

TESIS DOCTORAL

CONDICIONANTES DEL EFECTO DE LA PRESIÓN POSITIVA AL FINAL DE LA ESPIRACIÓN (PEEP): LOS MECANISMOS DE LA LESIÓN PULMONAR Y LA ADECUADA DETERMINACIÓN DE LAS PROPIEDADES MECÁNICAS DEL SISTEMA RESPIRATORIO

Enrique Piacentini Gomez

**CONDICIONANTES DEL EFECTO DE LA PRESIÓN
POSITIVA AL FINAL DE LA ESPIRACIÓN (PEEP): LOS
MECANISMOS DE LA LESIÓN PULMONAR Y LA
ADECUADA DETERMINACIÓN DE LAS PROPIEDADES
MECÁNICAS DEL SISTEMA RESPIRATORIO**

Memoria presentada por Enrique Piacentini Gomez para optar al
grado de Doctor en Medicina por la Universitat Autònoma de
Barcelona

Directores: Dr. Lluís Blanch Torra

Dr. Jordi Mancebo Cortés

Tutor: Dr. Salvador Benito Vales

Departament de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Año 2012

Para Flor, mi compañera desde hace tantos y
tantos años, en las buenas y en las malas;
y para Marco, nuestro hijo, que ilumina
nuestras vidas

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer a mi abuela “Mamama” porque me cuidó en la niñez y a mi abuelo “Polo” que fue un ejemplo y un estímulo constante para el estudio y el aprendizaje. También quiero agradecer a mis padres, por darme todo su amor y enseñarme el valor de la Libertad, y a mi hermana y hermano por su cariño y complicidad.

La historia de la presente Tesis Doctoral empieza hace muchos años atrás, en Buenos Aires, cuando bajo la supervisión del Dr. Arnaldo Dubin comencé a formarme en el mundo de los Cuidados Intensivos. Él me convenció de que nuestra especialidad es un continuo de pregunta-respuesta-pregunta entre el laboratorio de investigación y la cama del paciente. Luego siguió con el Dr Gastón Murias, generador de ideas innovadoras, entusiasta sin cansancio y responsable de haberme presentado al Dr Lluís Blanch, en el Hospital Parc Taulí, de Sabadell. Allí realicé la etapa central de esta Tesis. El Dr. Blanch me dio la oportunidad de integrarme a su grupo de trabajo en el laboratorio de fisiopatología y también de compartir en la UCI los estudios con pacientes. De hecho los estudios que componen la presente Tesis fueron realizados bajo la supervisión y con la inestimable ayuda del Dr. Blanch, que es el director de la misma. También quiero nombrar y agradecer aquí al Dr Jordi Mancebo, por su apoyo como co-director de la Tesis y al Dr. Salvador Benito, que aceptó de buen grado ser el Tutor de esta Tesis. Finalmente la última etapa de la Tesis, la madurez final y síntesis, la logré en el Hospital Universitari Mútua Terrassa. Es allí donde he pasado muchísimas horas, aprendiendo Medicina Crítica con mi antiguo Jefe, el Dr Juan Nava; el actual, Dr Ricard Ferrer; mis compañeros, adjuntos y residentes; las enfermeras y sobretodo, con los pacientes de la UCI. A todos ellos les doy las gracias por ayudarme a mejorar como médico y como persona.

INDICE

1. Presentación	Página 1
2. Introducción	Página 3
3. Objetivos	Página 11
4. Metodología	Página 13
5. Resultados	Página 21
6. Discusión	Página 31
7. Conclusiones	Página 35
8. Bibliografía	Página 37
9. Anexo: Publicaciones de la Tesis Doctoral	Página 41

1. PRESENTACIÓN

La presente Tesis Doctoral está estructurada siguiendo las directrices del Marc Regulador del Doctorat de la Escola de Postgrau y del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona y se presenta como Compendio de Publicaciones, tal como aceptó la Comissió d'Estudis de Postgrau con fecha 13 de junio 2012.

Los estudios que conforman esta Tesis Doctoral pertenecen a la misma línea de investigación de Patología Respiratoria. Recerca Clínic-Fisiologica en Insuficiència respiratòria aguda i ventilació artificial. Ambos estudios van dirigidos a valorar los efectos de la presión positiva al final de espiración (PEEP), sus diferentes condicionantes y las opciones para poder determinar correctamente PEEP en pacientes críticos, lo que justifica el englobar los resultados en una Tesis Doctoral.

En los diferentes apartados de esta Tesis se exponen los aspectos generales de esta investigación, y los aspectos más específicos se hallan detallados en las publicaciones del Anexo.

2. INTRODUCCIÓN

La insuficiencia respiratoria aguda, es decir, la incapacidad de mantener un adecuado intercambio gaseoso, puede ocurrir por diferentes motivos: enfermedad neuromuscular, enfermedad pulmonar, shock, falta de protección de la vía aérea superior, incluso de forma temporaria, después de una intervención quirúrgica mayor. Para los pacientes con fracaso ventilatorio, el uso de la ventilación mecánica es un procedimiento imprescindible para mantenerlos con vida. Sin embargo, desde que la ventilación mecánica comenzó a utilizarse en la gran epidemia de poliomielitis a mediados del siglo XX, la posibilidad de que la misma pudiera lesionar los pulmones ha sido motivo de preocupación. Durante mucho tiempo el temor radicó en que las elevadas presiones inspiratorias produjeran ruptura del tejido pulmonar y aparición de aire extralveolar, generando neumotórax, neumomediastino, neumopericardio, neumoretroperitoneo y enfisema subcutáneo¹. Durante años la incidencia publicada de neumotorax, la forma mas común de esta complicación, osciló entre 10 % y 40%. Estas oscilaciones se debían a que se analizaban series pequeñas que incluían pacientes ventilados en modos dispares, utilizando valores altos de volumen corriente. Anzuelo y col² determinaron la incidencia de barotrauma en una cohorte de 5183 pacientes sometidos a ventilación mecánica e ingresados en servicios de medicina intensiva a lo largo del mundo. La incidencia global de barotrauma fue del 2.9% y en pacientes con Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA) del 6.5%. En la actualidad, la incidencia de pneumotorax en pacientes ingresados en ICU está entre 4 -10%³.

Más recientemente se ha prestado atención a una forma más sutil de lesión pulmonar generada por daños ultra-estructurales del parénquima y la respuesta inflamatoria local asociada a los mismos. No es extraño que estos fenómenos se hayan considerado más tardíamente. La lesión pulmonar que generan es inespecífica y similar a la producida por otros mecanismos de lesión pulmonar como, notoriamente, el SDRA, que es a su vez la principal causa de fracaso respiratorio y necesidad de ventilación mecánica^{4,5}. Así, aún cuando los efectos de la lesión pulmonar inducida por el respirador (VILI por sus siglas en inglés: ventilator-induced lung injury) sobre la función pulmonar son marcados,

se han confundido durante mucho tiempo con las alteraciones provocadas por la causa que dio origen al soporte ventilatorio. La VILI es la culminación de un proceso complejo donde interactúan procesos físicos y bioquímicos. Estos fenómenos dependen no sólo de la sobre-distensión asociada a elevadas presiones inspiratorias sino también de fenómenos de colapso y reapertura alveolar secundarios a bajas presiones al final de la espiración. En estas condiciones de ventilación, el agregado de presión positiva al fin de espiración (PEEP), puede prevenir o disminuir el desarrollo de VILI. La aparición de nuevas agresiones sobre el tejido pulmonar puede modificar el citado efecto de PEEP.

Mecanismos de la VILI y efectos de PEEP (Figura 1)

A mediados de los 70, Webb y Tierney⁶ utilizando un modelo animal con ratas demostraron en forma inequívoca que mayores presiones inspiratorias (14, 30 y 45 cm de H₂O) llevaban al desarrollo de edema en forma rápida y marcada.

Hacia fines de los años 80 y principios de los 90, aparecieron varias publicaciones que intentaron discriminar los efectos relativos de presión y volumen en la VILI⁷⁻⁹. Dichos estudios, aún con las críticas relativas a los métodos utilizados para intentar separar los efectos del volumen y la presión intra-torácicos, han demostrado en forma sistemática que a mayor presión transpulmonar/volumen al final de la inspiración (cuando todas las demás variables han sido controladas) aparece mayor respuesta inflamatoria local, aumento de la permeabilidad capilar y edema pulmonar⁷⁻⁹.

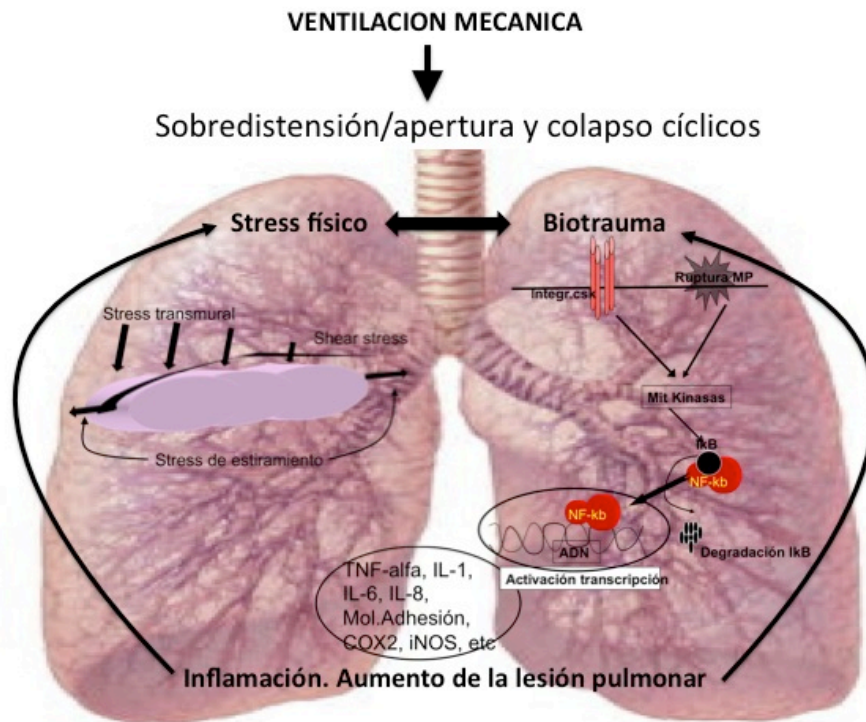
Egan y col¹⁰, en un elegante modelo en ovejas, demostraron un progresivo incremento de la permeabilidad de la barrera hemato-gaseosa en función del incremento de los volúmenes pulmonares. Los datos experimentales son compatibles con un aumento del diámetro de los poros de 0,8 a 4 nM.

Tal vez el trabajo de Webb y Tierney⁶ previamente citado haya sido el primero en demostrar efectos protectores de PEEP contra la VILI. Los animales ventilados con presión inspiratoria de 45cm de H₂O sin PEEP desarrollaron edema profuso tanto alveolar como peri-vascular, hipoxemia, deterioro de la

distensibilidad pulmonar y murieron en el lapso de 1h de soporte ventilatorio. El agregado de 10 cm de H₂O de PEEP evitó estos fenómenos. Dreyfuss y col.⁷ en dos grupos similares, encontraron que el edema asociado a un incremento de la permeabilidad vascular se reducía por el agregado de PEEP. Estos trabajos, sin embargo, no brindaron información concluyente sobre la utilidad de PEEP por una cuestión metodológica: la elección de la modalidad ventilatoria de presión control, hace que el agregado de PEEP para una misma presión inspiratoria reduzca el volumen corriente. Muscedere y col.¹¹ ventilaron pulmones aislados de rata en modalidad de volumen control con un volumen corriente fijado en 6 ml/kg. Encontraron que el agregado de PEEP por encima del punto de inflexión inferior de la curva presión-volumen del pulmón protegía a las preparaciones del deterioro de la función mecánica producido por la ventilación mecánica, aún cuando las presiones inspiratorias fueran mayores en el grupo con alta PEEP. Interesantemente, cuando los niveles de PEEP utilizados fueron insuficientes para evitar el colapso alveolar tele-espiratorio, la misma no tuvo ningún efecto protector. Tremblay y col.¹² ventilaron pulmones aislados de ratas en modalidad volumen control en 4 grupos: 7ml/kg con PEEP 3cm de H₂O (control), 15ml/kg sin PEEP (VT moderado, sin PEEP), 15ml/kg con PEEP 10cm de H₂O (VT moderado con PEEP) y 40ml/kg sin PEEP (VT alto sin PEEP), alcanzando el grupo VT moderado con PEEP presiones inspiratorias similares al grupo VT alto sin PEEP. Encontraron que en el grupo VT alto sin PEEP los valores alcanzados en las concentraciones de diferentes productos inflamatorios medidos en el líquido de lavado broncoveolar (TNF alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-10, MIP-2 e IFN gamma) se incrementaban en forma significativa con respecto al grupo control y que en el grupo VT moderado con PEEP los cambios en las concentraciones de estos mediadores eran mucho menores. Llamativamente, en el grupo VT moderado sin PEEP los valores de mediadores fueron cercanos al doble que los observados en el grupo VT moderado con PEEP pese a presiones inspiratorias mucho menores (nivel de TNF alfa 6 veces superior al basal). El deterioro de la función mecánica pulmonar se comportó de igual manera. En síntesis, de los estudios en diferentes modelos animales se desprende que la sobredistensión pulmonar y el colapso y reapertura cíclicos provocan lesión pulmonar. A cualquier nivel de distensión inspiratoria, el agregado de PEEP para evitar el colapso alveolar

tele-espiratorio reduce la lesión pulmonar, aunque los diferentes tipos de daño pulmonar pueden modular este efecto.

Figura 1. Esquema de los mecanismos intrínsecos de la VILI



Ranieri y col¹³ confirmaron en pacientes que la ventilación mecánica producía liberación de citocinas y que esta respuesta era marcadamente atenuada tras la instauración de una ventilación protectora. Un grupo de pacientes con SDRA se aleatorizaron a recibir un patrón convencional de ventilación mecánica (Vt 11,1 ml/kg y PEEP 6,5 cmH₂O) o un patrón ventilatorio protector (Vt 7,6 ml/kg y PEEP 14,8 cmH₂O). El grupo convencional mostró una concentración elevada de interleucina (IL) 1B, IL-6 y IL-1 en el lavado broncoalveolar y de IL-1, TNFalfa, IL-6 y receptores para TNF alfa en el plasma a las 36 horas de instaurada la ventilación mecánica. Por el contrario, el grupo que recibía una ventilación protectora, mostró una concentración menor de polimorfonucleares en el lavado broncoalveolar y también una concentración significativamente menor de mediadores en el plasma. Paralelamente a estos hallazgos, el grupo

que recibía ventilación convencional desarrollo más fracaso multiorgánico. Stüber y col¹⁴ demostraron que el fenómeno de liberación de mediadores podía ser reversible al disminuir el estímulo mecánico sobre el tejido pulmonar. En un grupo de pacientes con lesión pulmonar aguda, 60 minutos después de instaurar una ventilación con un VT de 12 ml/kg y PEEP de 5 cmH₂O se encontró concentraciones elevadas de citocinas en el lavado broncoalveolar y plasma que disminuyeron hasta valores basales al reinstaurar la ventilación protectora (VT 6 ml/kg y PEEP 15 cmH₂O). Este mismo grupo de investigadores mostró cómo estos hallazgos no se repetían en pacientes presumiblemente con pulmones sanos y sometidos a cirugía convencional¹⁵. A pesar de que existe controversia al respecto, la activación y producción de mediadores inflamatorios a nivel pulmonar y posteriormente a nivel sistémico requiere la presencia de daño pulmonar previo, y/o probablemente también de un estímulo nocivo, repetido y duradero en pulmones previamente sanos. Es decir, el agregado de múltiples agresiones pulmonares modifica el desarrollo del daño pulmonar y puede modular el efecto protector de PEEP. Es por esto que el estudio de los diferentes modelos de agresión pulmonar y como éstos modifican los efectos de PEEP es vital para la comprensión de cómo ajustar la ventilación mecánica en los pacientes.

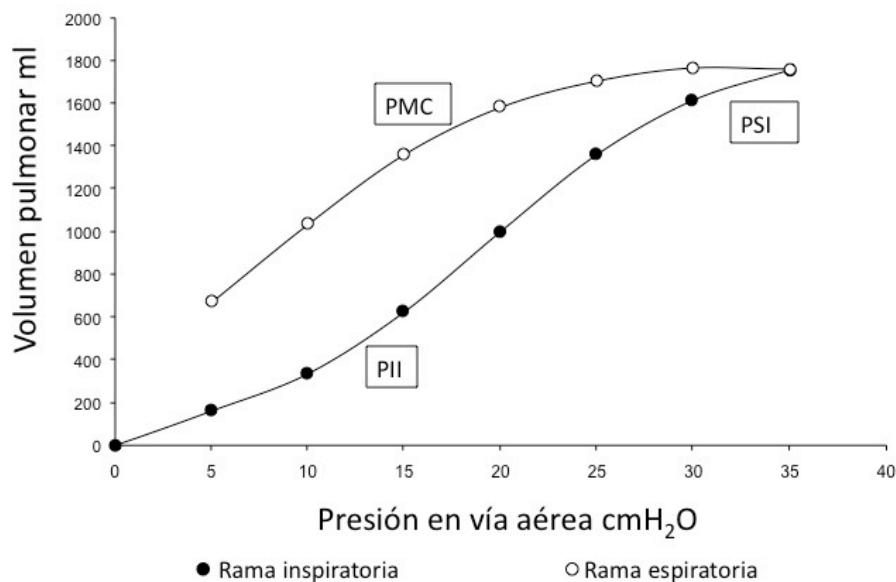
Determinación de las propiedades mecánicas del sistema respiratorio. Ajuste de PEEP según la curva P-V.

Frente a la evidencia citada de que la ventilación mecánica puede generar, perpetuar o empeorar el daño pulmonar, se desarrollaron estrategias ventilatorias protectoras, basadas en la disminución del Vt y la aplicación de niveles variables de PEEP^{16,17}. Los objetivos de estas estrategias son minimizar la sobre-distensión al final de la inspiración y el colapso al final de la espiración. Los estudios clínicos han demostrado los beneficios de la disminución del Vt, pero el nivel óptimo de PEEP no está claramente establecido. De hecho, tanto niveles menores como mayores de PEEP pueden ser deletéreos. Más aún, como las propiedades mecánicas de los pulmones de los pacientes sometidos a ventilación mecánica varían en función de la

evolución del daño pulmonar, el nivel adecuado de PEEP variará a lo largo del tiempo de ventilación mecánica. El estrés mecánico ejercido por la ventilación dependerá del estado inicial (el volumen tele-espiratorio) y de la energía transmitida en cada ciclo respiratorio¹⁸. Las curvas estáticas de presión-volumen (P-V), es decir, las que se obtienen en condiciones en que el componente resistivo de la presión es casi cero, permiten evaluar ambos factores. Aunque esta evaluación es parcial, es una de las medidas más completas de la mecánica respiratoria que se puede obtener a la cabecera del paciente, y es una buena herramienta para el estudio de las propiedades mecánicas del sistema respiratorio y un medio prometedor para un ajuste del nivel de PEEP. La curva P-V en el paciente con lesión pulmonar aguda tiene una morfología sigmoidea característica. Esto es especialmente cierto durante las fases iniciales del síndrome¹⁹. Esta morfología sigmoidea permite identificar zonas en las cuales la curvatura cambia con mucha rapidez. A estos puntos de máxima curvatura se los ha denominado puntos de inflexión²⁰. (Figura 2)

Figura 2 Curva P-V. Ramas inspiratoria y espiratoria. Puntos de inflexión.

□



Se puede identificar dos puntos en la rama inspiratoria, que tradicionalmente se han denominado puntos bajo (PII) y alto (PSI) de inflexión. El cambio brusco en

la distensibilidad que ocurre en estas zonas refleja un cambio en el parénquima pulmonar de una manera igual de brusca. La interpretación clásica de la curva P-V²¹ proponía que el aumento rápido de la distensibilidad y la zona de máxima distensibilidad que ocurren a presiones por encima del PII reflejan que la mayoría del parénquima pulmonar está ya aireado, es decir, máximo reclutamiento. Por eso se propuso situar el nivel de PEEP ligeramente por encima de este punto²². De manera similar, el descenso brusco de la distensibilidad que representa el PSI se correspondería con el inicio de la sobre distensión alveolar, ya que todos los alvéolos que se reclutaron a presiones mucho menores comenzarían a estar por encima de su límite elástico. Siguiendo este razonamiento, el PSI marcaría la presión que no debería sobrepasarse durante la ventilación. Sin embargo, hoy día se considera que el PII señala el comienzo del reclutamiento alveolar, fenómeno constante a lo largo de la inspiración y que sigue ocurriendo a presiones superiores al PSI. Del mismo modo, se ha demostrado sobre distensión en alvéolos sujetos a presiones bajas, siendo también este fenómeno constante. La interpretación actual de los puntos de inflexión de la curva es, por lo tanto, más relativa. De todas maneras, en pacientes con lesión pulmonar aguda la curva P-V permite identificar la gama de presiones en que ocurren sucesos relevantes como el inicio del reclutamiento o del colapso alveolar. Hay amplia evidencia de estudios experimentales y en pacientes sobre esta relación de los puntos de inflexión con los cambios en la aireación del parénquima.

Otro problema que subsiste es que actualmente existen varios métodos para obtener una curva P-V, pero todos ellos tienen inconvenientes que los hacen o bien engorrosos, o bien técnicamente dificultosos o poco precisos.

El método de CPAP propuesto por el Dr Albaiceta y col²³, es sencillo, no requiere desconectar al paciente el respirador y tiene una excelente concordancia con el método patrón previamente establecido. Lamentablemente, este método requiere de un operador experto y consume aproximadamente 50 segundos (tiempo de apnea). Recientemente, los respiradores Galileo de la casa comercial Hamilton han incluido un software que les permite trazar de forma rutinaria una curva P-V. La obtención de una curva P-V de forma sencilla, rápida y de forma repetible ayudaría al ajuste

adecuado de los parámetros ventilatorios de los pacientes sometidos a ventilación mecánica, minimizando el estrés pulmonar y mejorando la seguridad de los mismos.

3. OBJETIVOS

1. Explorar el efecto de PEEP en un modelo de lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica.
2. Determinar si el agregado de múltiples agresiones cambia la eficacia de PEEP.

Estos dos objetivos se desarrollan en la publicación 1 del anexo

3. Establecer la exactitud y la precisión de la medición de las propiedades mecánicas del sistema respiratorio mediante dos curvas de presión-volumen: una realizada con un método patrón (CPAP) y otra con un nueva herramienta incorporada a un ventilador mecánico.
4. Determinar la utilidad de las curvas obtenidas con los métodos descritos para ajustar los niveles de PEEP.

Estos dos objetivos se desarrollan en la publicación 2 del anexo

4. METODOLOGÍA

Para poder alcanzar los objetivos de la Tesis se realizaron dos estudios. En el primero se utilizó un modelo animal de lesión pulmonar bien establecido y en el cual es posible controlar de forma independiente diferentes variables fisiológicas. El segundo ensayo se realizó en pacientes de UCI que estaban recibiendo ventilación mecánica. Ambos estudios fueron aprobados por la Comisión de Ética de Investigación del Hospital de Sabadell, Corporació Sanitària Parc Taulí. En el caso del trabajo con animales la aprobación fue del Comité de investigación animal y en el caso del estudio que involucró pacientes la aprobación fue del Comité de investigación clínica. El análisis de datos se realizó mediante el programa SPSS, versiones 11.5 y 12.0 (Chicago, EEUU).

Primer estudio, dirigido a contestar los objetivos 1 y 2 (publicación 1 del anexo).

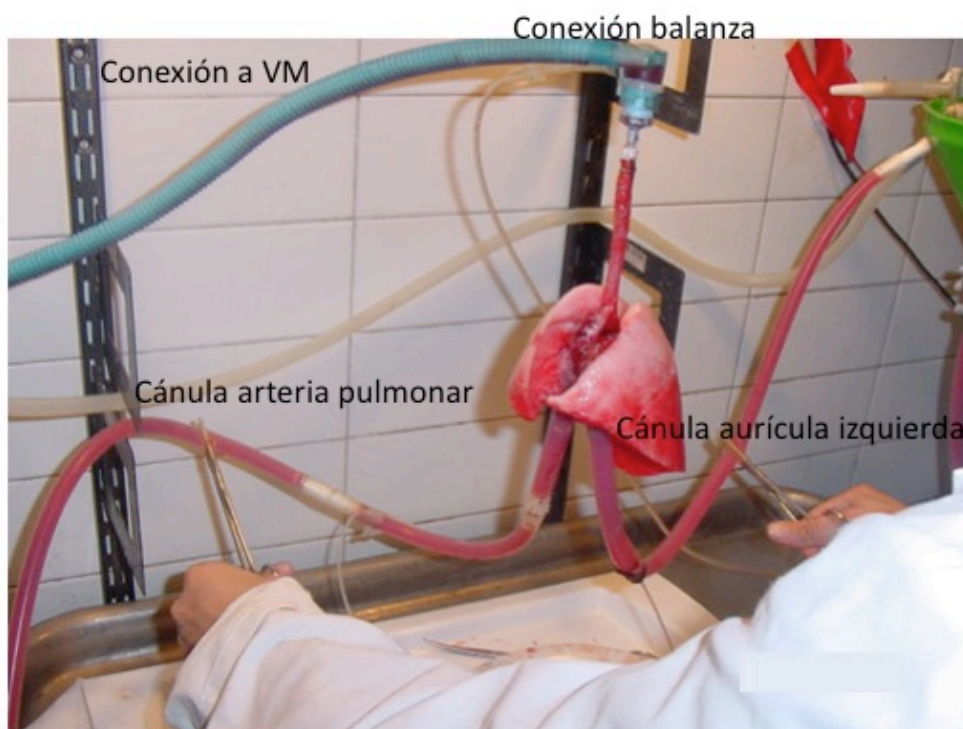
Se emplearon conejos blancos, machos, de raza New Zealand con un peso de $3,3 \pm 0,2$ kg. Los animales fueron anestesiados con ketamina y xylazina y relajados con succinilcolina. Se les realizó una traqueostomía y se les administró heparina por vía periférica. Se realizó luego una toracotomía, se exsanguinó al animal y se disecó el bloque cardio-pulmonar. La preparación se suspendió de un sistema de balanza para medir el peso en forma continua. Se colocaron dos cánulas de perfusión, una en la arteria pulmonar y la otra en la aurícula izquierda. Cada cánula está provista de un puerto conectado a un transductor de presión. A través de la cánula de traqueostomía se conectó un ventilador en modalidad presión positiva continua (CPAP), a una presión de 5 cm H₂O. Como líquido de perfusión se utilizaron 650 ml de una solución de Krebs-Henseleit, que contiene albúmina al 5%, 2 g de buffer ácido y 10 mg de keterolac. El ph de la solución se ajustó a 7,40. Se agregaron 50 ml de sangre autóloga en cada experimento.

El circuito cerrado y el equipo de monitorización constan, en forma secuencial, de una bomba de flujo continuo, un baño para mantener la temperatura, dos filtros y una trampa de burbujas. El circuito tiene también un conector en T inmediato proximal a la cánula de arteria pulmonar. Este conector en T permite

regular la máxima presión pulmonar alcanzada. El extremo venoso del circuito parte de la cánula de aurícula izquierda y llega al reservorio de la bomba de perfusión. También está provisto de una pieza en T que permite controlar la presión en aurícula izquierda. Una vez conectado el bloque cardio-pulmonar al circuito, se reclutaron los pulmones aumentando la CPAP hasta 25 cm H₂O, para luego retornar a 5 cm H₂O e iniciar la perfusión a 40 ml/min. Se incrementó el flujo hasta 100 ml/min. (Figura 3).

Figura 3. Preparado de bloque cardio-pulmonar y sistema de medición

□



Disposición del bloque cardio-pulmonar. Momento de maniobra de doble oclusión. Etapa post-VM.

Primer experimento: Modelo de lesión pulmonar por stress mecánico.

Se asignaron 15 preparaciones a tres grupos diferentes (5 por grupo).

Grupo 1: presión arteria pulmonar baja/PEEP baja (CRL)

Grupo 2: presión arteria pulmonar alta / PEEP baja (lesión)

Grupo 3: presión arteria pulmonar alta /PEEP alta (tratamiento)

Segundo experimento: Modelo de lesión pulmonar por doble agresión (mecánica y química).

Se asignaron 15 preparaciones a tres grupos diferentes (5 por grupo), iguales que en el experimento anterior. En cada caso se agregó en la solución de perfusión 0,1 ml de ácido oléico.

Los 30 bloques corazón-pulmón fueron ventilados durante 30 minutos en modalidad de presión control con una presión de 30 cm H₂O, una frecuencia respiratoria de 20 respiraciones/minuto y un porcentaje de tiempo inspiratorio de 33%. La fracción de O₂ fue de 0.4. Al final del período de ventilación se retornó a CPAP de 5 cm H₂O y el flujo vascular a 100 ml/h.

Mediciones

Luego de estabilizar la preparación y antes de iniciar la ventilación mecánica (condiciones basales) se midieron la presión en la arteria pulmonar (PAP), la presión en la aurícula izquierda (PAI) y la presión capilar (Pcap) (esta última mediante la técnica de doble oclusión simultánea). Con estos valores se determinaron las resistencias vasculares pulmonares (RVP) y el coeficiente de ultrafiltración (Kf). Durante la ventilación mecánica se midió el volumen corriente, la ganancia de peso y el flujo a través del extremo libre de la pieza T de PAP (flujo de escape). El flujo efectivo a través del pulmón se calculó como: Flujo de la bomba - flujo de escape. Después del período de ventilación mecánica se repitieron las mediciones de PAP, PAI y Pcap y se calcularon las correspondientes RVP y Kf. Las presiones se midieron con transductores de presión (Transpac iv L978-A07; Abbott Ireland, Sligo, Republic of Ireland), el flujo de escape se midió con un flujómetro precalibrado (Transonic flowprobe 2N1043), la presión en vía aérea se midió con un transductor de presión para bajas presiones (Validyne MP45 ± 50 cm H₂O; Engineering, Northridge, CA) y el volumen corriente se registró de la pantalla del respirador. Los datos fueron recogidos con sistema de adquisición con una frecuencia de muestreo de 100 Hz (Urelab, Bellvitge, España), usando el software Labdat (RHT, Montreal, Canadá). Después de la digitalización los datos fueron almacenados en un

ordenador personal y analizados utilizando el software Anadat (RHT, Montreal, Canadá).

Estudio histológico

Los pulmones fueron fijados con formalina al 10% inyectada en la vía aérea. Se tomaron sistemáticamente dos muestras de los segmentos superior, medio e inferior de cada pulmón que se guardaron en formalina 10%. El análisis se inició con la observación de cada corte histológico a bajo aumento (X20 y X100) para determinar las áreas con daño más severo. Estas áreas fueron luego examinadas con mayor aumento (X400). Se contó el número de alvéolos que contenían eritrocitos (extensión de la hemorragia) y el número de eritrocitos por alvéolo (intensidad de la hemorragia). Cada corte se examinó también para determinar el número de vasos extra-alveolares que estaban rodeados por eritrocitos (número de vasos con hemorragia perivascular). El valor medio de cada índice de hemorragia se calculó para cada pulmón. Para poder determinar el valor global de la hemorragia, cada índice se valoró de 0 a 5. El score de hemorragia para cada pulmón se calculó como la suma de los scores en cada índice (rango de 0 a 15). (Tabla 1).

Tabla 1. Score histológico de hemorragia pulmonar

Intensidad de la hemorragia alveolar	Porcentaje de alvéolos con hemorragia	Número de vasos con hemorragia perivascular	score
1-25 GR/alvéolo	0	0	0
26-50 GR/alvéolo	1-20	1-2	1
1-3 alvéolos con > 50 GR	21-40	3-4	2
4-6 alvéolos con > 50 GR	41-60	5-6	3
7-9 alvéolos con > 50 GR	61-80	7-8	4
10 alvéolos con > 50 GR	81-100	9-10	5

Análisis estadístico

Los valores se expresaron como medias y desvío estándar ó como medias e intervalo de confianza de 95%. Las comparaciones entre grupos para los valores basales, los cambios en las RVP, en la distensibilidad pulmonar y en el Kf, y para los valores de hemorragia alveolar y perialveolar se realizaron mediante análisis de la varianza de una vía con ajuste de Bonferroni para comparaciones múltiples. Se probó la homogeneidad de la varianza con el test de Levene. El desarrollo de fracaso vascular se analizó con el test de Fisher. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Segundo estudio, dirigido a contestar los objetivos 3 y 4 (publicación 2 del anexo).

Para este estudio clínico se reclutaron 10 pacientes. Se solicitó y obtuvo el consentimiento informado de la familia de cada paciente.

Se estudiaron pacientes con intubación oro-traqueal, que estaban recibiendo ventilación mecánica y reunían los criterios diagnósticos de SDRA/ALI definidos en la Conferencia Consenso Europea-Americana²⁴.

Los criterios de exclusión fueron: edad menor de 18 años, embarazo, presencia de hipertensión endocraneana, inestabilidad hemodinámica, anormalidades de la caja torácica o presencia de fugas aéreas. Los pacientes fueron sedados con midazolam y morfina y relajados con vecuronio. Se monitorizó continuamente el ECG, la presión arterial invasiva y la pulsioximetría (monitor Hewlett Packard M1166A).

Mediciones

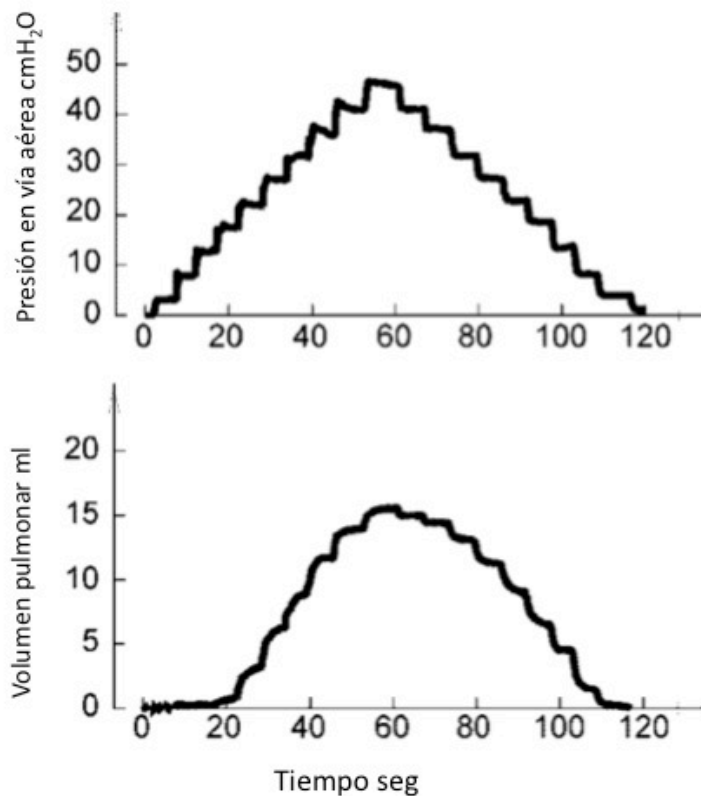
La presión en vía aérea se midió con un transductor de presión para presiones bajas (MP45, Valydine) y el volumen pulmonar se midió por pletismografía respiratoria de inductancia con una banda torácica. El pletismógrafo se calibró de forma lineal con un punto inicial a capacidad residual funcional y un segundo punto al final de la inspiración. Luego de calibrado se comparó la

medición por pletismografía con los volúmenes obtenidos integrando el flujo aéreo. La concordancia fue excelente en cada caso. Durante la fase de calibración se mantuvo una PEEP de cero. Las señales se recogieron y digitalizaron utilizando un sistema de adquisición de datos conectado a cada monitor (Windaq 200, Data Q). Después de 10 minutos de ventilación basal y estabilización se realizaron dos curvas P-V en orden aleatorio, una con el método de CPAP y la otra con la herramienta PV Tool-2 del respirador Galileo. Las curvas se separaron por un período de 10 minutos de ventilación con los parámetros basales.

Método CPAP de trazado de curvas P-V

Después de tres ciclos respiratorios con un volumen de estandarización (10 ml/Kg), el respirador se colocó en modalidad CPAP y se permitió una exhalación completa hasta alcanzar flujo espiratorio de cero. Se registró el volumen pulmonar de fin de espiración. Luego, la presión en vía aérea se aumentó de 0 a 35 cm H₂O en escalones de 5 cm H₂O. Finalmente la presión se disminuyó otra vez hasta 0 cm H₂O. En cada escalón de presión se registró la presión en vía aérea y el volumen pulmonar. Para asegurar condiciones estáticas cada cambio de presión se realizó luego de que el flujo alcanzó el cero. (Figura 4)

Figura 4. Registro de valores de presión en vía aérea y volumen pulmonar.



Método PV tool-2 de trazado de curvas P-V

El método se basa en una rampa lineal de presión controlada, que se puede ajustar para la velocidad de la rampa y para la presión máxima. Después de tres ciclos respiratorios con un volumen de estandarización (10 ml/Kg), se utilizó una rampa de 3 cmH₂O/s y una presión máxima de 35 cm H₂O. El flujo se midió con el neumotacógrafo proximal del respirador. El volumen fue obtenido por integración del flujo. Al inicio de la maniobra el ventilador realiza una exhalación prolongada para alcanzar la capacidad de reserva funcional y luego suministra aire con la rampa designada. Para valorar la influencia del componente resistivo, se realizó posteriormente otra maniobra con rampa de 5 cmH₂O/s en 5 de los pacientes.

Análisis de las curvas P-V

Las curvas P-V se trazaron utilizando los datos de presión en vía aérea y de volumen obtenido con el pletismógrafo en la técnica de CPAP, y los datos de presión en vía aérea y de volumen obtenidos con el respirador Galileo, en el método de PV tool-2. Dado que los escalones de presión y volumen difieren entre los métodos, los pares de datos presión-volumen se ajustaron a un modelo sigmoideal, derivado de la ecuación propuesta por Venegas y col²⁰. Se interpolaron a la curva correspondiente los volúmenes correspondientes a valores de presión entre 0 y 35 cm H₂O en escalones de 5 cm H₂O.

La ecuación utilizada es: $Vol = b / \{ 1 + EXP [-(Pva - c)/d] \}$

Donde Vol es volumen, Pva es la presión en vía aérea, *b* es la asíntota superior de la curva, *c* es el valor de presión donde la curva cambia de signo y *d* es el rango de presión donde ocurre el mayor cambio de volumen. Este modelo matemático permite calcular de forma objetiva y reproducible los puntos de inflexión de la curva P-V de la siguiente manera: En la rama inspiratoria el PII es igual a $c - 1,317d$ y el PSI es igual a $c + 1,317d$. En la rama espiratoria el punto de máxima curvatura (PMC) se calcula como $c + 1,317d$. Utilizando los mismos valores de la ecuación se puede calcular también la distensibilidad pulmonar máxima, inspiratoria y espiratoria: $b/4d$.

Análisis estadístico

El modelo se ajustó usando regresión no-lineal (método de cuadrados mínimos). Los dos métodos de medición se correlacionaron calculando el sesgo y los límites de concordancia (sesgo \pm 1,96 DS), utilizando el método de Bland y Altman²⁵. El coeficiente de correlación intraclase (CCI) para acuerdo absoluto se calculó para cada nivel de presión. Un CCI $>$ 0,75 se consideró como excelente correlación²⁶. Los datos se expresaron como media \pm DS o mediana y rango intercuartiles, excepto para los valores del análisis de Bland y Altman que se expresaron como media (intervalo de confianza de 95%) y límites de concordancia. Se consideraron significativos los valores de $p <$ 0,05.

5. RESULTADOS

Se exponen a continuación los resultados más relevantes de los estudios.

Resultados del primer estudio

Características basales de los preparados.

El tiempo de isquemia fue de 25 minutos para cada preparado. Todos los grupos presentaron similares características basales (Tabla 2). No hubo diferencias en las variables vasculares ni respiratorias al momento de comenzar la ventilación mecánica.

Tabla 2. Características basales de los 6 grupos experimentales

	Primer experimento			Segundo experimento. Doble agresión		
	CRL	Lesión	tratamiento	CRL	Lesión	tratamiento
Peso conejo (Kg)	3.1 ± 0.28	3.2 ± 0.16	3.2 ± 0.25	3.0 ± 0.14	3.0 ± 0.16	3.1 ± 0.09
Peso pulmones (g)	18.3 ± 1.9	20.2 ± 2.2	16.8 ± 2.6	18.8 ± 2.9	17.5 ± 2.1	18.3 ± 4.6
PAP (mmHg)	16.1 ± 2.1	14.7 ± 1.8	17.6 ± 2.9	14.9 ± 0.2	16.1 ± 3.4	14.5 ± 2.5
PAI (mmHg)	10.2 ± 0.5	9.8 ± 0.6	9.9 ± 0.7	9.8 ± 0.2	10.2 ± 0.2	9.6 ± 0.2
Crs (ml/cmH ₂ O)	5.4 ± 0.6	5.1 ± 1.0	5.8 ± 1.0	6.6 ± 1.8	6.5 ± 1.3	7.4 ± 2.2

Cambios en la mecánica y la hemodinamia pulmonar.

Por diseño del estudio, el grupo de PEEP alta (tratamiento) tuvo menor Vt al inicio que los otros dos grupos. En el primer experimento se observó una disminución progresiva del Vt en el grupo de lesión, en tanto que en el grupo control y en el grupo tratamiento el Vt permaneció sin cambios. En el segundo experimento se observó, en cambio, que el Vt disminuyó significativamente en

el grupo de lesión y en el grupo con PEEP alta. Sólo permaneció inalterado en el grupo control. (Tabla 3)

De forma similar, por diseño del estudio, la PAP al inicio del período de ventilación mecánica fue más baja en el grupo control. Al final de la ventilación la PAP y las RVP aumentaron significativamente en el grupo de lesión tanto con respecto al grupo control como al tratamiento. En el segundo experimento, al agregar la segunda agresión, no se apreció ningún efecto de PEEP, dado que en ambos grupos, lesión y tratamiento, las PAP y las RVP aumentaron significativamente con respecto al grupo control. (Tabla 3)

Cambios en el coeficiente de ultrafiltrado y aparición de fallo vascular.

En el primer experimento, 3 preparados del grupo lesión (60%) presentaron fractura vascular, con aparición de pérdida de la solución de perfusión a través del pulmón. Ningún preparado en el grupo control ni en el grupo tratamiento desarrolló este fallo vascular grosero. ($p < 0,001$ para ambas comparaciones).

Durante el segundo experimento 4 preparados en el grupo lesión y 4 preparados en el grupo tratamiento presentaron fractura vascular. En el grupo control ningún preparado presentó fuga de perfusato. ($p < 0,001$ para ambas comparaciones).

La aparición de fracaso vascular macroscópico imposibilitó medir el Kf en esos preparados. Teniendo en cuenta que el Kf permite apreciar daños vasculares leves (aumento de permeabilidad), es de destacar que al final de la ventilación mecánica aún los grupos control presentaron un aumento significativo del mismo. (Tabla 3).

Tabla 3. Cambios en la mecánica y hemodinamia pulmonar y en el coeficiente de ultrafiltración.

	Primer experimento			Segundo experimento. Doble agresión		
	CRL	Lesión	Tratamiento	CRL	Lesión	Tratamiento
PAI (mmHg)						
inicio VM	9.9 ± 0.63	10.5 ± 1.1	9.6 ± 0.84	9.5 ± 0.41	10.6 ± 1.1	10.1 ± 0.61
fin VM	9.9 ± 0.66	9.9 ± 1.50	9.5 ± 1.10	9.4 ± 0.40	8.9 ± 1.4	9.5 ± 0.80
PAP(mmHg)						
inicio VM	14.7 ± 0.86	29.6 ± 3.1*	29.2 ± 2.5*	15.9 ± 0.72	32.6 ± 2.16*	33.2 ± 1.48*
fin VM	15.0 ± 0.84	39.4 ± 2.2*†	31.1 ± 3.6	16.3 ± 1.2	37.4 ± 3.6*	38.4 ± 2.4*
RVP dyne·sec·cm⁻⁵)						
inicio VM	79 ± 31	65 ± 28	101 ± 45	73 ± 21	60 ± 24	65 ± 32
fin VM	118 ± 62	246 ± 82*†	152 ± 26	121 ± 62	192 ± 54	198 ± 85
Vt (ml)						
inicio VM	40 ± 5	39 ± 7	19 ± 11	32 ± 2	34 ± 4	15 ± 3
fin VM	43 ± 6	16 ± 2	19 ± 12	31 ± 1	19 ± 3	9 ± 2
Kf (g/mmHg/min/ 100 g de tejido)						
inicio VM	0,054 ± 0,034	0,051 ± 0,079	0,049 ± 0,056	0,061 ± 0,074	0,044 ± 0,062	0,050 ± 0,062
fin VM	0,506 ± 0,364	-	0,804 ± 0,370	0,939 ± 0,735	-	-

Formación de edema y daño histológico

El peso del preparado cardio-pulmonar se midió en forma continua, dado que el aumento de peso es un subrogado de formación de edema pulmonar. En el grupo control no se modificó el peso a lo largo del período de ventilación mecánica. En el grupo lesión, en cambio, el peso aumentó de forma muy marcada ($4,40 \pm 0,66$ g/g de tejido pulmonar). En el grupo tratamiento (PEEP alta), se observó una muy discreta ganancia de peso ($0,43 \pm 0,56$ g/g de tejido

pulmonar), y una diferencia entre grupo lesión y tratamiento significativa, con un valor de $p < 0,01$. (Figura 5).

Con el agregado de la segunda agresión, el grupo control presentó un leve aumento de peso ($0,30 \pm 0,11$ g/g de tejido pulmonar), el grupo de lesión presentó una notable ganancia de peso ($5,62 \pm 2,91$ g/g de tejido pulmonar), pero el grupo de PEEP alta presentó una ganancia similar ($4,73 \pm 1,74$ g/g de tejido pulmonar). Diferencia significativa entre grupo control y los otros dos con $p < 0,01$. (Figura 6)

Figura 5. Ganancia de peso a lo largo del protocolo de ventilación, los grupos del primer experimento (agresión simple).

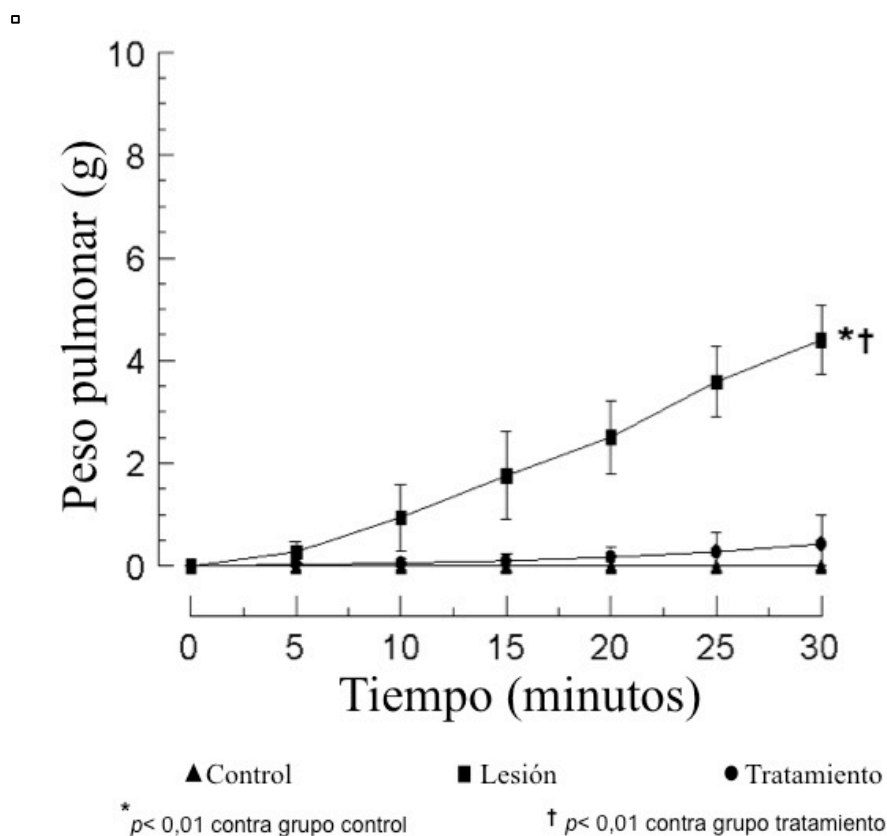
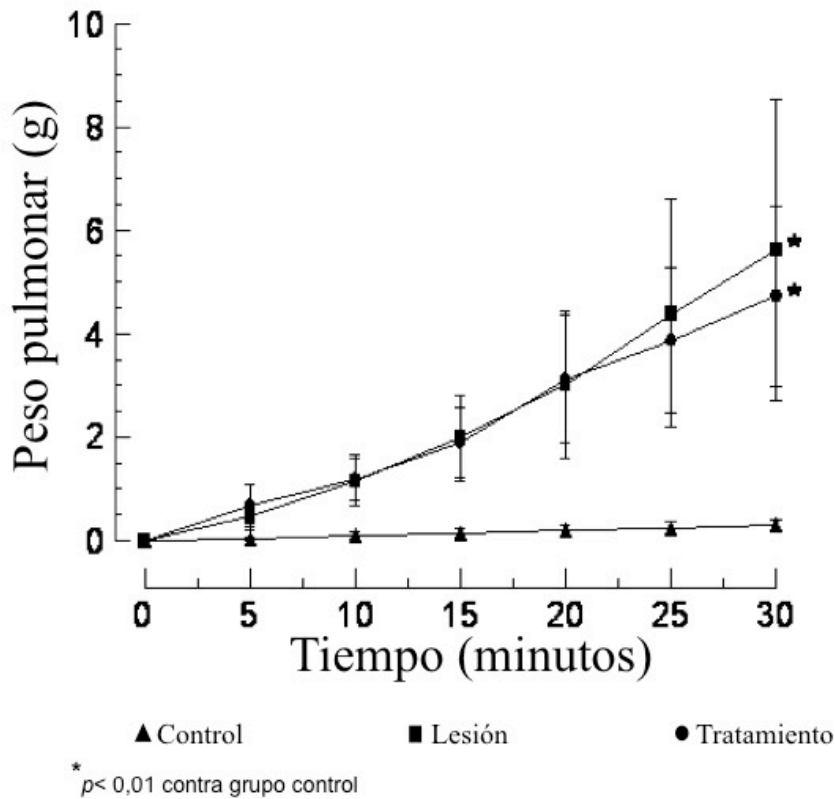


Figura 6, Ganancia de peso a lo largo del protocolo de ventilación los grupos del segundo experimento (doble agresión)

□



En cuanto al daño histológico, se observó un score total de hemorragia de 1 [0-1] en el grupo control, mientras que el grupo lesión presentó 8 [9-11] puntos ($p < 0,01$). En el grupo tratamiento se observó un score total de 2 [1-5], que fue significativamente menor que el grupo lesión ($p < 0,01$). En los grupos del segundo experimento, por el contrario, tanto el grupo lesión (8 [8-9]) como el grupo tratamiento (8 [8-11]) presentaron mayor hemorragia que el grupo control (4 [1-5]).

Resultados del segundo estudio

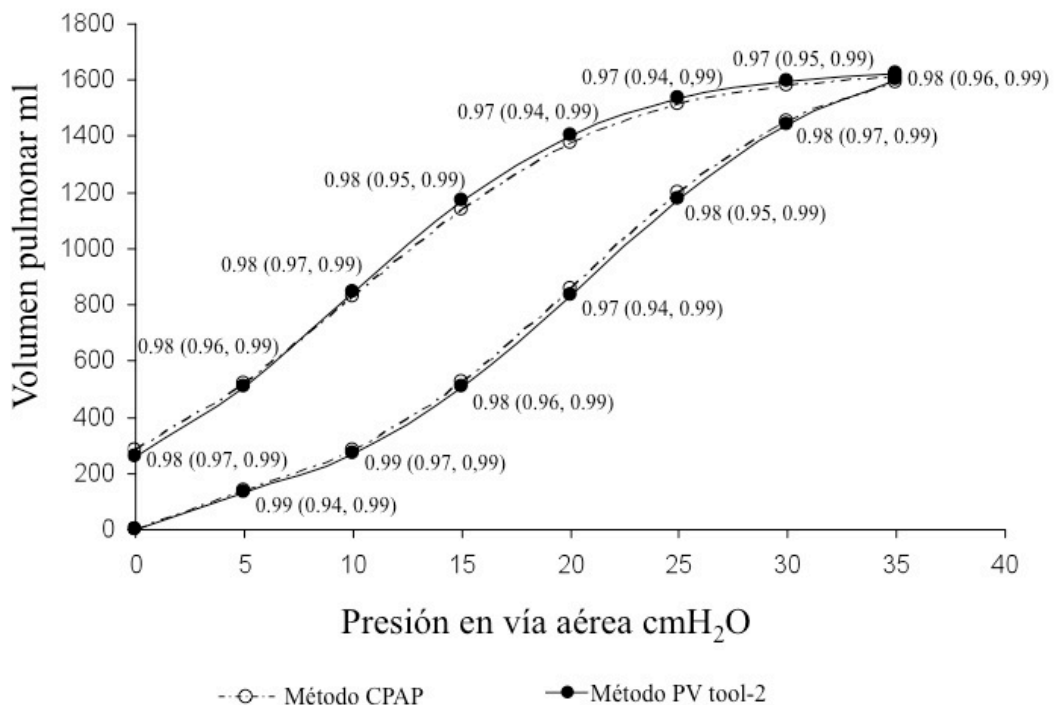
Se realizaron ambas técnicas de medición de curvas P-V en diez pacientes, sin apreciar ningún efecto deletéreo ni hemodinámico ni respiratorio. La obtención de ambas ramas de la curva (inspiratoria y espiratoria) con el método de CPAP requirió 55 ± 6 segundos y con la técnica de PV tool-2 34 ± 3 segundos. ($p < 0,01$).

Ajuste matemático de las curvas P-V

Todas las curvas P-V se ajustaron al modelo matemático con una media de R^2 de $0,994 \pm 0,003$. La correlación entre las curvas obtenidas con ambos métodos fue excelente, de hecho ambas curvas fueron prácticamente idénticas. Todos los CCI fueron $> 0,75$ ($p < 0,001$) en todos los niveles de presión (Figura 7).

Figura 7. Curvas P-V obtenidas con ambos métodos en los 10 pacientes. Se muestra el coeficiente de correlación intraclase para cada punto de presión.

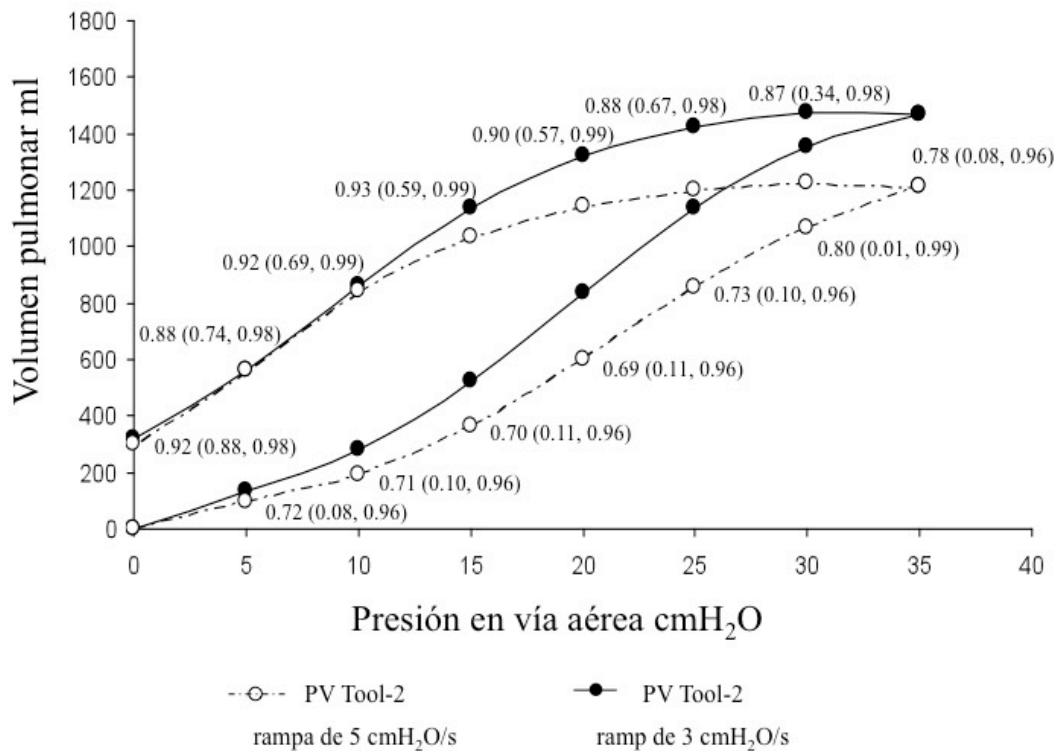
□



Sin embargo, cuando se compararon las curvas obtenidas con rampa de mayor velocidad (5 cmH₂O/s) con las de 3 cmH₂O se observó una clara diferencia en el trazado, con CCI < 0,75 (Figura 8)

Figura 8. Curvas P-V obtenidas con el método de PV tool-2 con dos velocidades de rampa diferentes en los 5 pacientes. Se muestra el coeficiente de correlación intraclase para cada punto de presión.

□



Correlaciones para los puntos de inflexión y la distensibilidad pulmonar

Tanto PII y PSI como el PMC mostraron una excelente correlación entre métodos, con CCI > 0,75 en todos los casos ($p < 0,001$). La distensibilidad pulmonar inspiratoria y espiratoria también mostró una excelente correlación con valores de $p < 0,001$. (Tabla 4)

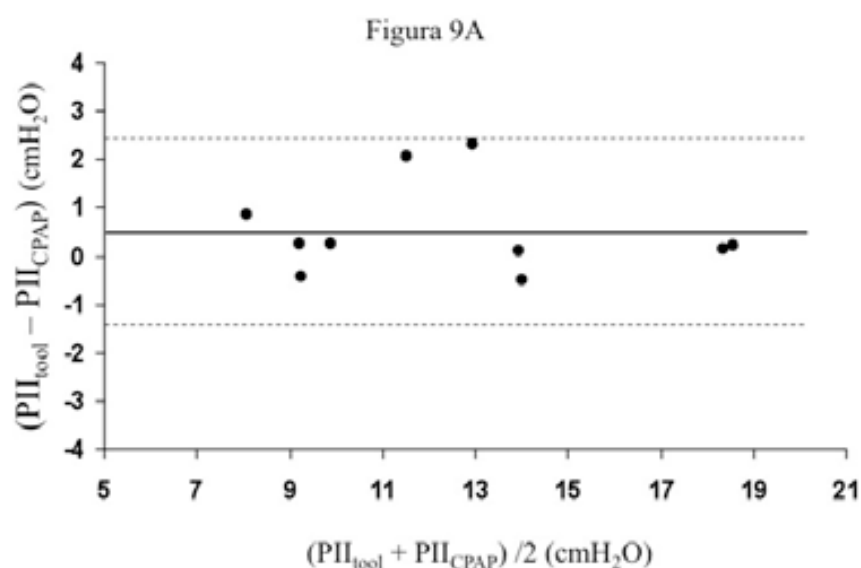
Tabla 4. Valores de los puntos de inflexión y de la distensibilidad pulmonar en ambas ramas de la curva P-V, obtenidos con ambos métodos. Se muestra el coeficiente de correlación intraclase

		Método PV Tool-2	Método CPAP	CCI
PII (cmH ₂ O)		12.85 ± 3.69	12.34 ± 3.80	0,98 (0,92, 0,99)
PSI (cmH ₂ O)		27.81 ± 3.12	27.28 ± 2.46	0,92 (0,69, 0,98)
PMC (cmH ₂ O)		17.09 ± 3.35	17.70 ± 3.17	0,97 (0,86, 0,98)
Distensibilidad (ml/cmH ₂ O)	insp	74.52 ± 39.46	74.70 ± 40.89	0,99 (0,97, 0,99)
Distensibilidad (ml/cmH ₂ O)	esp	75.44 ± 43.70	70.39 ± 37.97	0,95 (0,83, 0,98)

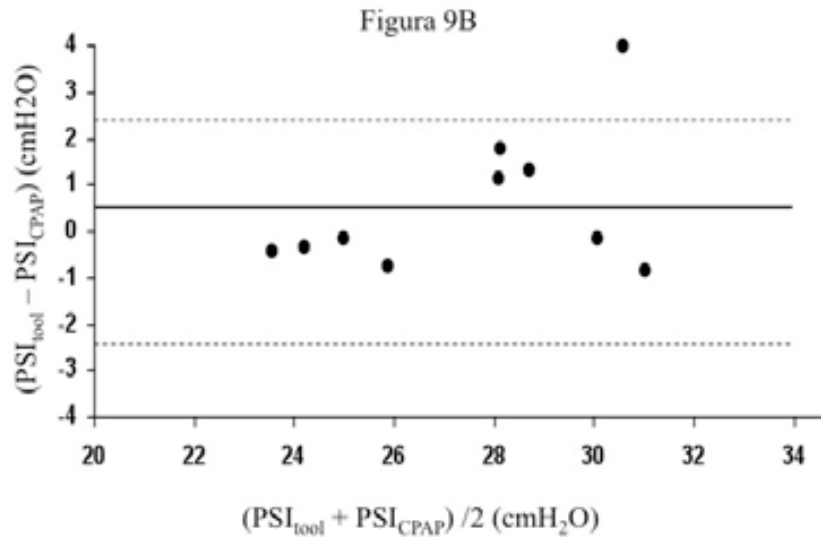
El sesgo y límites de concordancia del 95% para PII, PSI y PMC fueron: 0,51 ± 0,95 cmH₂O con límites de -1,36 y 2,38 cmH₂O; 0,53 ± 1,52 cmH₂O con límites de -2,44 y 3,50 cmH₂O; y de -0,62 ± 0,89 cmH₂O con límites de -2,35 and 1,12 cmH₂O. (Figura 9)

Figura 9. Análisis de concordancia que muestra el sesgo (línea gruesa) y los límites de acuerdo del 95% (línea punteada) para: A) Punto de inflexión inferior; B) Punto superior de inflexión y C) Punto de máxima curvatura.

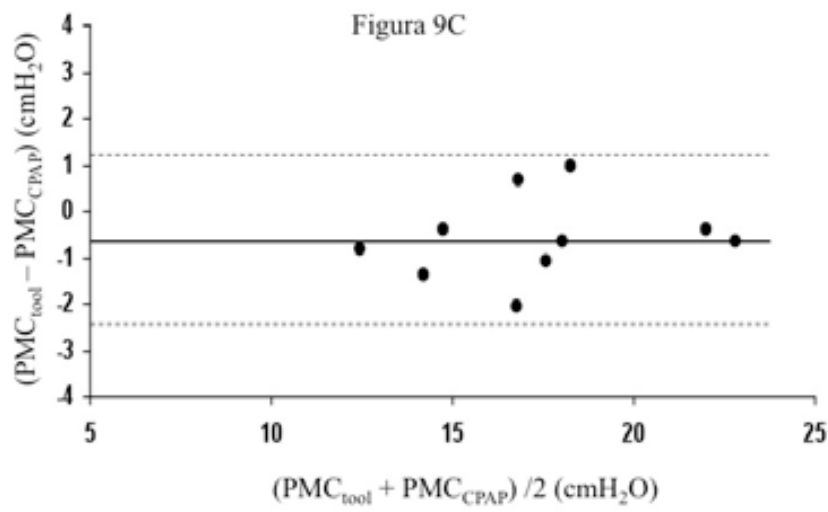
□



□



□



6. DISCUSIÓN

Los principales hallazgos de esta Tesis son: 1) En un modelo de lesión pulmonar inducida por la ventilación, el uso de PEEP elevada protege los pulmones del daño mecánico; 2) Cuando se agrega una agresión química (modelo de doble agresión), el efecto protector de PEEP se pierde en gran parte, por lo que habría que considerar el tipo y la cantidad de agresiones responsables de la lesión pulmonar a la hora de ajustar PEEP; 3) Es posible realizar una curva P-V de forma fiable y precisa utilizando un método sencillo y reproducible, lo que permite 4) Determinar con facilidad los puntos de inflexión de la curva P-V y poder ajustar el nivel de PEEP de un paciente determinado, en un momento determinado de su evolución. En los siguientes párrafos se analizan los mecanismos que explican los resultados hallados y se compara con la literatura científica correspondiente.

Efectos protectivos de PEEP alta en un modelo de lesión pulmonar mecánica.

En un estudio anterior, nuestro grupo ha publicado que la severidad de la lesión pulmonar depende de variables vasculares, como la intensidad del flujo vascular y la presión en arteria pulmonar²⁷. Los resultados del primer estudio de esta Tesis sugieren que la aplicación de un nivel moderado-alto de PEEP reduce los efectos deletéreos del flujo vascular elevado durante la ventilación mecánica. Varios mecanismos pueden explicar estos hallazgos. A medida que los pulmones se inflan, la presión del fluido perivascular se vuelve más negativa²⁸. Los cambios menos marcados de presión intra-alveolar que resultan de un gradiente de presión más bajo entre la presión de fin de inspiración y la presión de fin de espiración cuando se aplica PEEP se traducen en menores cambios de la presión intersticial, disminuyendo así el stress transmural de las estructuras vasculares. Por otra parte, el agregado de PEEP a niveles más elevados puede prevenir el colapso y re-apertura alveolar, con el consiguiente menor stress de cizallamiento alveolar²⁹⁻³⁰. Finalmente, PEEP puede redistribuir el flujo vascular intra-pulmonar hacia áreas basales

(dependientes), de esta manera se protegen áreas no-dependientes de la exposición a sobre-perfusión durante la ventilación mecánica.

El modelo de doble lesión. La suma de agresiones condiciona el efecto de PEEP.

Cualesquiera sean los mecanismos por los que PEEP ejerce una acción protectora de VILI, estos parecen atenuarse hasta casi desaparecer con la adición de una agresión química (ácido oléico), que preconditiona los pulmones. Se eligió ácido oléico porque éste produce una lesión similar al SDRA³¹, con aumento de las resistencias vasculares pulmonares, aumento de la permeabilidad y lesión endotelial y epitelial. Los vasos alveolares y post-alveolares parecen el sitio de la lesión química³². Este pre-condicionante químico expone a la micro-vasculatura pulmonar a sufrir mayor daño cuando se añade la agresión mecánica³³, y la disminución de la presión transmural que logra PEEP aparece insuficiente para detener la lesión pulmonar. Varios autores han publicado resultados similares en cuanto a pérdida del efecto de PEEP cuando dos o más agentes deletéreos actúan en forma sinérgica sobre el pulmón³⁴⁻³⁷. Es decir, diferentes causas de lesión pulmonar, sobretodo cuando se suman, modulan y condicionan de forma negativa el efecto protector de PEEP.

Trazado de una curva P-V con la técnica de PV tool-2. Curvas P-V fiables y reproducibles. Ajuste de PEEP.

Las curvas P-V obtenidas con ambos métodos fueron equivalentes, pero la técnica de PV tool-2 permitió trazarlas más rápido (casi la mitad del tiempo). A diferencia del método CPAP, no requiere equipo añadido dado que los datos de presión en vía aérea y volumen pulmonar son adquiridos directamente del respirador. El trazado de una curva P-V permite conocer las propiedades mecánicas del sistema respiratorio. El poder obtener una curva P-V en forma repetida y “a pie de cama” permite valorar los cambios en la distensibilidad pulmonar de forma evolutiva. Además, como se ha sugerido³⁸, la determinación

adecuada de los puntos de inflexión de la curva P-V podría ayudar a fijar los parámetros del respirador, para ajustar más adecuadamente tanto el V_t como la PEEP suministrados a los pacientes. Las curvas P-V obtenidas utilizando la técnica de PV tool-2 permiten determinar el PII y PSI, así como trazar y analizar la rama espiratoria, pudiendo determinar también el PMC. De esta forma, se podría ajustar PEEP con respecto a la situación evolutiva del paciente estudiado, dado que el efecto protector de PEEP está condicionado por las características de sistema respiratorio y éstas varían de forma notable durante el tiempo que dura la ventilación mecánica.

7. CONCLUSIONES

Las principales conclusiones de esta Tesis son:

1. El efecto protector de PEEP se ve condicionado por el tipo y el número de agresiones que sufra el pulmón, no es igual frente a agresiones mecánicas, que frente a agresiones químicas o combinadas.
2. La correcta determinación de las características mecánicas del sistema respiratorio a través de la curva P-V permite ajustar PEEP en forma dinámica durante la evolución de los pacientes sometidos a ventilación mecánica.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Haake R, Schlichtig DR, Ulstad R, Henschen R. Barotrauma. Pathophysiology. Risk factors, and prevention. *Chest* 1987; 91:608-613.
2. Anzueto A, Frutos-Vivar F, Esteban A, Alía I, Brochard L, Stewart T, Benito S, Tobin MJ, Elizalde J, Palizas F, David CM, Pimentel J, González M, Soto L, D'Empaire G, Pelosi P. Incidence, risk factors and outcome of barotrauma in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2004; 30:612-619.
3. Yarmus L, Feller-Kopman D. Pneumothorax in the critically ill patients. *Chest* 2012; 141: 1098-1105.
4. Bachofen M, Weibel ER. Structural alterations of lung parenchyma in the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1982; 3:35-56.
5. Wunsch H, Linde-Zwirble W, Angus D, Hartman M, Milbrandt E, Kahn J. The epidemiology of mechanical ventilation use in the United States. *Crit Care Med* 2010; 38:1947–1953
6. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110:556-565.
7. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1159-1164.
8. Hernandez L, Peevy K, Moise A, Parker J. Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in young rabbits. *J Appl Physiol* 1989; 66:2364-2368.
9. Chao D, Scheinhorn D. Barotrauma vs volutrauma. *Chest* 1996; 109:1127-1128.
10. Egan E, Nelson R, Olver R. Lung inflation and alveolar permeability to non-electrolytes in the adult sheep in vivo. *J Physiol* 1976; 260:409-424.

11. Muscedere J, Mullen J, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:1327-1334.
12. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997; 99:944-952.
13. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tulio RD, Dayer JM, Brienza A, Bruno F, Slutsky AS. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 1999; 282:54-61.
14. Stüber F, Wrigge F, Schroeder S, Wetegrove S, Zinserling J, Hoeft A, Putensen C. Kinetic and reversibility of mechanical ventilation-associated pulmonary and systemic inflammatory response in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med* 2002; 28:834-841.
15. Wrigge H, Zinserling J, Stüber F, von Spiegel T, Hering R, Wetegrove S, Hoeft A, Putensen C. Effects of mechanical ventilation on release of cytokines into systemic circulation in patients with normal pulmonary function. *Anesthesiology* 2000; 93:1413-1417.
16. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Muñoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CRR: Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 347-354.
17. 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; 342:1301-1308.
18. Gattinoni L, Carlesso E, Cadringer P, Valenza F, Vagginelli F, Chiumello D. Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention. *Eur Respir J Suppl.* 2003;47: S15-25.

19. Matamis D, Lemaire F, Harf A, Brun-Buisson C, Ansquer JC, Atlan G. Total respiratory pressure-volume curves in the adult respiratory distress syndrome. *Chest*. 1984; 86:58-66.
20. Venegas JG, Harris RS, Simon BA. A comprehensive equation for the pulmonary pressure-volume curve. *J Appl Physiol*. 1998; 84:389-395.
21. Putensen C, Baum M, Hormann C. Selecting ventilator settings according to variables derived from the quasi-static pressure/ volume relationship in patients with acute lung injury. *Anesth Analg*. 1993; 77:436-447.
22. Mergoni M, Volpi A, Bricchi C, Rossi A. Lower inflection point and recruitment with PEEP in ventilated patients with acute respiratory failure. *J Appl Physiol*. 2001; 91:441- 450.
23. Albaiceta GM, Piacentini E, Villagra A, Lopez-Aguilar J, Taboada F, Blanch L. Application of continuous positive airway pressure to trace static pressure-volume curves of the respiratory system. *Crit Care Med* 2003; 31:2514–2519.
24. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Le Call JR, Morris A, Spragg R, The Consensus Committee. The American-European consensus conference on ARDS. Definition, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:818–824.
25. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 8476:307–310.
26. Bartko JJ. The intraclass correlation coefficient as a measure of reliability. *Psychol Rep* 1966; 19:3–11.
27. López-Aguilar J, Piacentini E, Villagrà A, Murias G, Pascotto S, Saenz-Valiente A, Fernández-Segoviano P, Hotchkiss JR, Blanch L. Contributions of vascular flow and pulmonary capillary pressure to ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med*. 2006; 34:1106-1112.
28. Lai-Fook SJ. Perivascular interstitial fluid pressure measured by micropipettes in isolated dog lung. *J Appl Physiol* . 1982; 52:9-15.

29. Albaiceta G, Taboada F, Parra D, Luyando L, Calvo J, Menendez R, Otero J. Tomographic Study of the Inflection Points of the Pressure–Volume Curve in Acute Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170:1066-1072.
30. Dreyfuss D, Saumon G. Role of tidal volume, FRC, and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 148:1194-1203.
31. Schuster, DP. ARDS: Clinical lessons from the oleic acid model of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149:245-260.
32. Lamm WJ, Luchtel D, Albert RK. Sites of leakage in three models of acute lung injury. *J Appl Physiol*. 1988; 64: 1079-1083.
33. Townsley M, Lim E, Sahawneh T, Song W. Interaction of chemical and high vascular pressure injury in isolated canine lung. *J Appl Physiol*. 1990; 69:1657-1664.
34. Hernandez L, Coker P, May S, Thompson A, Parker JC. Mechanical ventilation increases microvascular permeability in oleic-injured lungs. *J Appl Physiol*. 1990; 69:2057-2061.
35. Frank J, Gutierrez J, Jones K, Allen L, Dobbs L, Matthay M. Low tidal volume reduces epithelial and endothelial injury in acid-injured rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165:242-249.
36. Gust R, Kozlowski J, Stephenson A, Schuster D. Synergistic hemodynamic effects of low-dose endotoxin and acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157:1919-1926.
37. Zabner J, Angeli L, Martinez R, Sanchez de Leon R. The effects of graded administration of positive end expiratory pressure on the fluid filtration rate in isolated rabbit lungs, using normal lungs, hydrostatic oedema lungs and oleic acid induced oedema. *Intensive Care Med*. 1990; 16: 89-94.
38. Albaiceta G. Curvas presión-volumen en la lesión pulmonar aguda. *Medicina Intensiva*. 2009; 33:243-250.

9. ANEXO: PUBLICACIONES DE LA TESIS DOCTORAL

Publicación 1:

Título: Effects of vascular flow and PEEP in a multiple hit model of lung injury in isolated perfused rabbit lungs

Autores: Enrique Piacentini, Josefina López-Aguilar, Carolina García-Martín, Ana Villagrà, Alicia Saenz-Valiente, Gastón Murias, Pilar Fernández-Segoviano, John R. Hotchkiss, Lluís Blanch.

Revista, año y número: J Trauma. 2008;65:147–153.

Factor de impacto: 3,12 según ISI Journal Citation Reports 2008

Publicación 2:

Título: A new automated method versus continuous positive airway pressure method for measuring pressure-volume curves in patients with acute lung injury

Autores: Enrique Piacentini, Marc Wysocki, Lluís Blanch.

Revista, año y número: Intensive Care Med. 2009;35:565 – 570

Factor de impacto: 5,17 según ISI Journal Citation Reports 2009

New Trauma Protocols Versus Advanced Trauma Life Support Recommendations

To the Editor:

Radiology plays an important role in reevaluation of a trauma patient. However, if you review the literature, you will find many new articles and also trauma protocols in which at least one of the big three radiographs which are recommended by advanced trauma life support is omitted.^{1,2} We have also performed a study which showed that

in stable trauma patients with normal physical examination, the routine chest X-ray is not necessary.³

But the main reason that we decided to write this article is that sometimes a very important note is forgotten. Almost all these new trauma protocols and guidelines are designed by experienced trauma surgeons and in busy trauma centers to reduce the healthcare system costs. We want to emphasize that the surgeon who is obliged to treat the occasional injured patient may be better served by performing the advanced trauma life support recommendations to decrease the rate of morbidity and mortality in trauma patients.

Hamed Ghodduji Johari, MD
Shima Eskandari, MD
 Trauma Research Center
 General Surgery Department
 Shiraz University of Medical Science
 Shiraz, Iran

REFERENCES

1. Paydar S, Salahi R, Bolandparvaz S, Abbasi HR, Salahi H. Blunt trauma and routine cervical X-ray. *J Trauma*. 2010;68:1270.
2. Guillaumondegui OD, Pryor JP, Gracias VH, Gupta R, Reilly PM, Schwab CW. Pelvic radiography in blunt trauma resuscitation: a diminishing role. *J Trauma*. 2002;53:1043–1047.
3. Paydar S, Johari HG, Ghaffarpassand F, et al. The role of routine chest radiography in initial evaluation of stable blunt trauma patients. *Am J Emerg Med*. 2010 [Epub ahead of print].

ERRATA

Prompt Myocardial Damage Contributes to Hepatic, Renal, and Intestinal Injuries Soon After a Severe Burn in Rats: Erratum

In an article published in the September 2011 issue of *The Journal of Trauma* one of the author's degrees was incorrectly listed. His name should read Yue-Sheng Huang, MD, PhD. Also, the supporting funds information in the first page footnote was incorrectly stated. It should read: Supported by a Key Grant from the State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined injury (SKLZZ200806), National Key Technology Research and Development Program (2009BAI87B03), and Program for Changjiang Scholars and Innovative Research Team in University (IRT0712). These errors have been noted in the online version of this article which is available at www.jtrauma.com.

REFERENCE

Xiao R, Lei ZY, Dang YM, Huang YS. Prompt myocardial damage contributes to hepatic, renal, and intestinal injuries soon after a severe burn in rats. *J Trauma*. 2011;71:663–672.

Effects of Vascular Flow and PEEP in a Multiple Hit Model of Lung Injury in Isolated Perfused Rabbit Lungs: Erratum

In an article in the July 2008 issue of *The Journal of Trauma*, the article neglected to include Doctorando UAB for the Intensive Medicine Unit. It should be Intensive Medicine Unit (E.P.), Hospital Mutua de Terrasa, Terrasa, Spain; Doctorando UAB

REFERENCE

Piacentini, E. MD., Lopez-Aguilar, Josefina Phd, Garcia-Martin, Carolina MD, Villagra, Ana MD, Hotchkiss R, John MD, and Blanch, Lluís Md, PhD. Effects of Vascular Flow and Peep in a Multiple Hit Model of Lung Injury in Isolated Perfused Rabbit Lungs. *J Trauma*. 2008;65:147–153.

Effects of Vascular Flow and PEEP in a Multiple Hit Model of Lung Injury in Isolated Perfused Rabbit Lungs

Enrique Piacentini, MD, Josefina López-Aguilar, PhD, Carolina García-Martín, MD, Ana Villagrà, MD, Alicia Saenz-Valiente, MD, Gastón Murias, MD, Pilar Fernández-Segoviano, MD, PhD, John R. Hotchkiss, MD, and Lluís Blanch, MD, PhD

Background: High vascular flow aggravates lung damage in animal models of ventilator-induced lung injury. Positive end-expiratory pressure (PEEP) can attenuate ventilator-induced lung injury, but its continued effectiveness in the setting of antecedent lung injury is unclear. The objective of the present study was to evaluate whether the application of PEEP diminishes lung injury induced by concurrent high vascular flow and high alveolar pressures in normal lungs and in a preinjury lung model.

Methods: Two series of experiments were performed. Fifteen sets of isolated rabbit lungs were randomized into three

groups (n = 5): low vascular flow/low PEEP; high vascular flow/low PEEP, and high vascular flow/high PEEP. Subsequently, the same protocol was applied in an additional 15 sets of isolated rabbit lungs in which oleic acid was added to the vascular perfusate to produce mild to moderate lung injury. All lungs were ventilated with peak airway pressure of 30 cm H₂O for 30 minutes. Outcome measures included frequency of gross structural failure, pulmonary hemorrhage, edema formation, changes in static compliance, pulmonary vascular resistance, and pulmonary ultrafiltration coefficient.

Results: In the context of high vascular flow, application of a moderate level of PEEP reduced pulmonary rupture, edema formation, and lung hemorrhage. The protective effects of PEEP were not observed in lungs concurrently injured with oleic acid.

Conclusions: Under these experimental conditions, PEEP attenuates lung injury in the setting of high vascular flow. The protective effect of PEEP is lost in a two-hit model of lung injury.

Key Words: Acute lung injury, Mechanical ventilation, Pulmonary edema, Pulmonary vascular flow, Positive end-expiratory pressure.

J Trauma. 2008;65:147–153.

Ventilator-induced lung injury (VILI) is the complex culmination of multiple interrelated mechanical and biochemical processes.¹ Mechanical ventilation with elevated transalveolar pressures can directly injure the blood-gas barrier by physical disruption or inciting inflammation.² Al-

though less extensively explored than airspace events, an important role of vascular variables in VILI is suspected.³ The potential of elevated capillary pressures (P_{cap}) to damage or disrupt the blood-gas barrier was first demonstrated by West et al.^{4–6} and Bachofen et al.⁷ in nonventilated lung preparations. López-Aguilar et al.⁸ demonstrated that vascular flow can worsen lung injury induced by high pressure mechanical ventilation and that a deleterious effect was observed even with capillary pressures in the “normal” range.

Some studies of VILI have suggested that interactions between positive end-expiratory pressure (PEEP) and vascular variables can ameliorate lung injury, although the site(s) of such protection remain unclear. For airspace events, PEEP can increase mean airway pressure,⁹ recruit atelectatic or edema-flooded alveoli^{10,11} and prevent cyclic alveolar collapse and reexpansion.¹² Each of these effects could improve gas exchange and decrease lung damage. In contrast, the interactions between PEEP, vascular variables, and VILI are less well understood.^{3,13} These experiments addressed two specific questions: (1) Can PEEP decrease edema formation or ameliorate histologic lung injury in a VILI model with high vascular flow? (2) Does the protective effect of PEEP remain in preinjured lungs—a two hit model?¹⁴

METHODS

Experimental Groups

All procedures and techniques were approved by the Animal Ethics Committee of Hospital de Sabadell (Sabadell, Spain).

Submitted for publication January 2, 2007.

Accepted for publication May 15, 2007.

Copyright © 2008 by Lippincott Williams & Wilkins

From the Critical Care Center (E.P., J.L.A., C.G.M., A.V., L.B.), Hospital de Sabadell, CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Institut Universitari Parc Taulí, Esfera Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Spain; Intensive Medicine Unit (E.P.), Hospital Mútua de Terrassa, Terrassa, Spain; Pathology Department (P.F.S.), Hospital Universitario de Getafe, Madrid, Spain; and Department of Critical Care Medicine (J.R.H.), CRISMA Laboratory, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania.

Presented at the American Thoracic Society International Conference, San Diego, California, U.S.A., 2005, and the European Society of Intensive Care Medicine Annual Congress, Amsterdam, The Netherlands, 2005.

Supported by the Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica and Instituto de Salud Carlos III—Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) PI-01/0947, Fundació Parc Taulí CIR 2001, Fundació Marató TV3, and FIS RETICS G03/063 (Red-Gira). FIS 01/3636 provided partial support for equipment. J.L.-A. holds Senior Researcher Grant FIS 99/3091 and is supported by the Program for Researchers Stabilization from Direcció d'Estratègia i Coordinació del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. A.V. was the recipient of Training Grant FIS 01/F015.

Address for reprints: Josefina López-Aguilar, PhD, Critical Care Center, Hospital de Sabadell, Institut Universitari Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, Parc Taulí s/n, 08208 Sabadell, Spain; email: jlopeza@tauli.cat.

DOI: 10.1097/TA.0b013e31813e9004

Group Characteristics: Single-Hit Model (Pure Mechanical Injury)

Isolated lung preparations from New Zealand white rabbits were randomly assigned to one of three groups: (1) Low vascular flow/low PEEP (LFLP, $n = 5$): Vascular flow was set to ensure inspiratory peak pulmonary artery pressure (PAP) of 20 mm Hg; left atrial pressure (LAP) was maintained at 10 mm Hg; peak inspiratory pressure was set at 30 cm H₂O and PEEP at 5 cm H₂O; (2) High flow/low PEEP group (HFLP, $n = 5$): Vascular flow sufficient to ensure inspiratory peak PAP of 35 mm Hg; LAP and PEEP identical to the LFLP group; (3) High flow/high PEEP group (HFHP, $n = 5$): Vascular flow sufficient to ensure inspiratory peak PAP of 35 mm Hg, LAP 10 mm Hg, and PEEP 15 cm H₂O.

Group Characteristics: Double-Hit Model (Oleic Acid and Mechanical Stress)

Fifteen different animals were randomized to the same hemodynamic and ventilatory groups as above, with the sole difference being the addition of 0.1 mL of oleic acid (OA) to the perfusate via the pulmonary artery cannula after baseline measurements, resulting in three additional groups: (1) Low vascular flow/low PEEP group with oleic acid (LFLP_{OA}, $n = 5$); (2) High flow/low PEEP group with oleic acid (HFLP_{OA}, $n = 5$); (3) High flow/high PEEP group with oleic acid (HFHP_{OA}, $n = 5$).

Surgical Techniques and Circuit Description

The heart-lung block was dissected free, weighed, and suspended from a counterbalanced force transducer. Perfusion cannulae were placed in the pulmonary artery and left atrium; each cannula housed a pressure tap. The lungs were connected to CPAP of 5 cm H₂O. Fifty milliliter of autologous blood was added to the perfusate reservoir to serve as a marker of vascular damage when assessed histologically.

During the ischemic period, lungs were disconnected from ventilator; when MV was reinstated, lungs were recruited with CPAP of 25 cm H₂O for 20 seconds until grossly free of atelectasis to standardize lung history. Afterward, CPAP was returned to 5 cm H₂O and vascular flow was increased from 40 mL/min to 100 mL/min using a digital rotary pump (Masterflex 07550, Cole-Parmer, Niles, IL). The free tip of the left atrial cannula was positioned so the LAP was fixed to ensure West zone three conditions. The pulmonary circuit had a T-piece before the pulmonary artery cannula to enable up-control of the PAP level. The design of the circuit allows PAP regulation by limiting the height of the overflow (free tubing leading from the T piece was left open as a PAP vent). PAP attained during inspiration could be set by adjusting the height of the pressure vent above the lung. The flow necessary to reach the desired PAP pressures is also a function of the pulmonary vascular resistance. The stability of the temperature and weight of the heart-lung preparation was confirmed.

In the second series of 15 animals, 0.1 mL of OA was added to the pulmonary artery cannula.

All preparations were ventilated for 30 minutes in pressure-controlled mode at an inspiratory pressure of 30 cm H₂O, a respiratory rate of 20 breaths/min, an inspiratory time fraction of 0.33, an inspiratory oxygen fraction of 0.4, and a PEEP of 5 or 15 cm H₂O. At the end of this period, CPAP of 5 cm H₂O was resumed and flow was returned to 100 mL/min.

The circuit was filled with 650 mL of Krebs-Henseleit perfusate solution, to which 5% albumin and 1.43 g HEPES buffer had been added; pH was adjusted to 7.4 and 10 mg of ketorolac tromethamine (Abbott Labs, Abbott Park, IL) were added to ameliorate thromboxane-mediated pulmonary hypertension secondary to ischemia and reperfusion. The perfusion circuit and monitoring equipment were set as described previously.^{8,15} A precalibrated flow meter (Transonic flowprobe 2N1043) was inserted in the PAP vent to measure the flow across the vent. Data were acquired with data acquisition system (Urelab, Bellvitge, Spain) using Labdat software (RHT, Montreal, Canada). After digital conversion, data were stored in a personal computer for posterior analysis (Anadat software, RHT, Montreal, Canada) at a sample frequency of 100 Hz.

Measurements

Before and after the period of mechanical ventilation, tidal volume, PAP, LAP, and capillary pressure were measured and pulmonary vascular resistances (PVR)¹⁶ and ultrafiltration coefficients (K_f)¹⁷ were analyzed. Weight gain and flow across the PAP vent were continuously recorded during the mechanical ventilation period. The effective flow across the lung was calculated as: Pump flow – flow across the pulmonary vent. PAP and LAP were measured by pressure transducers (Transpac iv L978-A07; Abbott Ireland, Sligo, Republic of Ireland). Airway pressure was measured with a pressure transducer (Validyne MP45 ± 50 cm H₂O; Engineering, Northridge, CA) and tidal volume was recorded from the ventilator display.

Histologic Analysis

Lungs were fixed with 10% buffered formalin injected in the airways at a pressure of 5 cm H₂O. Two samples were systematically taken from the upper, middle, and lower segment of each lung and immersed in 10% buffered formalin. Lungs were coded by an investigator blinded to study group and region of sampling. All fields in each slide were initially screened by light microscopy under low power ($\times 2$ and $\times 10$); the area of most severe damage was subsequently examined at high power ($\times 40$). The number of alveoli containing erythrocytes and the number of erythrocytes in the alveoli were counted. Each slide was also examined at low power to analyze the number of pulmonary arteries that were surrounded by perivascular hemorrhage and the mean values of each index of hemorrhage were calculated for each.¹⁵

Statistical Analysis

Values are expressed as mean and 95% confidence interval or \pm SD. Between-group comparisons for baseline values, alveolar, and perivascular hemorrhage, and changes in vascular resistance, in lung compliance and in ultrafiltration coefficient were performed using one-way analysis of variance with Bonferroni adjustment for multiple comparisons. Data were tested for homogeneity of variances with Levene's test. Fisher's exact test was used to compare development of vascular failure. An $\alpha < 0.05$ was considered statistically significant. All statistical analysis was performed with SPSS package (V 11.5, Chicago, IL).

RESULTS

Baseline Characteristics

Ischemic time was fixed at 25 minutes for all the groups. All 6 groups had similar characteristics at baseline, as summarized in Table 1, and there were no unanticipated differences in vascular or airspace variables at the beginning of experimental ventilation.

Vascular Failure and Ultrafiltration Coefficient

Three of the HFLP (60%) preparations developed gross vascular failure, with perfusate leakage by the end (30 minutes) of the ventilation period. None of the lungs in the HFHP or LFLP groups displayed evidence of such catastrophic failure ($p < 0.001$).

In OA groups, four (80%) preparations in each high flow group (HFHP_{OA} and HFLP_{OA}) developed gross vascular failure. The presence of gross vascular failure with perfusate leakage makes it impossible to measure the ultrafiltration coefficient (K_f) according to the ventilation or perfusion protocol. None of the preparations in the LFLP_{OA} group developed gross vascular failure ($p < 0.001$).

The change in K_f because of injury could not be measured in groups HFLP, HFLP_{OA}, and HFHP_{OA} because of the high incidence of overt vascular failure in these groups; in the remaining groups, LFLP, HFHP, and LFLP_{OA}, K_f rose significantly (Table 2).

Edema Formation

Lung weight, a surrogate of pulmonary edema formation measured continuously during ventilation or perfusion proto-

col, increased markedly in the HFLP group (4.40 ± 0.66 g/g of lung tissue) and was significantly larger than in the LFLP (0.0 ± 0.0 g/g of lung tissue) and HFHP groups (0.43 ± 0.56 g/g of lung tissue) ($p < 0.01$) (Fig. 1A). In OA groups, lung weight increased significantly in the two high flow groups compared with the LFLP_{OA} group: HFLP_{OA} group (5.62 ± 2.91 g/g of lung tissue), HFHP_{OA} group (4.73 ± 1.74 g/g of lung tissue), and LFLP_{OA} group (0.30 ± 0.11 g/g of lung tissue) ($p < 0.01$) (Fig. 1B).

Time Course of Lung Mechanics

By design, initial tidal volume (V_t) was lower in the HFHP group. However, during the ventilation or perfusion protocol, V_t remained unchanged in the LFLP group and in the HFHP group but declined significantly in the HFLP group (Table 2) ($p < 0.001$). In the OA groups, V_t remained unchanged only in the LFLP_{OA} group but decreased in the two high flow groups (Table 2) ($p < 0.001$). There were no differences between the HFHP_{OA} and HFLP_{OA} groups.

Time Course of Changes in Pulmonary Hemodynamics Lung

Consistent with the study design, PAP and vascular flow across the lung were initially lower in groups LFLP and LFLPOA than in the corresponding two high flow groups ($p < 0.0001$) (Table 2) In non-OA injured lungs, PAP rose significantly in the HFLP group ($p < 0.0001$ vs. the LFLP group and $p < 0.01$ vs. the HFHP group), and the rise in total PVR was significantly higher than that in the HFHP ($p < 0.01$) or LFLP groups ($p < 0.001$). PAP and PVR increased at the end of the protocol in all OA groups and there were no differences between groups.

Histology

Alveolar hemorrhage (defined as the number of alveoli containing erythrocytes), and perivascular hemorrhage (defined as number of extraalveolar vessels that were surrounded by prominent hemorrhage) were greater in the HFLP group than in the LFLP group or in the HFHP group ($p < 0.001$) (Fig. 2A).

In OA groups, high flow groups displayed more alveolar and more perivascular hemorrhage compared with the LFLP_{OA} group ($p < 0.05$) (Fig. 2B).

Table 1 Characteristics of the Six Groups at Baseline

	Without OA			With OA		
	LFLP	HFLP	HFHP	LFLP _{OA}	HFLP _{OA}	HFHP _{OA}
Rabbit wt (kg)	3.1 \pm 0.28	3.2 \pm 0.16	3.2 \pm 0.25	3.0 \pm 0.14	3.0 \pm 0.16	3.1 \pm 0.09
Lung wt (g)	18.3 \pm 1.9	20.2 \pm 2.2	16.8 \pm 2.6	18.8 \pm 2.9	17.5 \pm 2.1	18.3 \pm 4.6
PAP (mm Hg)	16.1 \pm 2.1	14.7 \pm 1.8	17.6 \pm 2.9	14.9 \pm 0.2	16.1 \pm 3.4	14.5 \pm 2.5
LAP (mm Hg)	10.2 \pm 0.5	9.8 \pm 0.6	9.9 \pm 0.7	9.8 \pm 0.2	10.2 \pm 0.2	9.6 \pm 0.2
Crs (mL/cm H ₂ O)	5.4 \pm 0.6	5.1 \pm 1.0	5.8 \pm 1.0	6.6 \pm 1.8	6.5 \pm 1.3	7.4 \pm 2.2

Mean \pm standard deviation values.

Crs, static pulmonary compliance.

Table 2 Changes in Lung Mechanics, Hemodynamic Variables, and Ultrafiltration Coefficient

	Without OA			With OA		
	LFLP	HFLP	HFHP	LFLP _{OA}	HFLP _{OA}	HFHP _{OA}
V_t (mL)						
Start MV	40 ± 5	39 ± 7	19 ± 11	32 ± 2	34 ± 4	15 ± 3
End MV	43 ± 6	16 ± 2*†	19 ± 12	31 ± 1	19 ± 3*	9 ± 2*
LAP (mm Hg)						
Start MV	9.9 ± 0.6	10.5 ± 1.1	9.6 ± 0.8	9.5 ± 0.4	10.6 ± 1.1	10.1 ± 0.6
End MV	9.9 ± 0.6	9.9 ± 1.5	9.5 ± 1.1	9.4 ± 0.4	8.9 ± 1.4	9.5 ± 0.8
PAP (mm Hg)						
Start MV	14.7 ± 0.8	29.6 ± 3.1*	29.2 ± 2.5*	15.9 ± 0.72	32.6 ± 2.2*	33.2 ± 1.5*
End MV	15.0 ± 0.8	39.4 ± 2.2*†	31.1 ± 3.6	16.3 ± 1.2	37.4 ± 3.6*	38.4 ± 2.4*
PVR (dyne · sec · cm ⁵)						
Start MV	79 ± 31	65 ± 28	101 ± 45	73 ± 21	60 ± 24	65 ± 32
End MV	118 ± 62	246 ± 82*†	152 ± 26	121 ± 62	192 ± 54	198 ± 85
F_{lung} (mL/min)						
Start MV	30.8 ± 15.8	561.9 ± 189.4*	339.9 ± 131.1*	82.0 ± 42.9	576.0 ± 206.47*	522.0 ± 30.3*
End MV	21.0 ± 10.2	142.6 ± 42.1*	252.6 ± 57.1*	63.0 ± 35.0	259.2 ± 204.9*	149.8 ± 141.2*
K_f (g/mm Hg/min/100 g lung tissue)						
Pre MV	0.0539 ± 0.0343	0.0509 ± 0.0795	0.0493 ± 0.0563	0.0613 ± 0.0741	0.0441 ± 0.0623	0.0498 ± 0.0624
Post MV	0.5066 ± 0.3637	‡	0.8045 ± 0.3701	0.9394 ± 0.7349	‡	‡

Mean ± standard deviation values.

* $p < 0.05$ versus LFLP group.

† $p < 0.05$ versus HFHP group.

‡ The presence of gross vascular failure with perfusate leakage makes the measurement of the K_f impossible (see text for explanation).

V_t , tidal volume; MV, mechanical ventilation; F_{lung} , vascular flow across the lung; K_f , ultrafiltration coefficient.

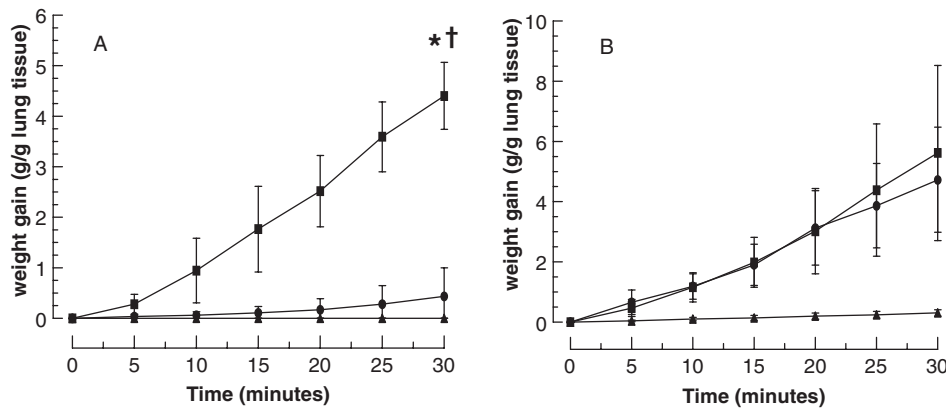


Fig. 1. (A) Weight gain during ventilation/perfusion protocol (single hit model). Black square, high flow/low PEEP group. Black circle, highflow/high PEEP group. Black triangle, low flow/low PEEP group. Mean ± SD values. * $p < 0.05$ versus low flow/low PEEP group. † $p < 0.05$ versus highflow/high PEEP group. (B) Weight gain during ventilation/perfusion protocol (double hit model). Black square, high flow/low PEEP with oleic acid group. Black circle, highflow/high PEEP with oleic acid group. Black triangle, low flow/low PEEP with oleic acid group. Mean ± SD values. * $p < 0.05$ versus low flow/low PEEP group.

DISCUSSION

Our main findings are that in this model of VILI with high vascular flow and high PAP: (1) The application of a moderate level of PEEP has protective effects, manifested by the reduction in edema formation and lung hemorrhage; (2) These protective effects were attenuated when the lungs were previously injured with OA. In the ensuing discussion, we address the limitations of our study design, consider mechanisms to explain our principal findings, and compare our results with those in the literature.

Limitations of the Study

We used an isolated perfused lung model for these studies because such models enable precise control of hemodynamic and ventilatory variables and the ability to continuously tracking both edema formation and the induction of altered permeability. The shortcomings of such models have been reviewed, both by our group^{18,19} and by others.²⁰ Although these models are highly nonphysiologic and are not strictly representative of the inhomogeneous nature of the ARDS patients, they can help illuminate complex interactions that would be difficult to rigorously

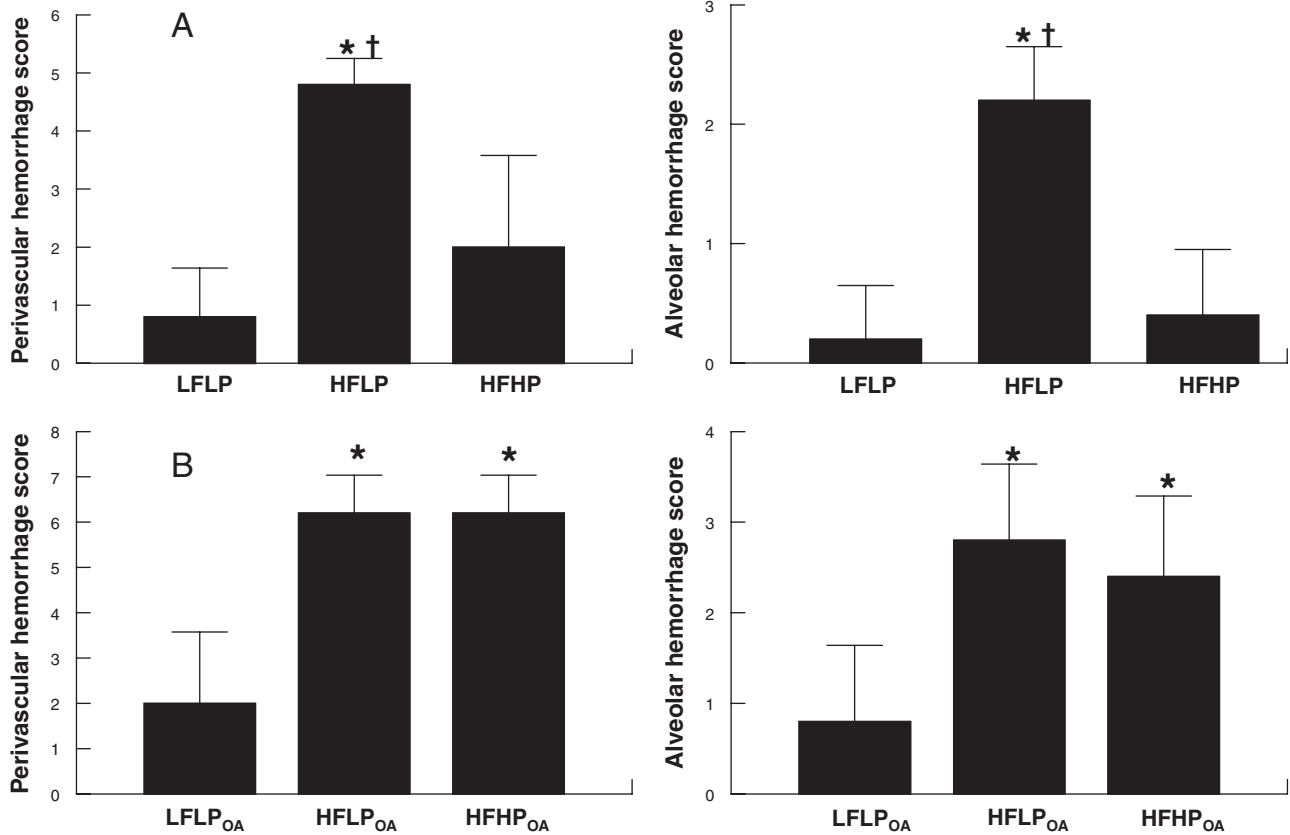


Fig. 2. (A) Histologic scores of lung injury for alveolar hemorrhage and perivascular hemorrhage (single hit model). LFLP, low flow/low PEEP group, HFLP, high flow/low PEEP group. HFHP, high flow/high PEEP group. Mean \pm SD values. * $p < 0.05$ versus low flow/low PEEP group. † $p < 0.05$ versus high flow/high PEEP group. (B) Histologic scores of lung injury for alveolar hemorrhage and perivascular hemorrhage (double hit model). LFLP_{OA}, low flow/low PEEP with oleic acid group, HFLP_{OA}, high flow/low PEEP with oleic acid group. HFHP_{OA}, high flow/high PEEP with oleic acid group. Mean \pm SD values. * $p < 0.05$ versus low flow/low PEEP group.

investigate using intact animals and impossible to study in patients.

Similarly, we applied high pressures and flows for a short period in a model largely devoid of extrapulmonary inflammatory cells. Such a model allows precise delineation of interactions between vascular parameters and ventilatory inputs: both sets of contributors can be well controlled, confounding due to systemic inflammatory responses is less likely, and the “onset of injury” and its subsequent evolution can be precisely timed. It is worth noting that the interventions of interest in this study are each—albeit to a greater or lesser extent—amenable to direct modulation in intact animals or in the clinical setting.

Effects of PEEP During High Vascular Flow in Lungs Not Injured With Oleic Acid

We previously demonstrated that interactions between ventilation and perfusion, rather than the presence of either elevated vascular or airway pressure alone, modulate the severity of lung injury during mechanical ventilation.¹⁹ Moreover, we found that the intensity of vascular flow is a strong modulator of lung injury that is independent of the

absolute level of pulmonary capillary pressure.⁸ The results of the current study suggest that the application of a moderate level of PEEP can reduce the deleterious effects of high vascular flow. Several mechanisms, none of which are mutually exclusive, may underlie our findings. As the lung inflates, perivascular fluid pressures become more negative.²¹ The smaller “swings” in alveolar pressure resulting from the lower gradient between end-inspiratory and end-expiratory alveolar pressures in the high PEEP group could have translated into less marked swings in interstitial pressure, moderating the transmural stress on extraalveolar structures. If 5 cm H₂O PEEP were insufficient to prevent local alveolar collapse, the application of a higher level of PEEP might have prevented cyclic alveolar collapse and reexpansion, thereby decreasing VILI.^{22,23}

If the assumption is made that the maximal transmural pressure gradient to which the alveolar capillaries are exposed is less than or equal to the maximum difference between alveolar space pressure and pulmonary arterial pressure, the application of 15 cm H₂O PEEP would have decreased the transmural pressure gradient to which alveolar capillaries were exposed, which is a determinant of capillary

stress failure.⁷ The maximum transmural pressures in our study were: LFLP: Peak PAP (20 mm Hg) – PEEP (~3.5 mm Hg) = 17.5 mm Hg; HFLP: Peak PAP (35 mm Hg) – PEEP (~3.5 mm Hg) = 31.5 mm Hg; HFHP: Peak PAP (35 mm Hg) – PEEP (~11.5 mm Hg) = 23.5. Finally, PEEP might have redistributed vascular flow to basal (dependent) lung regions.²⁴ This would maintain a more even distribution of perfusion during the ventilatory period, potentially protecting the nondependent lung regions from “overperfusion” exposure and injury.

Effects of PEEP During High Vascular Flow in Preconditioned Lungs

Whatever the protective mechanism(s) of PEEP in this model of VILI, it is eliminated by the addition of a preconditioning insult, OA. OA was selected because it can produce a lung injury similar to ARDS,²⁵ with increased pulmonary vascular permeability and damage to endothelial and epithelial cells.²⁶ Alveolar and postalveolar vessels appear to be the sites of injury.²⁷ These changes predispose the lung microvasculature to further injury because of mechanical stresses imposed by high transmural pressure,²⁸ even though PEEP serves to diminish transmural pressure. The synergistically deleterious effects of sequentially applied pulmonary insults has been demonstrated in many experiments and combinations of insults.^{28–34} PEEP to protect the lung will be less effective in reducing filtration in combined injuries that cause diffuse capillary damage and increase the severity of microvascular permeability lesion.³⁵ The filtration coefficient may be a way to characterize barrier properties independent of flow.¹⁷ Because the degree of lung injury was very high, both by edema formation and alveolar and perivascular hemorrhage, overt vascular failure occurred, thus precluding reliable measurements of K_f . In fact, the decrease in V_t and worsening lung compliance was greatest in HFHP_{OA}, suggesting loss of alveolar aeration because of high edema and hemorrhage formation. The striking reduction of V_t and very rapid weight gain from the onset of the OA might suggest a recirculation effect of OA in the lung structures.²⁵ Finally, another issue is the very high transalveolar pressures that were applied to these fragile, isolated, preconditioned lungs. Perhaps, using different range of pressures and flows would have led to a different conclusion and permitted a longer experiment.

Clinical Implications

Our results in the single-hit model reaffirm findings dating from the 1970s: PEEP can protect against lung injury in mechanical models of VILI.¹⁰ More importantly, we demonstrate that in an extremely well characterized and highly controlled model of lung injury, the addition of a second insult renders an intervention that is “usually” protective completely ineffective. In addition, we demonstrate that vascular flow, a variable that is not commonly controlled, interacts with the ventilatory pattern and the presence or absence

of concurrent additional injurious stimuli to modulate the severity of lung injury, extending previous data.⁸ PEEP applied in the context of prior lung injury—even if the latter insult is occult or not fully developed—might be “too late” to exert a protective effect against VILI.

These data highlight the interactive nature of the processes culminating in VILI and hint at potential difficulties in designing appropriate trials of “lung protective” ventilatory strategies. There is adequate experimental data to hypothesize that multicenter clinical trials failing to demonstrate “benefit” might suffer from a failure to measure (and consequent inadequate matching of) previously ignored cofactors in the modulation of lung injury. Such factors could include global and/or regional pulmonary hemodynamics; the presence, type, and timing of secondary lung insults; and interactions between regional heterogeneity of pulmonary perfusion and regionally heterogeneous peak airspace strains. Mechanical ventilation is clearly a complex dynamic and biological process with great capacity for harm. If validated in a whole animal model, the implications for management in the clinical setting are clear and strong.

CONCLUSION

In this model of VILI because of high airspace pressures in the setting of high vascular flows, a moderate level of PEEP attenuated gross vascular failure, edema formation, and lung hemorrhage. These protective effects were lost when the lungs were concurrently injured with oleic acid.

ACKNOWLEDGMENTS

We gratefully acknowledge the technical assistance of Nieves Gómez funded by Programa de Apoyo a la Investigación ISCIII (CA 05/0138). CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES) is an initiative of ISCIII.

REFERENCES

1. Ricard JD, Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury. *Curr Opin Crit Care*. 2002;8:12–20.
2. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:294–323.
3. Marini JJ, Hotchkiss JR, Broccard AF. Bench-to-bedside review: microvascular and airspace linkage in ventilator-induced lung injury. *Crit Care*. 2003;7:435–444.
4. Tsukimoto K, Mathieu-Costello O, Prediletto R, Elliott AR, West JB. Ultrastructural appearances of pulmonary capillaries at high transmural pressures. *J Appl Physiol*. 1991;71:573–582.
5. Fu Z, Costello ML, Tsukimoto K, et al. High lung volume increases stress failure in pulmonary capillaries. *J Appl Physiol*. 1992;73:123–133.
6. West JB. Invited review: pulmonary capillary stress failure. *J Appl Physiol*. 2000;89:2483–2489.
7. Bachofen H, Schurch S, Weibel ER. Experimental hydrostatic pulmonary edema in rabbit lungs. Barrier lesions. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:997–1004.
8. López-Aguilar J, Piacentini E, Villagrà A, et al. Contributions of vascular flow and pulmonary capillary pressure to ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med*. 2006;34:1106–1112.
9. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high

- tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1988;137:1159–1164.
10. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1974;110:556–565.
 11. 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. *Crit Care Med.* 2003;31:1993–1998.
 12. Simonson DA, Adams AB, Wright LA, Dries DJ, Hotchkiss JR, Marini JJ. Effects of ventilatory pattern on experimental lung injury caused by high airway pressure. *Crit Care Med.* 2004;32:781–786.
 13. Saenz-Valiente A, Piacentini E, Villagra A, et al. Papel de la microcirculación en el desarrollo de la lesión pulmonar aguda inducida por la ventilación mecánica. *Medicina Intensiva.* 2005; 29:226–235.
 14. Demling R. The clinical relevance of defining the mechanism for altered gut permeability in a “two-hit” model of injury and infection. *Crit Care Med.* 2004;32:2356–2357.
 15. Broccard AF, Hotchkiss JR, Kuwayama N, et al. Consequences of vascular flow on lung injury induced by mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1935–1942.
 16. Townsley MI, Korhuis RJ, Rippe B, Parker JC, Taylor AE. Validation of double vascular occlusion method for Pc, I in lung and skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 1986;61:127–132.
 17. Hotchkiss JR, Blanch L, Murias G, et al. Effects of decreased respiratory frequency on ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:463–468.
 18. Broccard AF, Hotchkiss JR, Suzuki S, Olson D, Marini JJ. Effects of mean airway pressure and tidal excursion on lung injury induced by mechanical ventilation in an isolated perfused rabbit lung model. *Crit Care Med.* 1999;27:1533–1541.
 19. Hotchkiss JR Jr, Blanch L, Naveira A, et al. Relative roles of vascular and airspace pressures in ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med.* 2001;29:1593–1599.
 20. Saito O, Lamm WJ, Hildebrandt J, Albert RK. Pulsatile and nonpulsatile pressure-flow relationships in zone 3 excised rabbit lungs. *J Appl Physiol.* 1994;76:370–379.
 21. Lai-Fook SJ. Perivascular interstitial fluid pressure measured by micropipettes in isolated dog lung. *J Appl Physiol.* 1982;52:9–15.
 22. Albaiceta G, Taboada F, Parra D, et al. Tomographic study of the inflection points of the pressure–volume curve in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:1066–1072.
 23. Dreyfuss D, Saumon G. Role of tidal volume, FRC, and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 148:1194–1203.
 24. Walther SM, Johansson MJ, Flatebo T, Nicolaysen A, Nicolaysen G. Marked differences between prone and supine sheep in effect of PEEP on perfusion distribution in zone II lung. *J Appl Physiol.* 2005;99:909–914.
 25. Schuster DP. ARDS: Clinical lessons from the oleic acid model of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149: 245–260.
 26. Zhou Z, Kozlowski J, Schuster DP. Physiologic, biochemical, and imaging characterization of acute lung injury in mice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:344–351.
 27. Lamm WJ, Luchtel D, Albert RK. Sites of leakage in three models of acute lung injury. *J Appl Physiol.* 1988;64:1079–1083.
 28. Townsley M, Lim E, Sahawneh T, Song W. Interaction of chemical and high vascular pressure injury in isolated canine lung. *J Appl Physiol.* 1990;69:1657–1664.
 29. Hernandez L, Coker P, May S, Thompson A, Parker JC. Mechanical ventilation increases microvascular permeability in oleic-injured lungs. *J Appl Physiol.* 1990;69:2057–2061.
 30. Frank J, Gutierrez J, Jones K, Allen L, Dobbs L, Matthay M. Low tidal volume reduces epithelial and endothelial injury in acid-injured rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165:242–249.
 31. Gust R, Kozlowski J, Stephenson A, Schuster D. Synergistic hemodynamic effects of low-dose endotoxin and acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1919–1926.
 32. Quintel M, Pelosi P, Caironi P, et al. An increase of abdominal pressure increases pulmonary edema in oleic acid-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:534–541.
 33. Zabner J, Angeli L, Martinez R, Sanchez de Leon R. The effects of graded administration of positive end expiratory pressure on the fluid filtration rate in isolated rabbit lungs, using normal lungs, hydrostatic oedema lungs and oleic acid induced oedema. *Intensive Care Med.* 1990;16:89–94.
 34. Lopez-Aguilar J, Villagra A, Bernabe F, et al. Massive brain injury enhances lung damage in an isolated lung model of ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med.* 2005;33:1077–1083.
 35. Shibamoto T, Taylor AE, Parker JC. PO₂ modulation on paraquat-induced microvascular injury in isolated dog lungs. *J Appl Physiol.* 1990;68:2119–2127.

Enrique Piacentini
Marc Wysocki
Lluís Blanch

Erratum to: A new automated method versus continuous positive airway pressure method for measuring pressure–volume curves in patients with acute lung injury

Published online: 2 September 2010
© Copyright jointly held by Springer and ESICM 2010

The online version of the original article can be found under
doi:10.1007/s00134-008-1322-2.

E. Piacentini
Doctorando UAB, Intensive Care Unit,
Hospital Mútua de Terrassa, Terrassa, Spain

M. Wysocki
Medical Research, Hamilton Medical AG,
Bonaduz, Switzerland

L. Blanch (✉)
CIBER Enfermedades Respiratorias, Critical Care Center,
Hospital de Sabadell, Corporació Parc Taulí,
Institut Universitari Fundació Parc Taulí,
Universitat Autònoma de Barcelona,
Parc Taulí s/n, 08208 Sabadell, Spain
e-mail: lblanch@tauli.cat
Tel.: +34-93-7458323
Fax: +34-93-7233863

**Erratum to: Intensive Care Med (2009) 35:565–570
DOI 10.1007/s00134-008-1322-2**

At the time of publication the author E. Piacentini was a PhD student of the Universitat Autònoma de Barcelona, and this should have been reflected in his affiliation. The correct affiliation is as follows:

E. Piacentini
Doctorando UAB,
Intensive Care Unit,
Hospital Mútua de Terrassa,
Terrassa, Spain

Enrique Piacentini
Marc Wysocki
Lluís Blanch

A new automated method versus continuous positive airway pressure method for measuring pressure–volume curves in patients with acute lung injury

Received: 21 January 2008
Accepted: 20 September 2008
Published online: 14 October 2008
© Springer-Verlag 2008

Electronic supplementary material

The online version of this article (doi:[10.1007/s00134-008-1322-2](https://doi.org/10.1007/s00134-008-1322-2)) contains supplementary material, which is available to authorized users.

E. Piacentini
Intensive Care Unit,
Hospital Mútua de Terrassa,
Terrassa, Spain

M. Wysocki
Medical Research, Hamilton Medical AG,
Bonaduz, Switzerland

L. Blanch (✉)
CIBER Enfermedades Respiratorias,
Critical Care Center, Hospital de Sabadell,
Corporació Parc Taulí,
Institut Universitari Fundació Parc Taulí,
Universitat Autònoma de Barcelona,
Parc Taulí s/n, 08208 Sabadell, Spain
e-mail: lblanch@tauli.cat
Tel.: +34-93-7458323
Fax: +34-93-7233863

Abstract Objective: To compare pressure–volume (P – V) curves obtained with the Galileo ventilator with those obtained with the CPAP method in patients with acute lung injury (ALI) or acute respiratory distress syndrome (ARDS).

Design: Prospective, observational study. **Setting:** General critical care center. **Patients and participants:** Patients with ALI/ARDS and receiving mechanical ventilation. **Interventions:** Pressure–volume curves were obtained in random order with the CPAP technique and with the software PV Tool-2 (Galileo ventilator). **Measurements and results:** In ten consecutive patients, airway pressure was measured by a pressure transducer and changes in lung volume were measured by respiratory inductive plethysmography. P – V curves were fitted to a sigmoidal equation with a mean R^2 of 0.994 ± 0.003 . Intraclass correlation coefficients were all >0.75 ($P < 0.001$ at all pressure levels). Lower (LIP) and upper inflection (UIP), and deflation maximum curvature (PMC) points calculated from

the fitted variables showed a good correlation between methods with intraclass correlation coefficients of 0.98 (0.92, 0.99), 0.92 (0.69, 0.98), and 0.97 (0.86, 0.98), respectively ($P < 0.001$ in all cases). Bias and limits of agreement for LIP (0.51 ± 0.95 cmH₂O; -1.36 to 2.38 cmH₂O), UIP (0.53 ± 1.52 cmH₂O; -2.44 to 3.50 cmH₂O), and PMC (-0.62 ± 0.89 cmH₂O; -2.35 to 1.12 cmH₂O) obtained with the two methods in the same patient were clinically acceptable. No adverse effects were observed.

Conclusion: The PV Tool-2 built into the Galileo ventilator is equivalent to the CPAP method for tracing static P – V curves of the respiratory system in critically ill patients receiving mechanical ventilation.

Keywords Acute lung injury · Acute respiratory distress syndrome · Static pressure–volume curves of the respiratory system · Continuous airway positive pressure · Mathematical fitting of respiratory data

Introduction

Pressure–volume (P – V) curves analyze static mechanical properties of the respiratory system by relating airway pressure in no-flow conditions with lung volume at the same pressure [1]. Selecting a positive end-expiratory

pressure (PEEP) above the lower inflection point (LIP) improves survival in patients with acute lung injury (ALI) or acute respiratory distress syndrome (ARDS) [2, 3] and lessens the inflammatory response in ARDS patients [4]. Similarly, airway plateau pressure is a determinant of lung injury in ARDS patients [5]. Therefore, the second

point of maximum curvature, the upper inflection point, (UIP) should be the maximum plateau pressure [6]. Moreover, the point of maximum curvature (PMC) on the deflation limb of the curve could be used to adjust PEEP to avoid repeated end-expiratory alveolar collapse [7–9].

We proposed the continuous positive airway pressure (CPAP) method to trace inspiratory and expiratory P - V curves. This method is simple, does not require ventilator disconnection, and concurred well with the super-syringe method [10]. The manufacturer Hamilton developed the PV Tool-2 built into the Galileo ventilator (Hamilton Medical) to trace static P - V curves of the entire respiratory system. The Galileo ventilator's built-in PV Tool-2 simplifies P - V curve tracing and enables physicians without specific training to elaborate P - V curves; thus, it is important to know the accuracy of this method before incorporating it into clinical practice. We hypothesized that P - V curves traced with the PV Tool-2 method at slow pressure/time ramp (3 cmH₂O/s) would be equivalent to P - V curves traced with the static CPAP method in mechanically ventilated patients with ALI/ARDS. Preliminary results of this study have been reported in abstract form [11].

Materials and methods

Patients

Informed, written, next-of-kin consent was obtained for all patients. We enrolled ten consecutive, intubated, mechanically ventilated (Servo Ventilator 900 C, Siemens) patients who met the American-European Consensus Conference criteria for ALI/ARDS [12]. Exclusion criteria were age under 18 years, pregnancy, intracranial hypertension, hemodynamic instability, chest wall abnormalities, or air leaks. Patients were deeply sedated with midazolam and morphine and relaxed with vecuronium bromide if needed [13]. ECG, invasive blood pressure, and pulse oximetry were continuously monitored (Hewlett Packard M1166A). Airway pressure was measured by pressure transducer (MP45, Valydine). End-expiratory lung volume was measured by respiratory inductive plethysmography (RIP) (NIMS) with a thoracic strip. RIP was calibrated by performing a linear procedure that included a first point at functional residual capacity and a second point at the end of inspiration. Once calibrated, RIP measurements were checked by comparing the volume values obtained by RIP and flow integration during tidal ventilation (mean tidal volume, 419 ± 132 mL vs. 444 ± 147 mL measured using RIP and the pneumotachograph, respectively, $R^2 = 0.96$). PEEP was not applied during calibration. A data acquisition system (Windaq 200, Data Q) connected to each monitor allowed analog-to-digital conversion and storage of pressure and RIP signals sampled at 100 Hz. After 10 min baseline ventilation and stabilization, P - V curves were traced in random order with

the CPAP technique and with the PV Tool-2, separated by a 10-min period to restore baseline conditions.

P - V curves with CPAP technique

After volume history standardization (three 10 ml/kg breaths), the Servo Ventilator 900 C was switched to CPAP mode, a complete exhalation, until expiratory flow reached zero (6–10 s) was performed, and the expiratory volume measured with RIP was recorded. Airway pressure was raised from 0 to 35 cmH₂O in 5 cmH₂O steps. Then, CPAP was decreased from 35 to 0 cmH₂O. At each step, airway pressure and volume were recorded. To ensure static conditions, each change in airway pressure was effected only when flow reached zero.

P - V curves with the PV Tool-2 built into the Galileo ventilator

This method is based on a linear, pressure-controlled ramp, adjustable for ramp speed and maximum pressure. After volume history standardization, we used a pressure ramp of 3 cmH₂O/s and a maximum pressure of 35 cmH₂O. Flow was measured using the ventilator's proximal pneumotachograph (PN279331, Hamilton Medical) inserted between the endotracheal tube and the Y-piece. Volume was obtained from integration of flow. Pressure, flow, and volume data were recorded in a personal computer. At the start of the maneuver, the ventilator performs a prolonged exhalation that lasts for five expiratory time constants to achieve functional residual capacity. In order to study the influence of resistive pressures in the shape of the P - V curve, after elaborating the P - V curve with the pressure ramp of 3 cmH₂O/s, a new P - V curve was traced with pressure ramp of 5 cmH₂O/s in patients 2, 3, 5, 9, and 10 (Table 1).

P - V curves analysis

P - V curves were constructed by plotting airway pressure against RIP volume in the CPAP technique and airway pressure against ventilator-measured volume in the PV Tool-2 technique. As pressure and volume steps differed between methods, pressure-volume data pairs were fitted to a sigmoidal model modified from the equation proposed by Venegas et al. [14], and volumes corresponding to airway pressure of 0–35 cmH₂O in 5 cmH₂O steps were interpolated. The equation is $\text{Vol} = b / \{1 + \text{EXP}[-(\text{Paw} - c)/d]\}$, where Vol is volume, Paw airway pressure, b the upper asymptote of the curve, c the pressure where curvature changes sign, and d the pressure range where most volume change occurs. This model allows objective, reproducible calculation of the inflection points as follows. On the inspiratory limb, LIP was equal

Table 1 Demographics characteristics

Subject number	Sex	Age (years)	Cause of ALI/ARDS	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	PEEP (cmH ₂ O)	Cr _s (ml/cmH ₂ O)
1	M	68	Severe sepsis	230	6	36
2	M	79	Pneumonia	143	12	56
3	M	82	Pneumonia	229	8	30
4	M	69	Pneumonia	257	7	38
5	F	66	Septic shock	142	12	42
6	M	72	Brain trauma	270	7	27
7	F	69	Aspirative pneumonia	283	8	31
8	M	69	Peritonitis	125	16	33
9	M	79	Aspirative pneumonia	274	6	42
10	F	76	Severe sepsis	170	12	30

Cr_s compliance of the respiratory system [Cr_s = tidal volume/(airway plateau pressure – total PEEP)]

to $c - 1.317d$ and the upper inflection point was equal to $c + 1.317d$. On the deflation limb, PMC was calculated as $c + 1.317d$. These points corresponded to the airway pressure where the P - V curve has its maximal upward or downward curvature. Following the same equation makes it possible to calculate the maximal inspiratory and expiratory compliance as: $b/4d$.

Statistical analysis

The model was fitted using nonlinear regression (least squares method). The two methods of measurement were correlated by calculating the bias and limits of agreement (bias \pm 1.96 SD) as proposed by Bland and Altman [15]. The intraclass correlation coefficient (ICC) for absolute agreement was calculated for each pressure level. An ICC >0.75 was considered very good agreement [16]. Data are expressed as mean \pm SD or median and interquartile range (IQR), except values from the Bland–Altman analysis, which are expressed as mean (95% confidence interval) and limits of agreement. We considered $P < 0.05$ significant. We used SPSS 12.0 (SPSS) for all tests.

Results

Table 1 summarizes patients' characteristics. No deleterious hemodynamic or respiratory effects were identified in any patient. Obtaining the total (inspiratory and expiratory loops) P - V curve took 55 ± 6 s with CPAP technique, 34 ± 3 s with the PV Tool-2 pressure ramp of 3 cmH₂O/s and 17 ± 3 s with the PV Tool-2 pressure ramp of 5 cmH₂O/s ($P < 0.01$ for each comparison).

End-expiratory lung volume

End-expiratory lung volume measured before P - V curve tracing with each method in each patient was recorded. No significant differences were found (Table 2).

Mathematical fitting of P - V curves

All P - V curves were fitted to the mathematical model with a mean R^2 of 0.994 ± 0.003 . Correlation between curves obtained with the two methods was excellent, and the two curves were almost identical (Fig. 1a). All ICCs were >0.75 ($P < 0.001$) at all pressure levels (Fig. 1a). However, curves obtained with PV tool-2 pressure ramp of 5 cmH₂O/s were different compared with those obtained with pressure ramp of 3 cmH₂O/s and the ICCs were <0.75 (Fig. 1b).

Correlations for inflection points and compliance

LIP, UIP, PMC, and inspiratory and expiratory compliance calculated from the fitted variables showed good correlation between methods, with ICCs of 0.98 (0.92, 0.99); 0.92 (0.69, 0.98); 0.97 (0.86, 0.98); 0.99 (0.97, 0.99), and 0.95 (0.83, 0.98), respectively, ($P < 0.001$) (Table 3). Bias for LIP measurements was 0.51 ± 0.95 cmH₂O and limits of agreement were -1.36 and 2.38 cmH₂O. For UIP measurements, bias was 0.53 ± 1.52 cmH₂O and limits

Table 2 Values of end-expiratory lung volume measured before P - V curve tracing with each method in each patient

Patient	preCPAP (mL)	pre PV Tool-2 (mL)
1	369	389
2	599	645
3	254	241
4	312	380
5	317	300
6	287	330
7	587	606
8	582	657
9	435	422
10	450	473
Median	402	405
IQ 25%	313	342
IQ 75%	549	573

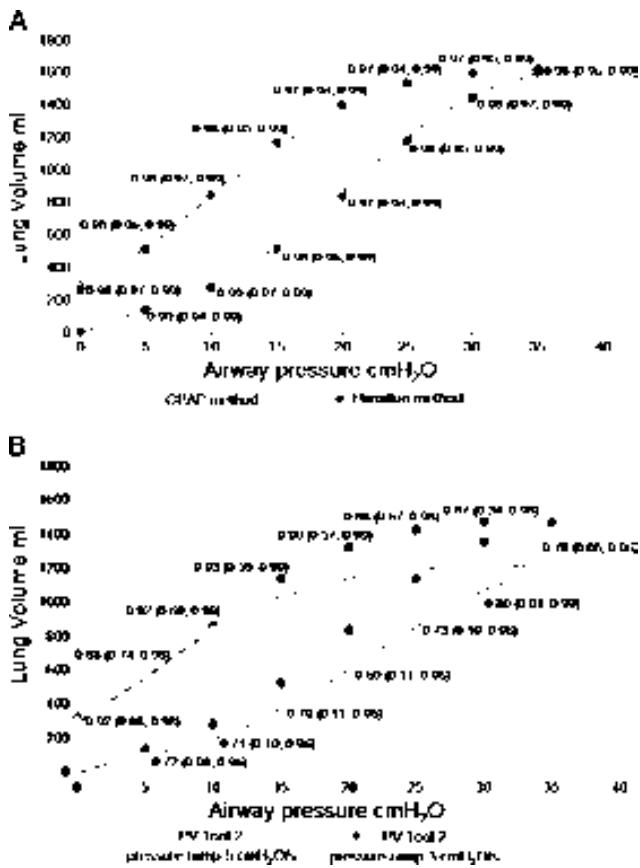


Fig. 1 a Pressure–volume curves obtained with the two methods (CPAP method and Hamilton method at 3 cmH₂O/s of pressure/time ramp) in ten patients. Intraclass correlation coefficients (average and 95% CI) for each point are presented. b Pressure–volume curves obtained with the PV Tool-2 method, with two different pressure/time ramps: 3 and 5 cmH₂O/s in five patients (patients 2, 3, 5, 9, and 10). Intraclass correlation coefficients (average and 95% CI) for each point are presented

Table 3 Values of lower inflection point (LIP), upper inflection point (UIP), point of maximum curvature (PMC), and inspiratory and expiratory compliance obtained with each P–V curve method

	Hamilton method (PV Tool-2)	CPAP method
LIP (cmH ₂ O)	12.85 ± 3.69	12.34 ± 3.80
UIP (cmH ₂ O)	27.81 ± 3.12	27.28 ± 2.46
PMC (cmH ₂ O)	17.09 ± 3.35	17.70 ± 3.17
Inspiratory compliance (mL/cmH ₂ O)	74.52 ± 39.46	74.70 ± 40.89
Expiratory compliance (mL/cmH ₂ O)	75.44 ± 43.70	70.39 ± 37.97

of agreement were -2.44 and 3.50 cmH₂O. For PMC measurements, bias was -0.62 ± 0.89 cmH₂O and limits of agreement were -2.35 and 1.12 cmH₂O. Bland–Altman

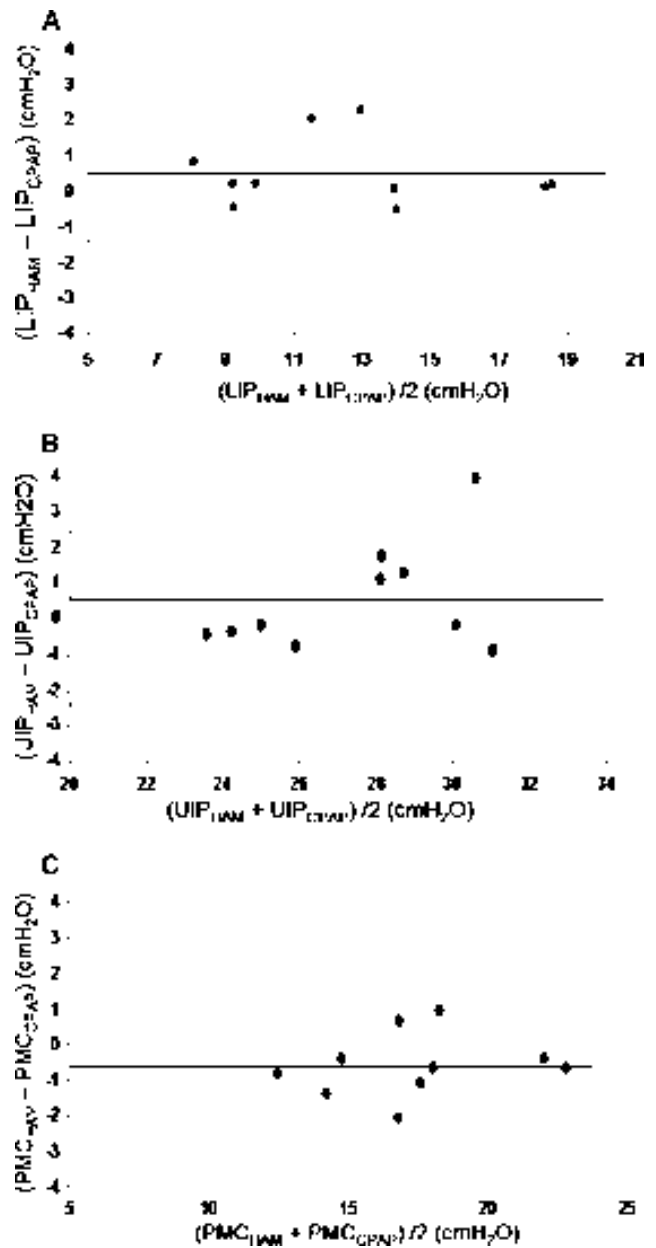


Fig. 2 Concordance analysis plots showing bias (*thick line*) and limits of agreement (*dashed lines*) between the two methods. a Plot for LIP (lower inflection point), b plot for UIP (upper inflection point), and c plot for PMC (point of maximum curvature); CPAP continuous positive airway pressure, HAM Hamilton

plots for LIP, UIP, and PMC values are represented in Fig. 2a,b, and c, respectively.

Discussion

P–V curves traced with the PV Tool-2 seem equivalent to those obtained with the CPAP technique. However, the PV

Tool-2 method is faster and requires no additional equipment. The super-syringe method (generally considered the gold standard) requires the patient to be disconnected from the ventilator, involving possible adverse effects, and the entire maneuver (inspiratory and expiratory limbs) is time consuming (in some studies longer than 100 s [17], twice as long as the CPAP method). Furthermore, this technique requires additional equipment. Techniques to avoid these drawbacks (multiple occlusions and quasi-static low-flow inflation) usually do not allow tracing of the deflation limb. Moreover, the multiple occlusion technique takes several minutes and PEEP must be set at 0 cmH₂O, so it is cumbersome in clinical practice and can be transiently detrimental [18–21]. The low-flow inflation technique requires considering the resistive pressure component when flow is >9 L/min [1, 19, 20]. Two solutions to obviate the resistive component in quasi-static methods are: subtracting the resistive pressure in tubing and airways from the total pressure [22, 23], and reducing the constant flow [20]. The first requires complex computerized systems [22], and limiting inspiratory airflow to <9 L/min does not allow high tidal volumes in conventional ventilators, making it very difficult to explore the upper part of the *P*–*V* curve [20]. In the PV Tool-2 method, flow is non-constant in order to achieve a designed pressure/time ramp. Airflow changes during the maneuver in function of the patient’s respiratory mechanics. In our study, we calculated the average flow for each curve between 1.5 and 7.7 L/m, all of which were <9 L/min. With this extremely low flow, the resistive pressures can be ignored [1, 20]. To illustrate this point, we performed PV curves using the PV Tool-2 method with two different pressure/time ramps: 3 and 5 cmH₂O/s with the latter ramp average flows in our patients were higher (2.4–18 L/m) and we found a clear shift to the right in the faster curve (Fig. 1b and Figs. 1e–5e in electronic supplementary material).

Critique of the methods

The *P*–*V* curve obtained with the CPAP technique is time consuming and needs a well-trained clinician because changes in CPAP are difficult (operator-or machine-limited) in some ventilators. Moreover, some conventional ventilators need RIP to measure volume [10], and RIP has limitations to accuracy [24] and requires further analysis for interpretation. Furthermore, the use of a single thoracic band requires muscle paralysis [25].

In contrast, the PV Tool-2 requires no special learning. The complete *P*–*V* curve can be traced in less than 35 s without ventilator disconnection and results are immediate. Inflation and deflation limbs can be obtained, and minimal PEEP can be used to avoid lung derecruitment. *P*–*V* curve repeatability with both methods was not assessed because alveolar recruitment and derecruitment phenomena inherent to each *P*–*V* curve maneuver would make data difficult to interpret.

Finally, a limitation of the Galileo ventilator’s built-in PV Tool-2 is that the inflection points must be determined by eye fitting or by exporting the data. This makes a “well-trained physician” necessary, just like in the CPAP method.

Conclusions

The PV Tool-2 built into the Galileo ventilator is a valid alternative for bedside total respiratory system *P*–*V* curve tracing. Moreover, drawbacks inherent in other techniques are avoided. The technique is simple and needs no additional equipment or specialized learning.

Acknowledgments This work was supported in part by an Educational grant from Hamilton. CIBER of respiratory diseases is an initiative of ISCIII.

References

1. Lu Q, Rouby JJ (2000) Measurement of pressure volume curves in patients on mechanical ventilation: methods and significance. *Crit Care* 4:91–100
2. Amato MBP, 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 (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 38:347–354
3. Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, Aguirre-Jaime A (2006) A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 34:1311–1318
4. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, Bruno F, Slutsky AS (1999) Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 282:54–61
5. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, Cornò E, Menaldo E, Davini O, Gandini G, Herrmann P, Mascia L, Quintel M, Slutsky AS, Gattinoni L, Ranieri VM (2007) Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 175:160–166
6. Roupie E, Dambrosio M, Sevillo G, Mentec H, el Atrous S, Beydon L, Brun-Buisson C, Lemaire F, Brochard L (1995) Titration of tidal volume and induced hypercapnia in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 152:121–128

7. Albaiceta GM, Luyando LH, Parra D, Menendez R, Calvo J, Pedreira PR, Taboada F (2005) Inspiratory vs expiratory pressure–volume curves to set end-expiratory pressure in acute lung injury. *Intensive Care Med* 31:1370–1378
8. DiRocco JD, Carney DE, Nieman GF (2007) Correlation between alveolar recruitment/derecruitment and inflection points on the pressure–volume curve. *Intensive Care Med* 33:1204–1211
9. Bayle F, Guerin C, Debord S, Badet M, Lemasson S, Poupelin JC, Richard JC (2006) Assessment of airway closure from deflation lung volume–pressure curve: sigmoidal equation revisited. *Intensive Care Med* 32:894–898
10. Albaiceta GM, Piacentini E, Villagra A, Lopez-Aguilar J, Taboada F, Blanch L (2003) Application of continuous positive airway pressure to trace static pressure–volume curves of the respiratory system. *Crit Care Med* 31:2514–2519
11. Piacentini E, Wysocki M, Ll Blanch (2007) Validation of a new commercially available method to measure static-pressure volume curves at the bedside. *Intensive Care Med* 33(S2):207
12. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Le Call JR, Morris A, Spragg R, The Consensus Committee (1994) The American–European consensus conference on ARDS. Definition, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149:818–824
13. Decailliot F, Demoule A, Maggiore SM, Jonson B, Duvaldestin P, Brochard L (2006) Pressure–volume curves with and without muscle paralysis in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 32:1322–1328
14. Venegas JG, Harris RS, Simon BA (1998) A comprehensive equation the pulmonary pressure volume curve. *J Appl Physiol* 84:389–395
15. Bland JM, Altman DG (1986) Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 8476:307–310
16. Bartko JJ (1966) The intraclass correlation coefficient as a measure of reliability. *Psychol Rep* 19:3–11
17. Chiumello D, Carlesso E, Aliverti A, Dellaca RL, Pedotti A, Pelosi P, Gattinoni L (2007) Effects of volume shift on the pressure–volume curve of the respiratory system in ALI/ARDS patients. *Minerva Anestesiol* 73:109–118
18. Fernandez R, Blanch L, Artigas A (1993) Inflation static pressure–volume curves of the total respiratory system determined without any instrumentation other than the mechanical ventilator. *Intensive Care Med* 19:33–38
19. Servillo G, Svantesson C, Beydon L, Roupie E, Brochard L, Lemaire F, Jonson B (1997) Pressure–volume curves in acute respiratory failure. Automated low flow inflation versus occlusion. *Am J Respir Crit Care Med* 155:1629–1636
20. Lu Q, Vieira S, Richecoeur J, Puybasset L, Kalfon P, Coriat P, Rouby JJ (1999) A simple automated method for measuring pressure volume curve during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 159:275–282
21. Ranieri VM, Giuliani R, Flore T, Dambrosio M, Milic-Emili J (1994) Volume–pressure curve of the respiratory system predicts effects of PEEP in ARDS: ‘occlusion’ versus ‘constant flow’ technique. *Am J Respir Crit Care Med* 149:19–27
22. Jonson B, Richard JC, Straus C, Mancebo J, Lemaire F, Brochard L (1999) Pressure–volume curves and compliance in acute lung injury: evidence of recruitment above the lower inflection point. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1172–1178
23. Blanch L, Lopez-Aguilar J, Villagra A (2007) Bedside evaluation of pressure–volume curves in patients with acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 13:332–337
24. Markhorst DG, Van Gestel JP, Van Genderingen HR, Haitsma JJ, Lachmann B, Van Vught AJ (2006) Respiratory inductive plethysmography accuracy at varying PEEP levels and degrees of acute lung injury. *J Med Eng Technol* 30:166–175
25. Dall’ava-Santucci J, Armaganidis A, Brunet F, Dhainaut JF, Chelucci G, Monsallier J, Lockhart A (1988) Causes of error of respiratory pressure–volume curves in paralyzed subjects. *J Appl Physiol* 64:42–49