo es estudiar la repercusión de la MR sobre la mecánica pulmonar, oxigenación, hemodinámica y la producción de inflamación y estrés oxidativo además de observar si produce barotrauma: neumotórax y/o neumomediastino

DISEÑO: Estudio prospectivo observacional experimental.

ANIMALES: lechones neonatos (<48 h de vida) con pulmón sano sometidos a anestesia general.

MATERIAL Y METODOS:

La MR se realiza en modo presión control con diferencial de presión constante de 15 cmH₂O. Las presiones de vía aérea se midieron durante 5 escalones incrementales y 10 decrementales. Después de la maniobra de reclutamiento, la presión positiva al final de la espiración (PEEP) óptima se calculó mediante la máxima compliance dinámica pulmonar. Se valoró la eficacia de la maniobra de reclutamiento al comparar la evolución de volumen tidal (V_t), Compliance dinámica (C_{dyn}), presión media vía aérea (Paw), Presión parcial de O₂ arterial (PaO₂), diferencia alveolo arterial de oxígeno (D (A-a) O₂, pH, lactato, índice cardiaco (IC), consumo de oxígeno (VO₂), frecuencia cardiaca (FC) y presiones arteriales. Se midieron las concentraciones plasmáticas de factor de necrosis tumoral alpha (TNF- α), interleuquina-1 β (IL-1 β), interleuquina-6 (IL-6), interleuquina-8 (IL-8) e

interleuquina-10 (I-10). Se estudiaron los biomarcadores de estrés oxidativo: Lipoperoxidos (LPO), proteínas caboniladas (PC), Glutation total (TG), glutacion oxidado (GSSG) glutacion reducido (GSH) y actividad de glutati3n peroxidasa (GPx).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos de las variables cuantitativas se expresan como medias \pm desviaci3n est3andar (SE). La normalidad de las variables se comprob3 mediante el test de Shapiro-Wilk. La homogeneidad de varianzas se estim3 mediante el test de Levene.

La comparaci3n de las medias en los distintos escalones del estudio se realiz3 aplicando el test de an3lisis de varianza (ANOVA) para medidas repetidas, seguido de comparaciones post-Hoc de Bonferroni. Se consider3 estadísticamente significativo el valor de $p < 0,05$. Se utiliz3 para el an3lisis estadístico el Statistical Package for Social Science software (PASW Statistic 18). Inc. Chicago, IL, USA).

RESULTADOS:

No se produjo barotrauma. Se obtuvo significaci3n en V_t , C_{dyn} y PaO_2 , con disminuci3n m3xima en el escal3n de mayor presi3n intrapulmonar y un aumento m3ximo en la rama decremental de la maniobra de reclutamiento con menor Paw (C_{dyn} m3xima en el escal3n de 2 cmH_2O de PEEP).

En el pH se hall3 significaci3n en todos los escalones de presi3n. No hubo cambios significativos en la FC, IC y lactato. No se observ3 inestabilidad hemodin3mica ni en el escal3n de m3xima presi3n ni durante todo el proceso. No se observaron diferencias en los par3metros de estr3s oxidativo analizados al comparar los valores basales (PEEP = 0 cmH_2O) con los obtenidos 180min tras la realizaci3n de la maniobra de reclutamiento. Se observaron diferencias entre los niveles de citoquinas plasm3ticas basales y los obtenidos tras la realizaci3n de la maniobra de reclutamiento.

Los valores máximos de oxigenación y mecánica pulmonar se obtuvieron en el escalón 14 con un incremento de PaO₂ (302,92±117,44 vs. 243,28±63,65 mmHg; p=0.037), Vt (47.75±13.59 vs. 73.87±13.56 ml; p=0.006) y Cdyn (2.50±0.64 vs. 4.75±0.88 ml cmH₂O-1; p<0.001). La máxima Cdyn se obtuvo en el escalón 14 (maxCdyn-PEEP) con 2 cmH₂O de PEEP y 17 cmH₂O de Presión inspiratoria pulmonar (PIP).

Se detectó un incremento en IL1β (P=0,012), IL-6 (P=0,012) e IL-8 (P=0,017) respecto a sus valores basales no hubo diferencias en los niveles de TNF-α e IL-10.

Esta estrategia ventilatoria de apertura pulmonar con presiones elevadas de la PIP de hasta 35 cmH₂O y PEEP de hasta 20 cmH₂O, permaneciendo con PEEP óptimo de 4cmH₂O (2cmH₂O por encima de maxCdyn-PEEP) durante 120 minutos no produce alteración en los biomarcadores de estrés oxidativo: lipoperoxidos, proteínas carboniladas, glutatión total, glutatión oxidado, glutatión reducido y actividad de glutatión peroxidasa.

No se observó correlación significativa entre los niveles de citoquinas inflamatorias, biomarcadores de estrés oxidativo y parámetros de oxigenación y dinámica ventilatoria.

Conclusión:

La maniobra de reclutamiento en este modelo animal neonatal no genera barotrauma, mejora los parámetros de oxigenación y de dinámica ventilatoria, no produce inestabilidad hemodinámica. Induce translocación de mediadores pro-inflamatorios al torrente circulatorio, originando incremento de los niveles de citoquinas sin producir repercusión clínica relevante. Esta técnica en este modelo no produce aumento de los parámetros de estrés oxidativo

I. BIBIOGRAFIA

- Abubakar KM, Keszler M. Patient-ventilator interactions in new modes of patient- triggered ventilation. *Pediatr Pulmonol.* 2001; 32:71-5.
- Abman SH, Groothuis JR. Pathophysiology and treatment of bronchopulmonary dysplasia. Current issues. *Pediatric Clinics of North America* 1994; 41: 277-315.
- Akça O1, Podolsky A, Eisenhuber E, Panzer O, Hetz H, Lampl K, Lackner FX, Wittmann K, Grabenwoeger F, Kurz A, Schultz AM, Negishi C, Sessler DI. Comparable postoperative pulmonary atelectasis in patients given 30% or 80% oxygen during and 2 hours after colon resection. *Anesthesiology.* 1999; 91:991-8.
- Albert SP, DiRocco J, Allen GB, Bates JH, Lafollette R, Kubiak BD, Fischer J, Maroney S, Nieman GF. The role of time and pressure on alveolar recruitment. *J Appl Physiol.* 2009;106:757-65.
- Aleksandrovich US, Pechueva OA, Pshenisnov KV. Alveolar recruitment manoeuvres oxygenation effects in newborns with infant respiratory distress syndrome. *Anesteziol Reanimatol.* 2013;1:21-5.
- Alexander J1, Hull MG. Abdominal pain after laparoscopy: the values of gas drain. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987; 94:267-9.
- Amato B. Effect of a protective ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998; 338:347-54.
- Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Schettino Gde P, Lorenzi Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Morais C, Fernandes Ede O, Beneficial effects of the 'open lung approach' with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1835–1846.
- Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CR. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338:347-54
- Ambrisko TD, Coppens P, Moens Y. Continuous versus intermittent thermodilution for cardiac output measurement during alveolar recruitment manoeuvres in sheep. *Vet Anaesth Analg* 2011; 38: 423-30.
- Ambrisko TD, Coppens P, Moens Y. Continuous versus intermittent thermodilution for cardiac output measurement during alveolar recruitment manoeuvres in sheep. *Vet Anaesth Analg.* 2011; 38:423-30.

- Andrade JR DR, Souza RB, Santos SA, Andrade DR. Oxygen free radicals and pulmonary disease. *J Bras Pneumol*. 2005; 31:60-8.
- Andrews DT, Sutherland J, Dawson P, Rose AG, Royse C. L-arginine cardioplegia reduces oxidative stress and preserves diastolic function in patients with low ejection fraction undergoing coronary artery surgery. *Anaesth Intensive Care* 2012; 40: 99–106.
- Arozullah AM, Daley J, Henderson WG, Khuri SF. Multifactorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in men after non cardiac major surgery. National veterans Administration Surgical Quality Program. *Ann Surg*. 2000; 232:242-53.
- Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L, Lamy M, Marini JJ, Matthay MA, Pinsky MR, Spragg R, Suter PM. The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. Acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Critical Care Med* 1998; 157: 1332- 47.
- Babior B.M, “NADPH oxidase: an update,” *Blood*, vol. 93, no. 5, pp. 1464–1476, 1999
- Bancalari A, Bustos R, Fasce J, Bello P, Campos L, Cifuentes L. Ventilación de alta frecuencia en recién nacido con falla respiratoria aguda. *Rev Chil Pediatr*. 2002; 73:667.
- Bancalari E, Gerhardt T, Bancalari E. Gas trapping with high-frequency ventilation: jet versus oscillatory ventilation. *J Pediatr*. 1987; 110:617-22.
- Barbas C, de Matos G, Okamoto, Borges JB, Amato MB, de Carvalho CR. Lung recruitment manoeuvres in acute respiratory distress syndrome. *Respir Care Clin N Am* 2003; 9: 401– 418.
- Barbas CS, De Matos GF, Pincelli MP, da Rosa Borges E, Antunes T, de Barros JM, Okamoto V, Borges JB, Amato MB, de Cavalho CR. Mechanical ventilation in acute respiratory failure: recruitment and high positive end expiratory pressure are necessary. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 18–28.
- Barbas CS, De Matos GF, Pincelli MP, Da Rosa Borges E, Antunes T, De Barros JM, Okamoto, V, Borges JB, Amato MB, de Carvalho CR. Mechanical ventilation in acute respiratory failure: recruitment and high positive end-expiratory pressure are necessary. *Curr Opin Crit Care*. 2005; 11:18-28.
- Baumer JH. International randomised controlled trial of patient triggered ventilation in neonatal respiratory distress syndrome. *Arch Disease Child*. 2000; 82:f5-f10.

- Belda FJ, Aguilera L, García de la Asunción J, Alberti J, Vicente R, Ferrándiz, Rodríguez R, Company R, Sesser DI, Aguilar G, Botello SG, Orti R. Spanish Reduccion de la Tasa de Infeccion Quirurgica Group. Supplemental perioperative oxygen and the risk of surgical wound infection. *JAMA*. 2005; 294:2035-42.
- Bendixen HH, Hedley-Whyte J, Chir B, Laver MB. Impaired oxygenation in surgical patients during general anesthesia with controlled in surgical patients during general anesthesia with controlled ventilation. *N Engl J Med*. 1963; 269:991-6.
- Berg JT, Fu Z, Breen EC, Tran HC, Mathieu-Costello O, West JB. High lung inflation increases mRNA levels of ECM components and growth factors in lung parenchyma. *J Appl Physiol*. 1997; 83:120-8.
- Better JL, Criswell Ds, Shanely RA, Van Gammeron D, Falk D, Deruisseau KC, Deering M, Yimlami T and Power SK. Trolox attenuates mechanical ventilation induced diaphragmatic dysfunction and proteolysis . *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1179-84
- Bjerre M, Hansen TK, Flyvbjerg A, Tønnesen E. Simultaneous detection of porcine cytokines by multiplex analysis: development of magnetic bioplex assay. *Vet Immunol Immunopathol*. 2009; 15;130:53-8
- Blanch L, Villagra A. Recruitment maneuvers might not always be appropriate in ARDS. *Crit Care Med* 2004; 32: 2540.
- Blitman N, Lee H, Jain V, Vicencio AG, Girshim M, Haramati LB. Pulmonary atelectasis in children anesthetized for cardiothoracic MR: evaluation of risk factors. *J Comput Assist Tomogr* 2007; 31:789–794.
- Bohm SH, Thamm OC, von Sandersleben A, Bangert K, Langwieler TE, Tusman G, Strate TG, Standl TG. Alveolar recruitment strategy and high positive end-expiratory pressure levels do not affect hemodynamics in morbidly obese intravascular volume-loaded patients. *Anesth Analg*. 2009; 109:160-3.
- Bongoni AK, Lanz J, Rieben R, Banz Y. Development of a bead-based multiplex assay for the simultaneous detection of porcine inflammation markers using xMAP technology. *Cytometry A*. 2013; 83:636-47.
- Bonillo Perales A, González-Ripoll Garzón M, Lorente Acosta MJ, Díez-Delgado Rubio J; Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos. Ventilation in special situations. Neonatal mechanical ventilation. *An Pediatr*. 2003;59:376-84
- Borges JB, Carvalho CR, Amato MB. Lung recruitment in patients with ARDS. *N Engl J Med*. 2006; 355:319-20.

- Boriosi JP, Sapru A, Hanson JH, Asselin J, Gildengorin G, Newman V, Sabato K, Flori HR. Efficacy and safety of lung recruitment in pediatric patients with acute lung injury. *Pediatr Crit Care Med*. 2011; 12:431-6.
- 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 ;28:406-13.
- Branson RD. Modes of ventilator operation. En: MacIntyre NR, Branson RD, editores. *Mechanical ventilation*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2008. p. 49-88.
- Brismar B, Hedenstierna G, Lundquist H, Strandberg A, Svensson L, Tokics L. Pulmonary densities during anesthesia with muscular relaxation a proposal of atelectasis. *Anesthesiology*. 1985; 62:422-8.
- Brochard L, Lellouche F. Pressure-support ventilation. En: Tobin MJ, editor. *Principles and practice of mechanical ventilation*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 221-50.
- Brooks-Brunn JA. Postoperative atelectasis and pneumonia. *Heart Lung* 1995; 24:94-115.
- Brown MK, Dibiasi RM. Mechanical ventilation of the premature neonate. *Respir Care*. 2011; 56:1298-311.
- Burger EJ, Macklem PT. Airway closure: demonstration by breathing 100 percent O₂ at low lung volumes and by N₂ washout. *J Appl Physiol*. 1968; 25:139-48.
- Cannizzaro V, Hantos Z, Sly PD, Zosky GR. Linking lung function and inflammatory responses in ventilator-induced lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011; 300: L112–20.
- Carlo WA, Stark AR, Wright LL, Tyson JE, Papile LA, Shankaran S, et-al. Minimal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely low-birth-weight infants. *J Pediatr*. 2002; 141:370-4.
- Carlton DP1, Cummings JJ, Scheerer RG, Poulain FR, Bland RD. Lung overexpansion increases pulmonary microvascular protein permeability in young lambs. *J Appl Physiol* 1990; 69:577-83.
- Carvalho AR, Jandre FC, Pino AV, Bozza FA, Salluh J, Rodrigues R, Ascoli FO, Giannella-Neto A. Positive end-expiratory pressure at minimal respiratory elastance represents the best compromise between mechanical stress and lung aeration in oleic acid induced lung injury. *Crit Care*. 2007; 11:R86.

- Chang HK. Mechanisms of gas transport during ventilation by high-frequency oscillation. *J Appl Physiol*. 1984;56:553-63
- Chatburn RL. Classification of mechanical ventilators. En: Tobin MJ, editor. *Principles and practice of mechanical ventilation*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 37-52.
- Chatburn RL. *Fundamentals of mechanical ventilation. A short course in the theory and application of mechanical ventilators*. Cleveland Heights (OH): Mandu Press; 2003.
- Cheema IU, Ahluwalia JS. Feasibility of tidal volume-guided ventilation in newborn infants: a randomized, cross over trial using the volume guarantee modality. *Pediatrics*. 2001; 107:1323-8.
- Cheng G, Cao Z, X. Xu E, G. Meir V, and Lambeth J.D, “Homologs of gp91phox: cloning and tissue expression of Nox3, Nox4, and Nox5,” *Gene*, 2001;269: 131–140.
- Chiumello D, Pristine G, Slutsky AS .Mechanical ventilation affects local and systemic cytokines in an animal model of acute respiratory distress syndrome.*Am J Respir Crit Care Med*. 1999 ;160:109-16
- Cilley RE, Wang JY, Coran AG. Lung injury produced by moderate lung overinflation in rats. *J Pediatr Surg*. 1993; 28:488-93; discussion 494-5.
- Clar K RH, Yoder BA, Sell MS. Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillation and conventional in candidates for extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr*. 1994; 124:447-54.
- Claude N, Bancalari E. New modes of mechanical ventilation in the preterm newborn: evidence of benefit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2007; 92:F508-12.
- Claxton BA, Morgan P, McKeague H, Mulpur A, Berridge J. Alveolar recruitment strategy improves arterial oxygenation after cardiopulmonary bypass. *Anesthesia*. 2003; 58:111-6.
- Cools F, Henderson-Smart DJ, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;8.
- Courtney SE, Durand DJ, Asselin JM. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation for very low birth weight infants. *N Engl J Med*. 2002; 347:643-52.

- Craig DB, Wahba WM, Don HF, Couture JG, Becklake MR. “Closing volume” and its relationship to gas exchange in seated and supine positions. *J Appl Physiol.* 1971; 31:717-21.
- Craig DB. Postoperative recovery of pulmonary function. *Anesth Analg.* 1981; 60:46-52.
- Crosfill ML, Widdicombe JG. Physical characteristics of the chest and lungs and the work of breathing in different mammalian species. *J Physiol.* 1961; 158:1-14.
- Cruces P1, Donoso A, Valenzuela J, Díaz F. Respiratory and hemodynamic effects of a stepwise lung recruitment maneuver in pediatric ARDS: a feasibility study. *Pediatr Pulmonol.* 2013; 48:1135-43.
- Da Rocha EE, Alves VG, da Fonseca RB. Indirect calorimetry: methodology, instruments and clinical application. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2006; 9: 247-56.
- Damgaard-Pedersen K, Qvist T. Pediatric pulmonary CT-scanning: Anaesthesia induced changes. *Pediatr Radiol.* 1980; 9:145-8.
- Davis PG, Henderson-Smart DJ. Extubation from low-rate intermittent positive airways pressure versus extubation after a trial of endotracheal continuous positive airways pressure in intubated preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;4
- De Jaegere A, van Veenendal MB, Michiels A, van Kaan AH. Lung recruitment using oxygenation during open lung high-frequency ventilation in preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:639-45
- Dimitriou G, Greenough A, Cherian S. Comparison of airway pressure and air flow triggering systems using a single type of neonatal ventilator. *Acta Paediatr.* 2001; 90:445-7.
- Dimitriou G, Greenough A, Laubscher B, Yamaguchi N. Comparison of airway pressure triggered and airflow triggered ventilation in very immature infants. *Acta Paediatr.* 1998; 87:1256-60.
- Dorsam G, Taher M. M, Valerie K.C, Kuemmerle N.B, Chan J.C, and Franson R.C, “Diphenyleneiodium chloride blocks inflammatory cytokine-induced up-regulation of group IIA phospholipase A(2) in rat mesangial cells,” *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2000; 292:271– 279.
- Dreyfuss D, Soler P, Saumon G. Spontaneous resolution of pulmonary edema caused by short periods of cyclic overinflation. *J Appl Physiol* 1992;72: 208-9

- Duff JP, Rosychuk RJ, Joffe AR. The safety and efficacy of sustained inflations as a lung recruitment maneuver in pediatric intensive care unit patients. *Intensive Care Med.* 2007; 33:1778-86.
- Duggan M, Kavanagh B. Pulmonary atelectasis. *Anesthesiology.* 2005; 102:838-54.
- Durackova Z, "Oxidants, antioxidants and redox stress," in *The Activity of Natural Compounds in Diseases Prevention and Therapy*, Z. Duracková and S. Knasus'ler, Eds., pp. 11–59, SAP, Bratislava, Slovakia, 2007.
- Dvorakova M, Ho'bler B, Vollerthun R, Fischbach T, and Kummer W, "Macrophages: a major source of cytochrome b558 in the rat carotid body," *Brain Research.* 2000;852:349–354.
- Edmark L, Kostova-Aherdan K, Enlund M, Hedenstierna G. Optimal oxygen concentration during induction of general anesthesia. *Anesthesiology.* 2003; 98:28-33.
- Egbert LD, Laver MB, Bendixen MD. Intermittent deep breaths and compliance during anesthesia in man. *Anesthesiology.* 1963; 24:57-60.
- Eldermeier I, Gerard-Monnier D, Hayn JC, Chaudière J. Reactions of N-methyl-2-phenylindole with malondialdehyde and 4-hydroxyalkenals. Mechanistic aspects of the colorimetric assay of lipid peroxidation. *Chem Res Toxicol* 1998; 11: 1184–94.
- Falk DJ, DeRuisseau KC, Van Gammeron DL, Deering MA, Kavazis AN and Power SK. Mechanical ventilation promotes redox status alterations in the diaphragm. *J Appl Physiol* 2006; 101: 1017-24
- Fan E, Checkley W, Stewart TE, Muscedere J, Lesur O, Granton JT, Freitag AP, Jacka M, Ferguson ND, Meade MO. Complications from recruitment manoeuvres in patients with acute lung injury: secondary analysis from the lung open ventilation study. *Respir Care.* 2012 ;57:1842-9.
- Farias LL, Faffe DS, Xisto DG, Santana MC, Lassance R, Prota LF, Amato MB, Morales MM, Zin WA, Rocco PR. Positive end-expiratory pressure prevents lung mechanical stress caused by recruitment/derecruitment. *J Appl Physiol.* 2005 ;98:53-61
- Feihl F, Perrett C. Permissive hypercapnia: how permissive should we be?. *Am J Resp Crit Care Med.* 1994; 150:1722-37.
- Flohé L, Günzler WA. Assays of glutathione peroxidase. *Methods Enzymol* 1984; 105: 114–21.

- Frank JA, Parsons PE, Matthay MA. Pathogenetic significance of biological markers of ventilator-associated lung injury in experimental and clinical studies. *Chest* 2006; 130: 1906-14.
- Frazee RC, Roberts JW, Okeson GC, Symmonds RE, Snyder SK, Hendricks JC, Smith RV. Open versus laparoscopic cholecystectomy: a comparison of post operative pulmonary function. *Ann Surg.* 1991;213: 651-4.
- Fredman B, Jedeikin R, Olsfanger D, Flor P, Gruzman A. Residual pneumoperitoneum: a cause of post operative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg.* 1994; 994; 79:152-4.
- Fujino Y, Goddon S, Dolhnikoff M, Hess D, Amato MB, Kacmarek RM. Repetitive high-pressure recruitment maneuvers required to maximally recruit lung in a sheep model of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2001;29:1579-86
- Garcia-Fernández J, Susana Canfrán S, Gómez de Segura I, Suarez Sipman F, Aguado D, Hedestierna G. Pressure safety range of barotrauma with lung recruitment manoeuvres. A randomised experimental study in a healthy animal model. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30: 1–8
- Geiszt M, Kapus A, Német K, Farkas L, and Ligeti E, “Regulation of capacitative Ca²⁺ influx in human neutrophil granulocytes. Alterations in chronic granulomatous disease,” *Journal of Biological Chemistry.* 1997;272:26471–26478.
- Erhardt T, Bancalari E. Chestwall compliance in full-term and premature infants. *Acta Paediatr Scand.* 1980; 69:359-64.
- Gernot M, Konrad R. Venous oximetry. *Curr Opin Crit Care.* 2006; 12:263–68.
- Gernoth C, Wagner G, Pelosi P, Luecke T. Respiratory and haemodynamic changes during decremental open lung positive end-expiratory pressure titration in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2009; 13: R59.
- Gitto E, Pellegrino S, D’Arrigo S, Barberi I, Reiter RJ: Oxidative stress in resuscitation and in ventilation of newborns. *Eur Respir J.* 2009; 34:1461-9.
- Grasso S, Mascia L, Del Turco M, Malacarne P, Giunta F, Brochard L, Slutsky AS, Marco Ranieri V. Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. *Anesthesiology.* 2002; 96:795-802.

- Grasso S, Stripoli T, Sacchi M, Trerotoli P, Staffieri F, Franchini D, De Monte V, Valentini V, Pugliese P, Crovace A, Driessen B, Fiore T. Inhomogeneity of lung parenchyma during the open lung strategy: a computed tomography scan study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180:415-23.
- Greenough A. Update on patient-triggered ventilation. *Clin Perinatol.* 2001;28:533-46
- Greenough A, Dimitriou G, Predengast M, Milner AD. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 23:CD000456.
- Greenough A, Morley CJ, Pool J. Fighting the ventilator. Are fast rates an effective alternative to paralysis?. *Early Human Dev.* 1986; 13:189-94.
- Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH. Treatment of the idiopathic respiratory distress syndrome with continuous positive airway pressure. *New Engl J Med.* 1971;284:1333-40.
- Grover A, Filed D. Volume-targeted ventilation in the neonate: time to change?. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2008; 93:F7-9.
- Grupo de trabajo sobre Patología Respiratoria de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones sobre Ventilación de Alta Frecuencia en el recién nacido. *An Esp Pediatr.* 2002; 57:238-43.
- Grupo Respiratorio y Surfactante de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la asistencia respiratoria en el recién nacido (I). *An Pediatr.* 2008; 68:516-24.
- Gurkan OU, O'Donnell C, Brower R, Ruckdeschel E, Becker PM. Differential effects of mechanical ventilatory strategy on lung injury and systemic organ inflammation in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 285: L710-8.
- Guthrie SO, Lynn C, Lafleur BJ, Donn SM, Walsh WF. A crossover analysis of mandatory minute ventilation compared to synchronized intermittent mandatory ventilation in neonates. *J Perinatol.* 2005; 25:643-6.
- Halbertsma FJ, van der Hoeven JG. Lung recruitment during mechanical positive pressure ventilation in the PICU: what can be learned from the literature?. *Anaesthesia.* 2005; 60:779-90.
- Halbertsma FJ, Vaneker M, Pickkers P, Neeleman C, Scheffer GJ, Hoeven van der JG. A single recruitment maneuver in ventilated critically ill children can translocate pulmonary cytokines into the circulation. *J Crit Care.* 2010 Mar; 25:10-5.

- Halbertsma FJ, Vaneker M, Scheffer GJ, van der Hoeven JG. Cytokines and bio-trauma in ventilator-induced lung injury: a critical review of the literature. *Neth J Med.* 2005;63:382-92.
- Hampton MB, A. J. Kettle A.J, and Winterbourn C.C., “Inside the neutrophil phagosome: oxidants, myeloperoxidase, and bacterial killing,” *Blood.* 1998;92:3007–3017.
- Hatcher D, Watanabe II, Ashbury T, Vincent S, Fischer J, Froese A. Mechanical performance of clinically available, neonatal, high frequency oscillatory-type ventilators. *Crit Care Med.* 1998;26:1081-88
- Headley As, Tolley E, Meduri GU. Infections and the inflammatory response in acute respiratory distress syndrome. *Chest* 1997;111:1306-21
- Hedenstierna G, Strandberg A, Brismar B, Lundquist H, Svensson L, Tokics L. Functional residual capacity, thoracoabdominal dimensions, and central blood volume during general anesthesia with muscle and central blood volume during general anesthesia with muscle paralysis and mechanical ventilation. *Anesthesiology.* 1985;62:247
- Hedenstierna G, Tokics L, Lundquist H, Andersson T, Strandberg A, Brismar B. Phrenic nerve stimulation during halothane anesthesia. Effects of atelectasis. *Anesthesiology.* 1994; 80:751-60.
- Hedenstierna G. Mechanisms of postoperative pulmonary dysfunction. *Acta Chir Scand Suppl.* 1989; 550:152-8.
- Hess DR, Kacmarek RM, editores. *Essentials of mechanical ventilation.* 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.
- Hickling KG, Henderson S, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 1990; 16:372-7.
- Hickling KG, Walsh J, Henderson S, Jackson R. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit Care Med.* 1994; 22:1568-78.
- Hickling KG. Best compliance during a decremental, but not incremental, positive end-expiratory pressure trial is related to open-lung positive end-expiratory pressure: a mathematical model of acute respiratory distress syndrome lungs. *Am J espir Crit Care Med* 2001; 163:69-78
- HIFO Study Group. Randomized study of high-frequency oscillatory ventilation in infants with severe respiratory distress syndrome. *J Pediatr.* 1993; 122:609-19.

- Higgins RD, Bancalari E, Willinger M, Raju TNK. Executive summary of the workshops on oxygen in neonatal therapies: controversies and opportunities for research. *Pediatrics*. 2007; 119:790-6.
- Hodgson P.D, Aich P, Stookey J, Popowych Y, Potter A, Babiuk L, Griebel PJ. "Stress significantly increases mortality following a secondary bacterial respiratory infection," *Veterinary Research*. 2012;43:21-22.
- Hofer S, Plachky J, Fantl R, Schmidt J, Bardenheuer HJ, Weigand MA. Postoperative pulmonary complications: Prophylaxis after non cardiac surgery. *Anaesthesist*. 006; 55:473-84.
- Hughes M, Black R, editores. *Advanced respiratory critical care*. New York: Oxford University Press; 2011.
- Huh JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y. Effect of the alveolar recruitment manoeuvre on haemodynamic parameters in patients with acute respiratory distress syndrome: relationship with oxygenation. *Respirology* 2010; 15: 1220–5.
- Hummler H, Schulze A. New and alternative modes of mechanical ventilation in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009; 14:42-8.
- Imai Y, Nakagawa S, Ito Y, Kawano T, Slutsky AS, Miyasaka K. Comparison of lung protection strategies using conventional and high-frequency oscillatory ventilation. *J App Physiol* 2001; 91: 1836-44.
- Inoue M, Sato E.F, Nishikawa M. Park AM, Kira Y, Imada I, Utsumi K. "Mitochondrial generation of reactive oxygen species and its role in aerobic life," *Current Medicinal Chemistry*. 2003;10:2495–2505.
- Jackson SA, Laurence AS, Hill JC. Does post laparoscopy pain relate to residual carbon dioxide? *Anesthesia*. 1996; 51:485-7.
- Johannigman JA, Miller SL, Davis BR, Davis Jr K, Campbell TS, Brason RD. Influence of low tidal volumes on gas exchange in acute respiratory distress syndrome and the role of recruitment maneuvers. *J Trauma*. 2003;54:320-5.
- Johnson AH, Peacock JL, Greenough A, Marlow N. High-frequency oscillatory Ventilation for the prevention of cronic lung disease of prematurity. *N Engl J Med*. 2002; 347:633-42.
- Joyce CJ, Baker AB, Kennedy RR. Gas uptake from an unventilated area of lung: Computer model of absorption atelectasis. *J Appl Physiol*.1993; 74:1107-16.
- Kacmarek RM. Strategies to optimize alveolar recruitment. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7: 15-20.

- Kavanagh BP. Lung recruitment in real time: Learning was never so easy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167:1585-6.
- Kavazis AN, Talbert EE, Smuder AJ, Hudson MB, Nelson WB, Powers SK: Mechanical ventilation induces diaphragmatic mitochondrial dysfunction and increased oxidant production. *Free Radic Biol Med* 2009; 46:842-50
- Kawasaki T, Ogata M, Kawasaki C, Ogata J, Inoue Y, Shigematsu A. Ketamine suppresses proinflammatory cytokine production in human whole blood in vitro. *Anesthesia Analgesia* 1999; 89: 665-9.
- Kesler M, Durand D. Ventilación de alta frecuencia neonatal: pasado, presente y futuro. *Clínicas Perinatologías de Norteamérica.* 2001; 3:557-583.
- Keszler M, Abubakar KM. Volume guarantee: stability of tidal volume and incidence of hypocarbia. *Pediatr Pulmonol.* 2004; 38:240-5.
- Keszler M. State of the art in conventional mechanical ventilation. *J Perinatol.* 2009; 29:262-75.
- Kido T, Tamagawa E, Bai N, Suda K, Yang HH, Li Y, Chiang G, Yatera K, Mukae H, Sin DD, Van Eeden SF. Particulate matter induces translocation of IL-6 from the lung to the systemic circulation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011; 44:197-204.
- Kim JT, Na HS, Kim HS, Kim CS, Kim SD. CPAP of 10 cmH₂O during cardiopulmonary bypass followed by an alveolar recruitment manoeuvre does not improve post-bypass oxygenation compared to a recruitment manoeuvre alone in children. *Anaesth Intensive Care.* 2010; 38:291-4.
- Kirchhoff C, Biberthaler P, Mutschler WE, Faist E, Jochum M, Zedler S. Early down-regulation of the pro-inflammatory potential of monocytes is correlated to organ dysfunction in patients after severe multiple injury: a cohort study. *Crit Care.* 2009; 13:R88.
- Klingstedt C, Hedenstierna G, Lundquist H, Strandberg A, Tokics L, Brismar B. The influence of body position and differential ventilation on lung dimensions and atelectasis formation in anaesthetized man. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1990; 34:315-22.
- Koefoed-Nielsen J, Nielsen ND, Kjaergaard AJ, Larsson A. Alveolar recruitment can be predicted from airway pressure-lung volume loops: an experimental study in a porcine acute lung injury model. *Crit Care* 2008; 12: R7.

- Kotani N, Hashimoto H, Sessler DI, Muraoka M, Hashiba E, Kubota T, Matsuki A. Supplemental intraoperative oxygen augments antimicrobial and proinflammatory responses of alveolar macrophages. *Anesthesiology*. 2000;93:15-25
- Kovacic P and Jacintho J.D, “Mechanisms of carcinogenesis: focus on oxidative stress and electron transfer,” *Current Medic- inal Chemistry*. 2001;8:773–796.
- Krause MF, Jäkel C, Haberstroh J, Schulte-Mönting J, Leititis JU, Orłowska-Volk M. Alveolar recruitment promotes homogeneous surfactant distribution in a piglet model of lung injury. *Pediatr Res*. 2001; 50:34-43.
- Kraye S, Rehder K, Beck KC, Cameron PD, Didier EP, Hoffman EA. Quantification of thoracic volumes by three-dimensional imaging. *JAppl Physiol*. 1987;62:591-8
- Kraye S, Rehder K, Vettermann J, Didier EP, Ritman EL. Position and motion of the human diaphragm during anesthesia-paralysis. *Anesthesiology*. 1989;70:891-8.
- Kum CK, Eypasch E, Aljaziri A, Troidl H. Randomised comparison of pulmonary function after the French and American techniques of laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg*. 1996;83:938-41.
- Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Medicine* 1992;18:319–21.
- Lam WW, Chen PP, So NM, Metreweli C. Sedation versus general anaesthesia in paediatric patients undergoing chest CT. *Acta Radiol*.1998;39:298-300.
- Lambermont B, Ghuysen A, Janssen N, Morimont P, Hartstein G, Gerard P, Dorio V. Comparison of functional residual capacity and static compliance of the respiratory system during a positive end-expiratory pressure (PEEP) ramp procedure in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2008;12:R91
- Langeron O, Masso E, Huraux C, Guggiari M, Bianchi A, Coriat P, Riou B. Prediction of difficult mask ventilation. *Anesthesiology*. 2000;92:1229-36.
- Lawrence VA, Hilsenbeck SG, Mulrow CD, Dhanda R, Sapp J, Page CP. Incidence and hospital stay for cardiac and pulmonary complications after abdominal surgery. *J Gen Intern Med*. 1995;10:671-8.
- Lee JY, Kim MC. Effect of propofol on oxidative stress status in erythrocytes from dogs under general anaesthesia. *Acta Vet Scand* 2012;54:76.

- Lee JY. Oxidative stress due to anaesthesia and surgical trauma and comparison of the effects of propofol and thiopental in dogs. *J Vet Med Sci* 2012;74:663–5.
- Levine RL, Garland D, Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenz AG, Ahn BW, Shaltiel S, Stadtman ER. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol* 1990;186:464–78.
- Lin CY, Zhang H, Cheng KC, Slutsky AS . Mechanical ventilation may increase susceptibility to the development of bacteremia, *Crit Care Med* 2003;31:1429-34
- Lindberg P, Gunnarsson L, Tokics L, Secher E, Lundquist H, Brismar B, Hedenstierna G. Atelectasis and lung function in the postoperative period. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1992;36:546-53.
- Loeckinger A, Kleinsasser A, Lindner KH, Margreiter J, Keller C Hoermann C. Continuous positive airway pressure at 10 cm H₂O during cardiopulmonary bypass improves postoperative gas exchange. *Anesth Analg.* 2000;91:522-7.
- Luciano Gattinoni, Antonio Pesenti The concept of “baby lung” *Intensive Care Medicine.* 2005;6:776-784
- Lumb AB, Nunn JF. Respiratory function and ribcage contribution to ventilation in body positions commonly used during anesthesia. *Anesth Analg.* 1991;73:422-6.
- Lundquist H, Hedenstierna G, Strandberg A, Tokics L, Brismar B. CTassessment of dependent lung densities in man during general anaesthesia. *Acta Radiol.* 1995;36:626-32.
- Luster AD. Chemokines—chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med.* 1998;338:436-45.
- Lutterbey G, Wattjes M, Doerr D, Fischer NJ, Gieseke J Jr, Schild HH. Atelectasis in children undergoing either propofol infusion or positive pressure ventilation anaesthesia for magnetic resonance imaging. *Paediatr Anaesth* 2007;17:121–125.
- Magnusson L, Spahn DR. New concepts of atelectasis during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003;91:61–72.
- Magnusson L, Zemgulis V, Wicky S, Tydén H, Thelin S, Hedenstierna G. Atelectasis is a major cause of hypoxemia and shunt after cardiopulmonary bypass: An experimental study. *Anesthesiology.* 1997;87:1153-63.

- Maisch S, Reissmann H, Fuellekrug B, Weismann D, Rutkowski T, Tusman G, Bohm SH. Compliance and dead space fraction indicate an optimal level of positive end-expiratory pressure after recruitment in anesthetized patients. *Anesth Analg* 2008;106:175-81.
- Mammel MC. Ventilación de Alta Frecuencia. En: Goldsmith JP, Karotkin EH, editores. *Ventilación Asistida Neonatal*. 4ed. Bogotá: Colombia. Distribuna Editorial Médica; 2005.p.267-291
- Mancebo J. Assist-control ventilation. En: Tobin MJ, editor. *Principles and practice of mechanical ventilation*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 183-200.
- Mariani G, Cifuentes J, Carlo WA. Randomized trial of permissive hypercapnia in preterm infants. *Pediatrics*. 1999;104:1082-8.
- Mariani GL, Jonusas SF, Maure C, Esteban M, Pardo A, Rapetti B, Fustiñana C. Open lung strategy in a lamb model of respiratory distress syndrome. *Am J Perinatol*. 2011; 28:585-92.
- Marini JJ . Mechanical ventilation in the acute respiratory distress syndrome . in : Tobin MJ, editor. *Principles and Practice of mechanical ventilation* . New Yorj: McGraw-Hill; 2006. p.625-48
- Masotti L, Ceccarelli E, Cappelli R, Barabesi L, Forconi S. Arterial blood gas analysis and alveolar- arterial oxygen gradient in diagnosis and prognosis of elderly patients with suspected pulmonary embolism. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: M761-4.
- McClung JM, Whidden M, Kavazis AN, Falk DJ, Deruisseau KC, Powers SK. Redox regulation of diaphragm proteolysis during mechanical ventilation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 294: R1608-17.
- McCulloch PR, Forker PG, Froese AB. Lung volume maintenance prevents lung injury during high frequency oscillatory ventilation. *Am Rev Respir Dis*. 1988; 137:1185.
- Mead J, Collier C. Relation of volume history of lungs to respiratory mechanics in anesthetized dogs. *J Appl Physiol*. 1958; 14:669-78.
- Meade MO, Cook DJ, Griffith LE, Hand LE, Lapinsky SE, Stewart TE, Killian KJ, Slutsky AS, Guyatt GH. A study of the physiologic responses to a lung recruitment maneuver in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Respir Care*. 2008;53:1441-9.
- Meade Mo, Cook DJ, Guyatt GH, Shutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, Davies AR, Hand LE, Zhou Q, Thabane L, Austin P, Lapinski S, Baxter A, Russel J, Skrobik Y, Ronco JJ, Stewart TE, Lung Open Ventilation Study Investigators. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment

manoeuvres, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:637-45

- Medoff BD, Harris RS, Kesselman H, Venegas J, Amato MB, Hess D. Use of recruitment maneuvers and high-positive end-expiratory pressure in a patient with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2000;28:1210-6
- Meduri GU, Headley S, Kohler G, Stentz F, Tollery E, Umberger R, Leeper K. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. *Chest* 1995; 107:84: 1062-73
- Mehta NM, Arnold JH. Mechanical ventilation in children with acute respiratory failure. *Curr Opin Crit Care*. 2004; 10:7-12.
- Mertens M, Tabuchi A, Meissner S, Krueger A, Schirrmann K, Kertscher U, Pries AR, Slutsky AS, Koch E, Kuebler WM. Alveolar dynamics in acute lung injury: Heterogeneous distension rather than cyclic opening and collapse. *Crit Care Med*. 2009;37:2604-11.
- Miedema M, de Jongh FH, Frerichs I, van Veenendaal MB, van Kaam AH. Changes in lung volume and ventilation during lung recruitment in high-frequency ventilated preterm infants with Respiratory Distress Syndrome. *J Pediatr* 2011; 159:199-205
- Miguet D, Claris O, Lapillone A, Bakr a, Chapuiss JP, Salle BL. Preoperative stabilization using high-frequency oscillatory ventilation in the management of congenital diaphragmatic hernia. *Crit Care Med*. 1994;22:S77
- Morcillo F, Gutiérrez A, Izquierdo I. Ventilación de alta frecuencia oscilatoria como estrategia de rescate en el recién nacido: estudio Multicentrico Español. *An Esp Pediatr*. 1999;50:269-74
- Morgan C, Dear PR, Newells SJ. Effect of changes in oscillatory amplitude PaCO₂ and PaO₂ during high frequency oscillatory ventilation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000; 82:F237-F42.
- Moriette G, Paris-Llado J, Walti H. Prospective randomized multicenter comparison of high-frequency oscillator ventilation and conventional ventilation in preterm infants of less than 30 weeks with respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 2001; 107:363-72.
- Nahum A, Hoyt J, Schmitz L, Moody J, Shapiro R, Marini JJ. Effect of mechanical ventilation strategy on dissemination of intratracheally instilled *Escherichia coli* in dogs. *Crit Care Med* 1997; 25: 1733-43

- Nakos G, Tsangaris H, Liokatis S, Kitsiouli E, Lekka ME. Ventilator associated pneumonia and atelectasis: evaluation through bronchoalveolar lavage fluid analysis. *Intensive Care Med.* 2003; 29:555-63.
- Neumann P, Rothen HU, Berglund JE, Valtysson J, Magnusson A, Hedenstierna G. Positive end expiratory pressure prevents atelectasis during general anaesthesia even in the presence of a high inspired oxygen concentration. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999; 43:295-301.
- Nirmalan M, Willard T, Columb MO, Nightingale P. Effect of changes in arterial- mixed venous oxygen content difference (C (a-v) O₂) on indices of pulmonary oxygen transfer in a model ARDS lung. *Br J Anaesth.* 2001; 86:477-85.
- Nunes RR, Nora FS, Dumaresq DM, Cavalcante RM, Costa AA, Carneiro LM, Alencar JC, Cardoso FP. Influence of total intravenous anaesthesia, entropy and laparoscopy on oxidative stress. *Rev Bras Anesthesiol* 2012; 62: 484–501.
- Odenstedt H, Aneman A, Kárason S, Stenqvist O, Lundin S. Acute hemodynamic changes during lung recruitment in lavage and endotoxin-induced ALI. *Intensive Care Med* 2005; 31: 112– 20.
- Odenstedt H, Lindgren S, Olegård C, Erlandsson K, Lethvall S, Aneman A, Stenqvist O, Lundin S. Slow moderate pressure recruitment maneuver minimizes negative circulatory and lung mechanic side effects: evaluation of recruitment maneuvers using electric impedence tomography. *Intensive Care Med.* 2005; 31:1706-14.
- Okumara A, Hayakawa F, Kato T, Itomi K, Maruyama K, Ishihara N, et-al. Hypocarbica in preterm infants with periventricular leukomacia: the relation between hypocarbica and mechanical ventilation. *Pediatrics.* 2001;107:469-75
- Omlor G, Niehaus GD, Maron MB. Effect of peak inspiratory pressure on the filtration coefficient in the isolated perfused rat lung. *J Appl Physiol.* 1993;74:3068-72.
- Otis DR, Johnson M, Pedley TJ, Kamm RD. Role of pulmonary surfactant in airway closure; a computational study. *J Appl Physiol.* 1993; 75:1323-33.
- Papadakos PJ, Lachmann B. The open lung concept of mechanical ventilation: the role of recruitment and stabilization. *Crit Care Clin.* 2007; 23:241-50.
- Paranka MM, Clar K RH, Yoder BA, Sell MS. Predictors of failure of high-frequency oscillatory ventilation in terms infants with severe respiratory failure. *Pediatrics.* 1995; 95:400-4.

- Park KJ, Oh YJ, Chang HJ, Sheen SS, Choi J, Lee KS, Park JH, Hwang SC. Acute hemodynamic effects of recruitment maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care Med.* 2009; 24:376-82.
- Park WY, Goodman RB, Steinberg KP, Ruzinski JT, Radella F 2nd, Park DR, Pugin J, Skerrett SJ, Hudson LD, Martin TR. Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1896-903.
- Park WY; Goodman RB; Steinberg KP; Ruzinski JT; Radella F, Park DR, Pugin D, Skerrett SJ, Hudson LD, Martin TR. Cytokine balance in the lung of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1896-903
- Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, Matthay MA, Ancukiewicz M, Bernard GR, Wheeler AP; NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2005; 33:1-6; discussion 230-2.
- Parsons PE, Matthay MA, Ware LB, Eisner MD; National Heart, Lung, Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network. Elevated plasma levels of soluble TNF receptors are associated with morbidity and mortality in patients with acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005; 288:L426-31.
- Pavone LA, Albert S, Carney D, Gatto LA, Halter JM, Nieman GF. Injurious mechanical ventilation in the normal lung causes a progressive pathologic change in dynamic alveolar mechanics. *Crit Care.* 2007; 11:R64.
- Pearce A. Evaluation of the airway and preparation for difficulty. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2005; 19:559-79.
- Pelosi P, Caironi P, Taccone P, Brazzi L. Pathophysiology of prone positioning in the healthy lung and in ALI/ARDS. *Minerva Anesthesiol.* 2001; 67:238-47.
- Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, Paolo S, Chiara G, Capelozzi VL, Barbas CS, Chiaranda M, Gattinoni L. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir J Suppl.* 2003;42:48s-56s.
- Pelosi P, Goldner M, McKibben A, Adams A, Eccher G, Caironi P, Lossapio S, Gattinoni L, Marini JJ. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: an experimental study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:122-30.

- Pelosi P, Ravagnan I, Giurati G, Panigada M, Bottino N, Tredici S, Eccher G, Gattinoni L. Positive end-expiratory pressure improves respiratory function in obese but not in normal subjects during anesthesia and paralysis. *Anesthesiology*. 1999; 91:1221-31.
- Perlman JM, McMenamin JB, Volpe JJ. Fluctuating cerebral blood-flow velocity in respiratory distress syndrome. Relation to the development of intraventricular hemorrhage. *N Engl J Med*. 1983; 309:204-9.
- Pestaña D, Royo C, Hernández-Gancedo C, Martínez-Casanova E, Criado A. Hemodynamic variability caused by pressure-volume plotting and alveolar recruitment maneuvers in patients with adult respiratory distress syndrome. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2008; 55:348-54.
- Pignatelli P, Tellan G, Marandola M, Carnevale R, Loffredo L, Schillizzi M, Proietti M, Violi F, Chirletti P, Dlogu G. Effect of L-carnitine on oxidative stress and platelet activation after major surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 1022–8.
- Pilbeam SP, Cairo JM, editores. Mechanical ventilation. Physiological and clinical applications. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2006.
- Pires KM, Melo AC, Lanzetti M, Casquilho NV, Zin WA, Porto LC, Valença SS. Low tidal volume mechanical ventilation and oxidative stress in healthy mouse lungs. *J Bras Pneumol* 2012; 38: 98–104.
- Pires-Neto RC, Morales MM, Lancas T, Inforsato N, Duarte MI, Amato MB, de Carvalho CR, da Silva LF, Mauad T, Dolhnikoff M. Expression of acute-phase cytokines, surfactant proteins, and epithelial apoptosis in small airways of human acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care*. 2013; 28:111.e9-111.e15.
- Plötz FB, Vreugdenhil HA, Slutsky AS, Zijlstra J, Heijnen CJ, van Vught H. Mechanical ventilation alters the immune response in children without lung pathology. *Intensive Care Med* 2002; 28: 486-92.
- Poggi C, Dani C. Antioxidant Strategies and Respiratory Disease of the Preterm Newborn: An Update. *Oxid Med Cell Longev*. 2014; 2014:721043.
- Pontoppidan H, Geffin B, Lowenstein E. Acute respiratory failure in the adult. *N Engl J Med* 1972; 287:799-806.
- Prabhakar U, Eirikis E, Davis HM. Simultaneous quantification of proinflammatory cytokines in human plasma using the labMAP assay . *J Immunol Methods* 2002;260: 207-18

- Price JA, Sanny CG, Shevlin D. Application of manual assessment of oxygen radical absorbent capacity (ORAC) for use in high throughput assay of “total” antioxidant activity of drugs and natural products. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2006; 54: 56–61.
- Prys-Roberts C, Nunn JF, Dobson RH, Robinson RH, Greenbaum R, Harris RS. Radiologically undetectable pulmonary collapse in the supine position. *Lancet*. 1967; 2:399-401.
- Rahman I, Kode A, Biswas SK. Assay for quantitative determination of glutathione and glutathione disulfide levels using enzymatic recycling method. *Nat Protoc* 2006; 1:3159–65.
- Randolph AG. Management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in children. *Crit Care Med*. 2009; 37:2448-54.
- Reber A, Engberg G, Wegenius G, Hedenstierna G. Lung aeration. The effect of pre-oxygenation and hyperoxygenation during total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia*. 1996; 51:733-7.
- Reber A, Nylund U, Hedenstierna G. Position and shape of the diaphragm: implications for atelectasis formation. *Anaesthesia*. 1998; 53:1054-61.49
- Reis Miranda D, Gommers D, Struijs A, Meeder H, Schepp R, Hop W, et al. The open lung concept: effects on right ventricular afterload after cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2004; 93:327-32.
- Reis Miranda D, Struijs A, Koetsier P, van Thiel R, Schepp R, HopW, et al. Open lung ventilation improves functional residual capacity after extubation in cardiac surgery. *Crit Care Med*. 2005; 33:2253-8.
- Ricard JD, Dreyfuss D, Saumon G. Production of inflammatory cytokines in ventilator-induced lung injury: a reappraisal. *Am J Respir Crit Med* 2001; 163: 1176-80.
- Ricard JD, Dreyfuss D. Cytokines during ventilator-induced lung injury: a word of caution. *Anesth Analg* 2001; 93: 251-2.
- Rice-Evans C.A and Gopinathan V, “Oxygen toxicity, free radicals and antioxidants in human disease: biochemical implications in atherosclerosis and the problems of premature neonates,” *Essays in Biochemistry*, vol. 29, pp. 39–63, 1995.
- Richard JC, Maggione SM, Jonson B, Mancebo J, Lemaire F, Brochard L. Influence of tidal volume on alveolar recruitment. Respective role of PEEP and recruitment maneuver. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1609–13.
-

- Richard JC, Maggiore SM, Mercat A. Clinical review: bedside assessment of alveolar recruitment. *Crit Care*. 2004; 8:163-9.
- Ridnour L. A, Isenberg J.S, Espey M. G, Thomas D.D, Roberts D.D, and Wink DA, "Nitric oxide regulates angiogenesis through a functional switch involving thrombospondin-1," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 102, no. 37, pp. 13147–13152, 2005.
- Rimensberger PC, Cox PN, Frndova H, Bryan AC. The open lung during small tidal volume ventilation: concepts of recruitment and "optimal" positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med*. 1999; 27:1946-52.
- Rimensberger PC, Pristine G, Mullen BM, Cox PN, Slutsky AS. Lung recruitment during small tidal volume ventilation allows minimal positive end-expiratory pressure without augmenting lung injury. *Crit Care Med*. 1999 ;27:1940-5
- Riva DR, Oliveira MB, Rzezinski AF, Rangel G, Capelozzi VL, Zin WA, Morales MM, Pelosi P, Rocco PR. Recruitment maneuver in pulmonary and extrapulmonary experimental acute lung injury. *Crit Care Med*. 2008; 36:1900-8.
- Rose DK, Cohen MM, Wigglesworth DF, DeBoer DP. Critical respiratory events in the postanesthesia care unit. Patient, surgical and anesthetic factors. *Anesthesiology*. 1994; 81:410-18.
- Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Hedenstierna G. Airway closure, atelectasis and gas exchange during general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1998; 81:681-6.
- Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Hedenstierna G. Reexpansion of atelectasis during general anaesthesia may have a prolonged effect. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995; 39:118-25.
- Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Hedenstierna G. Reexpansion of atelectasis during general anaesthesia: a computed tomography study. *Br J Anaesth*. 1993; 71:788-95.
- Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Hogman M, Hedenstierna G. Influence of gas composition on recurrence of atelectasis after a reexpansion maneuver during general anesthesia. *Anesthesiology*. 1995; 82:832-42.
- Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Reber A, Hedenstierna G. Atelectasis and pulmonary shunting during induction of general anaesthesia, can they be avoided? *Acta Anaesthesiol Scand*. 1996;40:524-9.

- Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Reber A, Hedenstierna G. Prevention of atelectasis during general anaesthesia. *Lancet*. 1995;345:1387-91
- Rouby JJ. A lung computed tomographic assessment of positive endexpiratory pressure-induced lung overdistension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161:1396-7.
- Roughton FJ, Forster RE. Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries. *J App Physiol* 1957;11:290-302
- Ruchard JC , Maggiore SM, Mercat A . Clinical review : bedside assessment of alveolar recruitment . *Crit Care* 2004; 8: 163-169
- Rusca M, Proietti S, Schnyder P, Frascarolo P, Hedenstierna G, Spahn DR, Magnusson L. Prevention of atelectasis formation during induction of general anesthesia. *Anesth Analg*. 2003; 97:1835-9.
- Rzezinski AF, Oliveira GP, Santiago VR, Santos RS, Ornellas DS, Morales MM, Capelozzi VL, Amato MB, Conde MB, Pelosi P, Rocco PR. Prolonged recruitment manoeuvre improves lung function with less ultrastructural damage in experimental mild acute lung injury. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009;169:271-81.
- Sassoon CH. Intermittent mandatory ventilation. En: Tobin MJ, editor. *Principles and practice of mechanical ventilation*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 201-20.
- Saugstad OD. Mechanisms of tissue injury by oxygen radicals: implications for neonatal disease. *Acta Paediatr* 1996;85:1-4.
- Saugstad OD. Oxidative stress in the newborn. A 30-year perspective. *Biol Neonate* 2005;88:228-36
- Schreiter D, Reske A, Stichert B, Seiwerts M, Bohm SH, Kloeppe R, Josten C. Alveolar recruitment in combination with sufficient positive end-expiratory pressure increases oxygenation and lung aeration in patients with severe chest trauma. *Crit Care Med*. 2004; 32:968-75.
- Schulze A, Bancalari E. Proportional assist ventilation in infants. *Clin Perinatol*.2001; 28:561-578. La cita 35 es: Greenough A, Milner AD, Dimitriou G. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 4.:CD000456.

- Scohy TV, Bikker IG, Hofland J, de Jong PL, Bogers AJ, Gommers D. Alveolar recruitment strategy and PEEP improve oxygenation, dynamic compliance of respiratory system and end-expiratory lung volume in pediatric patients undergoing cardiac surgery for congenital heart disease. *Paediatr Anaesth.* 2009 ;19:1207-12
- Scohy TV, Bikker IG, Hofland J, de Jong PL, Bogers AJ, Gommers D. Alveolar recruitment strategy and PEEP improve oxygenation, dynamic compliance of respiratory system and end-expiratory lung volume in pediatric patients undergoing cardiac surgery for congenital heart disease. *Paediatr Anaesth.* 2009 ;19:1207-12
- Serafini G, Cornara G, Cavalloro F, Mori A, Dore R, Marraro G, Braschi A. Pulmonary atelectasis during paediatric anaesthesia: CT scan evaluation and effect of positive end expiratory pressure (PEEP). *Paediatr Anaesth.* 1999; 9:225-8.
- Shanely RA, Zergeroglu MA, Lennon SL, Sugiura T, Yimlamai T, Enns D, Belcastro A, Powers SK: Mechanical ventilation-induced diaphragmatic atrophy is associated with oxidative injury and increased proteolytic activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1369-74
- Sharma A, Greenough A. Survey of neonatal respiratory support strategies. *Acta Paediatr.* 2007; 98:1115-7.
- Sharma A, Milner AD, Greenough A. Performance of neonatal ventilators in volume targeted ventilation mode. *Acta Paediatr.* 2007;96:176-80.
- Simon BA. Non-invasive imaging of regional lung function using xray computed tomography. *J Clin Monit Comput.* 2000; 16:433-42.
- Simon G. X-ray Diagnosis for Clinical Students. London, Butterworths, 1975, pp 199-201.
- Singh J, Sinha SK, Donn SM. Volume-targeted ventilation of newborns. *Clin Perinatol.* 2007; 34:93-105.
- Slocum HC, Hoeflich EA, Allen CR. Circulatory and respiratory distress from extreme positions on the operating table. *Surg Gynecol Obstet.* 1947; 84:1065-7.
- Slutsky AS. Mechanical ventilation: American College of Chest Physicians' Consensus Conference. *Chest.* 1993; 104:1833-59.
- Sly PD, Collins RA, Thamrin C, Turner DJ, Hantos Z. Volume dependence of airway and tissue impedances in mice. *J App Physiol* 2003; 94: 1460-6.

- Squadrone V, Cocha M, Cerutti E, Schellino MM, Biolino P, Occella P, Belloni G, Vilianis G, Fiore G, Cavallo F, Ranieri VM. Piedmont Intensive Care Units Network (PICUN). Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia. *JAMA*. 2005; 293:589-95.
- Stark AR, Bascom R, Frantz ID. Muscle relaxation in mechanically ventilated infants. *J Pediatr*. 1979; 94:439-43.
- Stehbens W.E, "Oxidative stress in viral hepatitis and AIDS," *Experimental and Molecular Pathology*, vol. 77, no. 2, pp. 121–132, 2004.
- Steimback PW, Oliveira GP, Rzezinski AF, Silva PL, Garcia CS, Rangel G, Morales MM, Lapa E Silva JR, Capelozzi VL, Pelosi P, Rocco PR. Effects of frequency and inspiratory plateau pressure during recruitment manoeuvres on lung and distal organs in acute lung injury. *Intensive Care Med*. 2009; 35:1120-8.
- Stock MC, Downs JB, Gauer PK, Alster JM, Imrey PB. Prevention of postoperative pulmonary complications with CPAP, incentive spirometry, and conservative therapy. *Chest*. 1985; 87:151-7.
- Strandberg A, Hedenstierna G, Tokics L, Lundquist H, Brismar B. Densities in dependent lung regions during anaesthesia: Atelectasis or fluid accumulation?. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1986; 30:256-9.
- Suarez-Sipmann F, Böhm SH. Recruit the lung before titrating the right positive end-expiratory pressure to protect it. *Crit Care*. 2009; 13:134.
- Suarez-Sipmann F. Utilidad de las maniobras de reclutamiento (PRO) *Med Intensiva*. 2009;33:134-8
- Suarez-Sipmann F1, Böhm SH, Tusman G, Pesch T, Thamm O, Reissmann H, Reske A, Magnusson A, Hedenstierna G. Use of dynamic compliance for open lung positive end-expiratory pressure titration in an experimental study. *Crit Care Med*. 2007; 35:214-21.
- Suh GY, Koh Y, Chung MP, An CH, Kim H, Jang WY, Han J, Kwon OJ. Repeated derecruitments accentuate lung injury during mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2002; 30:1848-53.
- Talmor D, Sarge T, Legedza A, O'Donnell CR, Ritz R, Loring SH. Cytokine release following recruitment maneuvers. *Chest* 2007; 132: 1434-9.
- The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000; 242:1301-8.

- The HIFI Study Group. High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants. *N Engl J Med.* 1989; 320:88-93.
- The National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004; 351:327-36.
- Thome U, Kossel H, Lipowsky G. Randomized comparison of high frequency ventilation with high-rate intermittent positive pressure ventilation in preterm infants with respiratory failure. *J Pediatr.* 1999;135:39-46
- Tokics L, Strandberg A, Brismar B, Lundquist H, Hedenstierna G. Computerized tomography of the chest and gas exchange measurements during ketamine anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1987;31:684-92
- Tokioka H, Nagano O. Pressure support ventilation augments spontaneous breathing with improved thoracoabdominal synchrony in neonates with congenital heart disease. *Anesth Analg.* 1997; 85:789-93.
- Torda TA, McCulloch CH, O'Brien HD, Wright JS, Horton DA. Pulmonary venous admixture during one-lung anaesthesia: the effect of inhaled oxygen tension and respiratory rate. *Anaesthesia.* 1974; 29:272-9.
- Toth I, Leiner T, Mikor A, Szakmany T, Bogar L, Molnar Z. Hemodynamic and respiratory changes during lung recruitment and descending optimal positive end-expiratory pressure titration in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2007; 35:787-93.
- Tsuchiya M, Sato EF, Inoue M, Asada A. Open abdominal surgery increases intraoperative oxidative stress: can it be prevented? *Anesth Analg* 2008; 107: 1946–52.
- Tsuno K, Prato P, Kolobow T. Acute lung injury from mechanical ventilation at moderately high airway pressures. *J Appl Physiol.* 1990;69:956-61.
- Turner DA, Arnold JH. Insights in pediatric ventilation: timing of intubation, ventilatory strategies, and weaning. *Curr Opin Crit Care.* 2007; 13:57-63.
- Tusiewicz K, Bryan AC, Froese AB. Contributions of changing rib cagediaphragm interactions to the ventilatory depression of halothane anesthesia. *Anesthesiology.* 1977;47:327-37.

- Tusman G, Bohm S, Melkun F, Staltari, Quinzio, Nador, Turchetto E. Alveolar recruitment strategy increases arterial oxygenation during one-lung ventilation. *Ann Thorac Surg.* 2002; 73:1204-9.
- Tusman G, Bohm SH, Suarez F, Maisch S. Lung recruitment improves the efficiency of ventilation and gas exchange during one lung ventilation. *Anesth Analg.* 2004; 98:1604-8.
- Tusman G, Bohm SH, Suarez-Sipmann F, Turchetto E. Alveolar recruitment improves ventilatory efficiency of the lungs during anaesthesia. *Can J Anaesth* 2004; 51: 723–7.
- Tusman G, Bohm SH, Suarez-Sipmann F, Scandurra A, Hedenstierna G. Lung recruitment and positive end-expiratory pressure have different effects on CO₂ elimination in healthy and sick lungs. *Anesth Analg.* 2010; 111:968-77.
- Tusman G, Bohm SH, Tempra A, Melkun F, Garcia E, Turchetto E, Murder PG, Lachmann B. Effects of recruitment maneuver on atelectasis in anesthetized children. *Anesthesiology.* 2003; 98:14-22.
- Tusman G, Bohm SH, Vazquez de Anda GF, do Campo JL, Lachmann B. 'Alveolar recruitment strategy' improves arterial oxygenation during general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1999; 82:8-13.
- Tuxen DV. Permissive hypercapnia ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 150:870-4.
- Unzueta C, Tusman G, Suarez-Sipmann F, Böhm S, Mral V. Alveolar recruitment improves ventilation during thoracic surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2012; 108:517-24.
- Valente Barbas CS. Lung recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome and facilitating resolution. *Crit Care Med.* 2003; 31:S265-71.
- Valenza F, Guglielmi M, Irace M, Porro GA, Sibilla S, Gattinoni L. Positive end-expiratory pressure delays the progression of lung injury during ventilator strategies involving high airway pressure and lung overdistention. *Critical Care Medicine* 2003; 31: 1993-8.
- Valko M, Morris H, Mazur M, Raptá P, and Bilton R.F, "Oxygen free radical generating mechanisms in the colon: do the semiquinones of vitamin K play a role in the aetiology of colon cancer?" *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1527, no. 3, pp. 161–166, 2001.

- Vaneker M, Halbertsma FJ, van Egmond J, Netea MG, Dijkman HB, Snijdelaar DG, Joosten LA, van der Hoeven JG, Scheffer GJ. Mechanical ventilation in healthy mice induces reversible pulmonary and systemic cytokine elevation with preserved alveolar integrity: an in vivo model using clinical relevant ventilation settings. *Anesthesiology* 2007; 107: 419-26.
- Vassilakopoulos T. Ventilator-induced diaphragm dysfunction: the clinical relevance of animal model. *Intensive Care Med* 2008; 34: 7–16.
- 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; 342:1301-8
- Verbrugge SJ, Sorm V, Van't Veen A, Mouton JW, Gommers D, Lachamann B. Lung overinflation without positive end-expiratory pressure promotes bacteremia after experimental *Klebsiella pneumoniae* inoculation. *Intensive Care Med* 1998; 24: 172.7
- Villagr a A, Ochagav a A, Vatua S, Murias G, Del Mar Fernández M, Lopez Aguilar J, Fernández R, Blanch L. Recruitment maneuvers during lung protective ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:165-70.
- von Bethmann AN, Brasch F, N using R, Vogt K, Volk HD, Müller KM, Wendel A, Uhlig S.. Hyperventilation induces release of cytokines from perfused mouse lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 263-72.
- Wahba RW. Perioperative functional residual capacity. *Can J Anaesth*. 1991; 38:384-400.
- Warner DO. Preventing postoperative pulmonary complications: The role of the anesthesiologist. *Anesthesiology*. 2000; 92:1467-72.
- Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive ressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*. 1974;110:556-65.
- Whalen FX, Gajic O, Thompson GB, Kendrick ML, Que FL, Williams BA, Joyner MJ, Hubmayr RD, Warner DO, Sprung J. The effects of the alveolar recruitment maneuver and positive end-expiratory pressure on arterial oxygenation during laparoscopic bariatric surgery. *Anesth Analg*. 2006;102:298-305
- Wheeler K, Klingenberg C, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 11:CD003666.

- Williams CD, Brenowitz JB. Ventilatory patterns after vertical and transverse upper abdominal incisions. *Am J Surg.* 1975; 130:725-8.
- Woo SW, Berlin D, Hedley-Whyte J. Surfactant function and anesthetic agents. *J Appl Physiol.* 1969; 26:571-7.
- Woodgate PG, Davies MW. Permissive hypercapnia for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; CD002061.
- Xing Z, Gauldie J, Cox G, Baumann H, Jordana M, Lei XF, Achong MK. IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J Clin Invest* 1998; 101: 311-20.
- Y. Liu, G. Fiskum, and D. Schubert, "Generation of reactive oxygen species by the mitochondrial electron transport chain," *Journal of Neurochemistry*, vol. 80, no. 5, pp. 780–787, 2002.
- Yang Y, Chen Q, Liu S, Huang Y, Liu L, Wu X, Chen G, Jin J, Teng G, Qiu H. Effects of recruitment maneuvers with PEEP on lung volume distribution in canine models of direct and indirect lung injury. *Mol Biol Rep.* 2014; 41:1325-33.
- Yoon BH, Romero R, Jun JK, Park KH, Park JD, Ghenzi F, Kim BI. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 825-30.
- Zergeroglu MA, McKenzie MJ, Shanely RA, Van Gammeren D, DeRuisseau KC, Powers SK: Mechanical ventilation-induced oxidative stress in the diaphragm. *J Appl Physiol* 2003; 95:1116-24