

RECIBIDO:  
28 febrero 2020  
APROBADO:  
19 noviembre 2020

# El contenido arterial de oxígeno está asociado con el volumen de PEEP en pacientes sin patología pulmonar

*Arterial oxygen content is associated with PEEP volume in patients without pulmonary disease*

**Adrián Gallardo**<sup>1</sup>

1. Sanatorio Clínica Modelo de Morón. Buenos Aires. Argentina

AUTOR RESPONSABLE:

Adrián Gallardo. [adriankgallardo@gmail.com](mailto:adriankgallardo@gmail.com)

Abreviaturas: AVM: asistencia ventilatoria mecánica. CaO<sub>2</sub>: contenido arterial de oxígeno. CRF: capacidad residual funcional. CRFt: capacidad residual funcional teórica. Hb: hemoglobina. PEEP: presión positiva al final de la espiración. PEEPVol: volumen de PEEP. PCO<sub>2</sub>: presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial. PO<sub>2</sub>: presión parcial de oxígeno en sangre arterial

## Resumen

**Introducción:** en los pacientes con asistencia ventilatoria mecánica (AVM) el agregado de PEEP determina un volumen de gas (PEEPVol) variable que contribuye a mejorar el intercambio gaseoso, reducir el shunt intrapulmonar y mejorar la capacidad residual funcional, la cual se encuentra reducida por factores como la sedoanalgesia, relajación y el decúbito supino. Conseguir un adecuado volumen pulmonar de fin de espiración podría mejorar el contenido arterial de oxígeno y la sobrevida.

**Objetivo:** mensurar la relación del volumen de presión positiva al final de la espiración con el contenido arterial de oxígeno y la capacidad residual funcional teórica.

**Materiales y métodos:** estudio prospectivo, descriptivo y correlacional que incluyó pacientes mayores de 18 años, con AVM  $\leq$  48 h y sin patología pulmonar, desde 1/11/14 al 1/11/16. Variables estudiadas: edad, sexo, talla, peso predicho (PBW), volumen tidal (VT), PEEP, PEEPVol (VTespirado - VTsetea-



Newsletter Científico de ALAT

# respirar

ALAT  
Asociación Latinoamericana de Terapia  
Aspiratoria y Cuidado Intensivo de Torax

## Publique con nosotros

Envíenos sus documentos a través del sistema de carga de artículos para Respirar ALAT.

Todos los documentos enviados son sometidos a revisión por pares previo aceptación para su publicación.



**ENVÍE AQUÍ SU ARTÍCULO**

do), capacidad residual funcional teórica (CRFt) según fórmulas de la *European Respiratory Society*, y su relación con el PEEPVol (PEEPVol/CRFt), fracción inspirada de oxígeno ( $FiO_2$ ), hemoglobina (Hb) y contenido parcial de oxígeno arterial ( $PaO_2$ ), saturación de oxígeno ( $SpO_2$ ) y contenido arterial de oxígeno ( $CaO_2$ ) medido como  $1,34 \times Hb \times SpO_2 + (PaO_2 \times 0,0031)$ , por cada 100 ml de sangre. Las variables se computaron luego de realizar una maniobra de capacidad inspiratoria y titulación de PEEP según curva de PEEP/compliance. PEEPVol se alcanzó colocando PEEP cero, reduciendo la frecuencia respiratoria a 5 ciclos/minuto y computando el VT espirado en el siguiente ciclo. Los resultados se expresan como %, media, mediana, DS, correlación (r de Pearson) y valor p.

**Resultados:** se incluyeron 28 pacientes con AVM  $\leq 48$  h y sin patología pulmonar. La edad promedio fue  $58,6 \pm 15,81$  (mediana 65); hombres 62,96%, mujeres 37,03%; talla:  $168,1 \pm 6,72$  cm (mediana 168); PBW:  $62,48 \pm 7,89$  kg (64,19 kg); VT:  $452,5 \pm 63,80$  ml (480 ml). PEEP:  $7,71 \pm 2,27$  cmH<sub>2</sub>O (8 cmH<sub>2</sub>O); PEEPVol:  $499,96 \pm 211,48$  ml (443,5 ml); PEEPVol/CRFt:  $14,07 \pm 5,28\%$  (14%); CRFt:  $3,64 \pm 0,77$  l (4.07 l);  $FiO_2$ :  $0,39 \pm 0,09$  (0,4);  $PaO_2$ :  $111,14 \pm 27,77$  mmHg (105,05 mmHg);  $SpO_2$ :  $0,97 \pm 0,02$  (0,98); Hb:  $10,85 \pm 2,02$  g/dL (10,65);  $CaO_2$ :  $13,98 \pm 3,78$  ml (14,28 ml); los índices de correlación de Pearson para las variables estudiadas en relación al  $CaO_2$  fueron: PEEP -0,15, PEEPVol 0,51, VT 0,02,  $FiO_2$  0,03,  $PaO_2$  0,04 y  $SpO_2$  0,30; para PEEPVol/CRFt  $\leq 14$  fue 0,61 (p 0.0001) y para PEEPVol/CRFt  $> 14$  fue -0,53 (p 0.01).

**Conclusión:** el  $CaO_2$  mostró correlación directa y positiva con PEEPVol, lo que mostró que es una variable dependiente del volumen y de los cambios en la morfología del parénquima pulmonar antes que de variables como la presión. El incremento de PEEPVol a valores cercanos al 14% de CRFt se relaciona con mejor  $CaO_2$ , mientras que valores superiores muestran correlación negativa. Futuros trabajos deberían valo-

rar volúmenes de PEEP en relación con la CRFt y determinar su utilidad como indicador/predicador del intercambio gaseoso y el contenido arterial de oxígeno.

**Palabras clave:**  $CaO_2$ , PEEP, PEEPVol, CRFt, PEEPVol/CRFt, ventilación mecánica.

## Abstract

**Introduction:** In patients with assistance mechanical ventilatory (AVM), the addition of PEEP determines a variable gas volume (PEEPVol) that contributes to improving gas exchange, reducing intrapulmonary shunt, and improving functional residual capacity, which is reduced by factors such as sedoanalgesia, relaxation, and supine position. Achieving an adequate end-expiratory lung volume could improve arterial oxygen content and survival.

**Objective:** to measure the relationship of the positive pressure volume at the end of expiration with the arterial oxygen content and the theoretical functional residual capacity.

**Materials and methods:** prospective, descriptive and correlational study that included patients older than 18 years, with AVM  $\leq 48$ h and without pulmonary pathology, from 1/11/14 to 1/11/16. Variables studied: age, sex, height, predicted weight (PBW), tidal volume (VT), PEEP, PEEPVol (VTespirado - VTsetado), theoretical functional residual capacity (CRFt) according to the formulas of the European Respiratory Society, and their relationship with the PEEPVol (PEEPVol / CRFt), Inspired Oxygen Fraction ( $FiO_2$ ), Hemoglobin (Hb) and Partial Arterial Oxygen Content ( $PaO_2$ ), Oxygen Saturation ( $SpO_2$ ) and Arterial Oxygen Content ( $CaO_2$ ) measured as  $1.34 \times Hb \times SpO_2 + (PaO_2 \times 0.0031)$ , for every 100ml of blood. The variables were computed after carrying out an inspiratory capacity maneuver and PEEP titration according to the PEEP/compliance curve. PEEPVol was reached by setting zero PEEP, reducing the

respiratory rate to 5 cycles/minute and computing the expired VT in the next cycle. The results are expressed as: %, mean, median, SD, correlation (Pearson's *r*), and *p*-value.

**Results:** 28 patients with AVM  $\leq$ 48hs and without pulmonary pathology were included. The mean age was  $58.6 \pm 15.81$  (median 65); Men 62.96%, women 37.03%; Size:  $168.1 \pm 6.72$ cm (medium 168); PBW:  $62.48 \pm 7.89$ kg (64.19kg); VT:  $452.5 \pm 63.80$ ml (480ml). PEEP:  $7.71 \pm 2.27$ cm-H<sub>2</sub>O (8cmH<sub>2</sub>O); PEEPVol:  $499.96 \pm 211.48$ ml (443.5ml); PEEPVol / CRFt:  $14.07 \pm 5.28\%$  (14%); CRFt:  $3.64 \pm 0.77$ lts (4.07lts); FiO<sub>2</sub>:  $0.39 \pm 0.09$  (0.4); PaO<sub>2</sub>:  $111.14 \pm 27.77$ mmHg (105.05mmHg); SpO<sub>2</sub>:  $0.97 \pm 0.02$  (0.98); Hb:  $10.85 \pm 2.02$ g / dL (10.65); CaO<sub>2</sub>:  $13.98 \pm 3.78$ ml (14.28ml); Pearson's correlation indices for the variables studied in relation to CaO<sub>2</sub> were: PEEP -0.15, PEEPVol 0.51, VT 0.02, FiO<sub>2</sub> 0.03, PaO<sub>2</sub> 0.04 and SpO<sub>2</sub> 0.30; for PEEPVol / CRFt  $\leq$ 14 it was 0.61 (*p* 0.0001) and for PEEPVol / CRFt  $>$  14 it was -0.53 (*p* 0.01).

**Conclusion:** CaO<sub>2</sub> showed a direct and positive correlation with PEEPVol, which showed that it is a variable dependent on the volume and on changes in the morphology of the lung parenchyma rather than on variables such as pressure. The increase in PEEPVol to values close to 14% of CRFt is related to better CaO<sub>2</sub>, while higher values show negative correlation. Future work should assess PEEP volumes in relation to tCRF and determine its usefulness as an indicator / predictor of gas exchange and arterial oxygen content.

**Key-words:** CaO<sub>2</sub>, PEEP, PEEPVol, CRFt, PEEPVol / CRFt, mechanical ventilation, ICU

## Introducción

El estudio del intercambio gaseoso en los pacientes con asistencia ventilatoria mecánica (AVM) es de importancia en la práctica clínica y aporta información sobre el funcionamiento del parénquima pulmonar, lo que facilita la elección variable de programación

del respirador. Por ejemplo, los cambios en el espacio muerto pueden generar alteraciones en el intercambio gaseoso, al modificar la mecánica pulmonar<sup>1</sup>; es así que la sobredistensión produce incremento del espacio muerto, o el colapso alveolar un aumento del shunt. Estas situaciones generan heterogeneidad en las distintas zonas del pulmón y por ello son de especial cuidado en patologías como el síndrome de distrés respiratorio agudo, pero también deben controlarse durante la ventilación mecánica aplicada a pacientes sin patología pulmonar, ya que pueden influir sobre el pronóstico y la sobrevida. La heterogeneidad entre las zonas aireadas y la perfusión no sólo se observa en pacientes con patología pulmonar sino también en pacientes con pulmones sanos sometidos a ventilación mecánica<sup>19</sup>.

La aplicación de distintos niveles de presión positiva al final de la espiración (PEEP) mejora la capacidad residual funcional (CRF) y la hipoxemia, y reduce la presencia de shunt al evitar el colapso alveolar y el atelectrauma secundario a la apertura y cierre cíclicos de las unidades respiratorias. Al mismo tiempo, la PEEP externa que se coloca a cada paciente comporta un volumen de gas determinado que genera una modificación en la CRF, la cual varía de un paciente a otro y según la posición en la que se encuentra<sup>2,3</sup>. Conocer los cambios que se producen en variables como el volumen de PEEP (PEEPVol) para cada nivel de presión y para cada paciente, y la relación que este PEEPVol mantiene con el contenido arterial de oxígeno (CaO<sub>2</sub>) y con la capacidad residual funcional teórica (CRFt) permitiría optimizar las estrategias ventilatorias en pacientes con y sin patología pulmonar.

La optimización del intercambio gaseoso es resultado del cambio de morfología pulmonar secundario al agregado de PEEP<sup>4</sup> y, por otro lado, de la distribución del flujo sanguíneo pulmonar que, si bien no es posible conocerlo con exactitud, se puede presuponer que se encontrará incrementado hacia las zonas dependientes del pulmón cuando el paciente se encuentra en decúbito supino<sup>3</sup>, el cual cumple un papel preponderante en el CaO<sub>2</sub>.

La importancia del estudio del PEEPVol y el CaO<sub>2</sub> cobra mayor protagonismo puesto que pueden influir en los cambios en el parénquima pulmonar y el aporte de oxígeno a los tejidos.

## Objetivo

El objetivo del estudio fue medir el CaO<sub>2</sub> y su relación con el volumen de PEEP (PEEPVol) y, secundariamente

te, observar la relación PEEPVol/CRFt, en pacientes sin patología pulmonar sometidos a asistencia ventilatoria mecánica por un período no mayor a 48 horas.

## Material y métodos

Estudio prospectivo, descriptivo y correlacional que se desarrolló en una unidad de terapia intensiva de adultos de una clínica privada de la Provincia de Buenos Aires. Se reclutaron pacientes entre el 1/11/14 y el 1/11/16. Se incluyeron los pacientes mayores de 18 años sin patología pulmonar y sometidos a AVM por un periodo menor o igual a 48 horas, por cualquier causa, de modo consecutivo. Durante el periodo estudiado ingresaron a la Unidad un total de 35 pacientes, de los cuales 7 fueron excluidos por presentar enfermedad pulmonar previa. Los 28 pacientes incluidos en el estudio no presentaron eventos adversos o alteración de variables hemodinámicas, por lo cual en ningún caso fue necesario suspender procedimientos.

## Protocolo del estudio

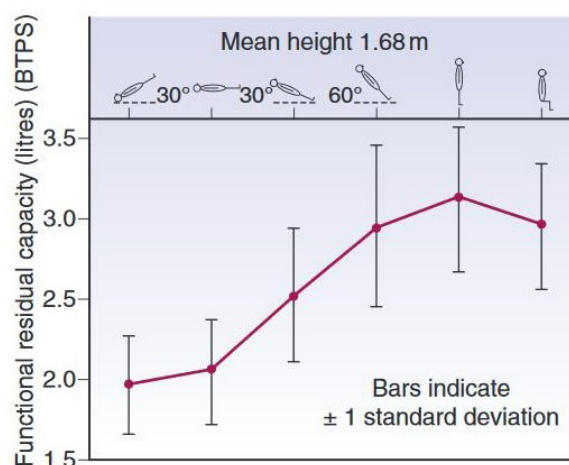
Los pacientes fueron evaluados en decúbito supino, con la cabecera de cama entre 40-60°, siendo que en esta posición se logra la mejor CRF esperada<sup>2,3</sup> (Figura 1 y Figura 2). A fin de lograr un valor en la escala de RASS -5 (ausencia de respuesta ante estímulo verbal o físico) todos los pacientes recibieron sedación y analgesia con lorazepam y fentanilo. Los pacientes que mostraban iniciativa respiratoria recibieron bloqueantes neuromusculares (vecuronio).

Todos los pacientes permanecieron intubados y ventilados en modo controlado por volumen (AC/CMV) por al menos 6 horas con un VT entre 6-8 ml/kg de peso teórico, PEEP de 5-8 cmH<sub>2</sub>O, y sedoanalgesia para alcanzar RASS -5, frecuencia respiratoria para conseguir pH ≥ 7,3 y fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) necesaria para lograr una saturación de oxígeno ≥ 90%. En los casos en los que la presión meseta superaba los 30 cmH<sub>2</sub>O, se reducía el VT. Este procedimiento se realizó a fin de obtener una diferencia de presiones estáticas no injuriente.

La programación basal se mantuvo durante 15 minutos, antes de realizar la maniobra de capacidad inspiratoria, la que se realizó a fin de estimar la capacidad del sistema para admitir volumen. Esta maniobra se realizó colocando PEEP 0 cmH<sub>2</sub>O, presión inspiratoria 40 cmH<sub>2</sub>O (alcanzados progresivamente desde 20 y subiendo 5 cmH<sub>2</sub>O cada 2 minutos), FiO<sub>2</sub> 1,

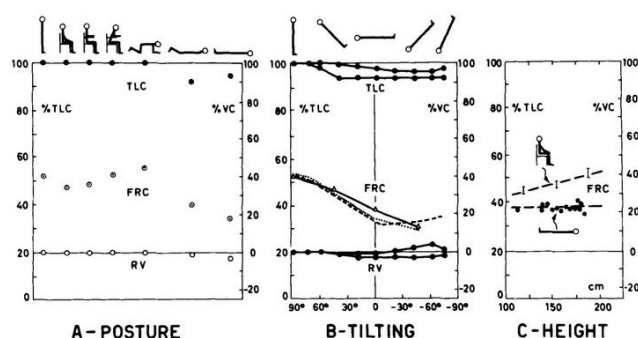
**Figura 1.**

Variaciones de la CRF según diferentes posiciones. Modificado de Ref. 3



**Figura 2.**

Variaciones de la CRF con otras posiciones. Modificado de Ref. 2



frecuencia respiratoria 8 ciclos/minuto y tiempo inspiratorio 4 segundos, durante 2 minutos.

Luego de esta maniobra retornaban la "programación basal" y se realizó curva de PEEP/compliance para titulación de PEEP, realizando una pausa al final de la inspiración de 4 segundos y una pausa al final de la espiración de 4 segundos; los cálculos de compliance estática se realizaron manualmente según la ecuación: VT / Pplat-PEEP. Una vez obtenido el valor de PEEP, se mantuvo ventilación por 10 minutos hasta la obtención de los primeros valores. El resto de los parámetros ventilatorios fueron conservados. Para cada nivel de PEEP se evaluaron:

- variables asociadas al CaO<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub>, Hb, FiO<sub>2</sub>);
- contenido arterial de oxígeno por cada 100 ml de sangre, obtenido de la muestra de gases en sangre arterial (GSA), según la ecuación:

$$1,34 \times Hb \times SpO_2 + (PO_2 \times 0,0031)$$

- c) variables hemodinámicas: la frecuencia cardíaca y tensión arterial sistólica y diastólica se obtuvieron del monitor multiparamétrico (Mindray®). Se realizó ECG previo al estudio.
- d) Otras variables obtenidas del examen de gases en sangre arterial:  $\text{PCO}_2$ ,  $\text{HCO}_3^-$ , exceso de bases y pH.

La capacidad residual funcional se calculó según las siguientes fórmulas, sugeridas por la *European Respiratory Society*<sup>5,6</sup>:

Varones:  $2,34 \times \text{talla (m)} + 0,001 \times \text{edad (años)} - 1,00$

Mujeres:  $2,24 \times \text{talla (m)} + 0,022 \times \text{edad (años)} - 1,23$

Para cada paciente evaluado se emplearon planillas de recolección de datos de AVM (PEEP, Pplat, Ppico, *driving pressure*, compliance estática, VT ajustado, frecuencia respiratoria, modo utilizado, etc.).

PEEPVol se alcanzó colocando PEEP cero, reduciendo la frecuencia respiratoria a 5 ciclos / minuto, computando el VT espirado en el siguiente ciclo y realizando la ecuación:  $\text{VTespirado} - \text{VTseteado} = \text{PEEPVol}$ .

### Análisis estadístico

Los valores se presentan en media, desviación estándar, porcentaje, valor r de Pearson para conocer la correlación entre variables y valor p.

El estudio fue analizado y aprobado por el Comité de Bioética de nuestra institución y se obtuvieron los consentimientos informados de familiares directos de los pacientes evaluados.

## Resultados

Durante el periodo estudiado se enrolaron 28 pacientes de modo consecutivo toda vez que presentaban AVM igual o menor a 48 horas y edad superior a 18 años. Las características de los pacientes se expresan en la Tabla 1.

Otras variables ventilatorias estudiadas y valores de laboratorio se expresan en la Tabla 2. Aquí también puede observarse el contenido arterial de oxígeno calculado para cada paciente estudiado.

La edad promedio fue de  $58,6 \pm 15,81$  (mediana, 65). Hombres 62,96% (17 pacientes), mujeres 37,03% (10 pacientes); talla:  $168,1 \pm 6,72$  cm (mediana, 168 cm); peso predicho:  $62,48 \pm 7,89$  kg (mediana, 64,19 kg); VT:  $452,5 \pm 63,80$  ml (mediana, 480 ml); PEEP:  $7,71 \pm 2,27$   $\text{cmH}_2\text{O}$  (mediana, 8  $\text{cmH}_2\text{O}$ ); PEEPVol:  $499,96 \pm 211,48$  ml (mediana, 443,5 ml);  $\text{FiO}_2$ :  $0,39 \pm 0,09$  (0,4);

$\text{PaO}_2$ :  $111,14 \pm 27,77$  mmHg (mediana, 105,05 mmHg);  $\text{SpO}_2$ :  $0,97 \pm 0,02$  (mediana, 0,98); Hb:  $10,85 \pm 2,02$  g/dL (mediana, 10,65 g/dL);  $\text{CaO}_2$ :  $13,98 \pm 3,78$  ml (mediana, 14,28 ml).

Los valores de índices de correlación para las variables estudiadas con relación al  $\text{CaO}_2$  son descritos en la Tabla 3.

En cuanto a la diferencia entre sexos, encontramos que las mujeres tenían una relación PEEPVol/CFRt mayor a 15, mientras que en los hombres fue menor a 14. El  $\text{CaO}_2$ , en cambio, no presentó mayores diferencias, siendo de 14,235 y 14,620, respectivamente. Se halló mejor correlación entre PEEPVol y  $\text{CaO}_2$  en los hombres. Estos valores se muestran en las Tablas 4 y 5.

Estableciendo un punto de corte en el índice PEEPVol/CFRt (tomamos como valor de corte la media y mediana de todos los índices reportados en la Tabla 1) encontramos que cuando PEEPVol es  $\leq 14\%$  de la CFRt presenta mejor correlación con el  $\text{CaO}_2$  ( $p=0.0001$ ); mientras que si PEEPVol es  $> 14\%$  el  $\text{CaO}_2$  era menor ( $p=0.01$ ) (Tabla 6).

## Discusión

El proceso de la ventilación en ausencia de dificultades es una condición que las personas sin patologías respiratorias realizan sin restricción alguna. De hecho, una buena parte de las personas toman este proceso como parte natural de la vida sin prestarle suficiente atención ni detenerse un segundo para analizarlo. Por otro lado, una gran cantidad de las patologías de pulmón pueden transformar un proceso simple y sencillo en algo realmente complicado y costoso, incluso no confortable. Muchas veces sucede que estas patologías hacen imposible dicho proceso al punto de requerir la asistencia de otra persona o de una máquina para conseguir ventilar correctamente; condición que conocemos como insuficiencia ventilatoria. Muchos factores pueden contribuir a esta condición, pero entre los más importantes están aquellos que comprometen a las propiedades mecánicas del parénquima pulmonar y la caja toraco-abdominal.

La ventilación es un proceso básicamente mecánico donde los músculos respiratorios del tórax (habitualmente, en situación de reposo, el diafragma e intercostales externos) y los músculos del abdomen (que juegan un papel sinérgico - antagonista con el diafragma) trabajan en conjunto bajo el control neurológico del centro respiratorio bulbar y producen

**Tabla 1.**

Características de 28 pacientes con asistencia ventilatoria mecánica (AVM) del 1/11/2014 al 1/11/2016 en una institución privada de la Provincia de Buenos Aires

Motivo AVM	Sexo	Edad (años)	Talla (cm)	PBW	VT (ml)	CRFt (L)	PEEPVol/CRFt (%)
ACV Isquémico	F	62	163	55,1	370	2.71	20.29
ACV Hemorrágico	M	45	183	77,8	450	4.04	10.09
HIC	F	75	154	46,9	350	2.52	17.46
POP Abdomen	M	73	166	62,3	500	4.26	15.25
Det. sensorio	M	59	178	73,2	520	4.23	16.90
HIP	M	69	172	67,8	450	4.31	10.27
POP Abdomen	F	82	157	49,6	380	2.59	13.97
POP Abdomen	M	81	173	68,7	480	4.60	7.30
ACV Isquémico	M	70	165	61,4	490	4.17	10.26
TEC	M	38	177	72,3	490	3.74	8.28
ACV Hemorrágico	F	70	165	56,9	360	2.76	16.08
Sepsis	M	73	176	71,4	500	4.49	13.34
Sepsis	M	37	173	68,7	500	3.63	23.55
POP Abdomen	F	80	152	45,1	300	2.48	11.49
Sepsis	M	70	176	71,4	550	4.42	6.44
POP Abdomen	M	68	177	72,3	480	4.40	2.27
Det. sensorio	F	67	172	63,3	400	2.91	7.11
POP nefrectomía	M	66	169	65,1	500	4.17	9.85
POP gastrectomía	F	60	152	45,1	350	2.46	20.52
Sepsis	M	69	168	64,1	500	4.21	18.33
POP cran desc	F	77	165	56,9	400	2.77	13.06
POP Abdomen	M	71	172	67,8	450	4.35	19.67
Sepsis	M	64	168	64,1	500	4.10	20.02
ACV hemorrágico	M	66	172	67,8	500	4.24	15.33
Hemorragia subaracnoidea	F	44	168	59,6	480	2.80	19.35
Det. sensorio	M	68	173	68,7	450	4.31	20.95
POP tumor selar	M	32	177	72,3	520	3.61	12.52
Infarto fosa posterior	F	35	166	57,8	450	2.75	14.03
<b>MEDIA</b>	-	58,6	168,1	62,4	452,5	3.64	14.07
<b>DESVIO ST</b>	-	15,81	6,72	7,8	63,80	0.77	5.28
<b>MEDIANA</b>	-	65	168	64,1	480	4.07	14.00

POP: postoperatorio; PBW: peso corporal predicho; VT: volumen tidal. Los valores de PEEPVol/CRFt se relacionan con los valores expresados en la Tabla 2

cambios de presión con relación a la atmósfera para generar un flujo de aire hacia dentro de los pulmones y la expansión torácica posterior. Estas presiones suelen ser suficientes para generar una retracción elástica del parénquima y la caja torácica que producen, luego, la espiración. Las propiedades mecánicas de los componentes determinan de qué modo las presiones musculares, el flujo aéreo y los volúmenes pulmonares están relacionados.

Son estas mismas propiedades mecánicas del sistema respiratorio las que se experimentan a diario cada vez que respiramos, por ejemplo, cuando ob-

servamos qué tan costoso es llenar los pulmones con aire a pesar de realizar un gran esfuerzo. Esta condición, que se conoce como disnea, es la consecuencia de que el cerebro informa que la relación entre el esfuerzo realizado para ventilar y la ganancia de volumen obtenida no es óptima. En otras palabras, las propiedades mecánicas del parénquima pulmonar están alteradas y nos informan (los receptores "J") que el estiramiento de las fibras pulmonares no es suficiente en comparación a la fuerza muscular que se realiza. Esta sensación puede reproducirse al intentar respirar a través de un sorbete delgado, lo que

**Tabla 2.**

Variables de ventilación y laboratorio de 28 pacientes sometidos a AVM durante el periodo 2014-2016 en una clínica privada de la Provincia de Buenos Aires

PEEP	PEEPVol	FiO <sub>2</sub>	PO <sub>2</sub>	SpO <sub>2</sub>	Hb	CaO <sub>2</sub>	
10	550	0,7	69	0,91	10	12,40	
5	408	0,4	103,3	0,97	13,2	17,61	
5	440	0,3	113	0,98	13,8	18,47	
5	650	0,3	87,5	0,95	13,3	17,20	
8	715	0,5	165	0,99	12,7	17,35	
8	443	0,4	121,7	0,98	10,7	14,54	
5	362	0,4	187,2	0,99	10,8	15,00	
5	336	0,4	125,4	0,98	8,9	12,07	
5	428	0,4	111,6	0,98	10	13,53	
8	310	0,3	106,8	0,98	7,3	9,93	
8	444	0,3	96	0,97	9,5	12,64	
10	599	0,5	98	0,97	12,8	16,94	
8	855	0,3	103,2	0,97	9,9	13,30	
10	285	0,3	126,4	0,99	9,7	13,25	
8	285	0,35	157	0,99	8,2	11,36	
5	100	0,4	155	0,99	8,1	11,22	
10	207	0,5	95	0,92	9,1	11,61	
10	411	0,4	77,2	0,91	7,1	8,95	
10	505	0,3	100	0,96	9,8	12,96	
8	772	0,3	122	0,96	12,4	16,42	
5	362	0,3	116,6	0,98	10,8	14,63	
10	856	0,3	126,2	0,988	13	17,60	
12	821	0,4	84,5	0,95	10,5	13,74	
10	650	0,5	107,7	0,98	14,5	19,41	
8	542	0,5	87	0,98	10,6	14,28	
10	903	0,4	84	0,95	12,9	16,83	
5	452	0,3	86,8	0,96	11,5	15,17	
5	386	0,5	99	0,98	12,8	17,11	
<b>Media</b>	7,71	502,75	0,39	111,14	0,97	10,85	13,98
<b>DS</b>	2,27	209,36	0,09	27,77	0,02	2,028	3,78
<b>Mediana</b>	8	443,5	0,4	105,05	0,98	10,65	14,28

**Tabla 3.**

Índices de correlación (valor r de Pearson) para las variables estudiadas en relación con el contenido arterial de oxígeno de los 28 pacientes estudiados en 2014-2016.

PEEP	PEEPVol	VT	FiO <sub>2</sub>	PO <sub>2</sub>	SpO <sub>2</sub>
-0,15	0,51	0,029	0,039	0,049	0,30

representa un aumento en la resistencia al flujo de aire. Otro ejemplo podría ser intentar respirar usando un corset muy apretado en el tórax; situación que se asemeja a la fibrosis pulmonar. Estas manifestaciones de la alteración en las propiedades mecánicas pueden ser medidas para saber en cuánto afectan el normal funcionamiento del sistema. Es de práctica diaria el estudio y medición de parámetros relacionados a los componentes mecánicos a fines de diagnos-

ticar, tratar y/o prevenir diferentes patologías o situaciones clínicas.

El estudio de la mecánica respiratoria se ha desarrollado desde hace aproximadamente unos cien años; desde comienzos del siglo pasado hasta llegar a nuestros días. La intervención de las matemáticas, la física, la bioingeniería y la informática han dado una nueva luz sobre conceptos como la presión por unidad de superficie (también conocido como índice

**Tabla 4.**  
Hombres

	PEEPVol/CRFt	CaO <sub>2</sub>
	10,09	17,61
	15,25	17,2
	16,9	17,35
	10,27	14,54
	7,3	12,07
	10,26	13,53
	8,28	9,93
	13,34	16,94
	23,55	13,3
	6,44	11,36
	2,27	11,22
	9,85	8,95
	18,33	16,42
	19,67	17,6
	20,02	13,74
	15,33	19,41
	20,95	16,83
	12,52	15,17
<b>Media</b>	13,36	14,62
<b>DS</b>	5,77	3,021
<b>Mediana</b>	12,93	14,85
Valor r: 0.54		

**Tabla 5.**  
Mujeres

	PEEPVol/CRFt	CaO <sub>2</sub>
	20,29	12,4
	17,46	18,47
	13,97	15
	16,08	12,64
	11,49	13,25
	7,11	11,61
	20,52	12,96
	13,06	14,63
	19,35	14,28
	14,03	17,11
<b>Media</b>	15,33	14,23
<b>DS</b>	4,26	2,16
<b>Mediana</b>	15,05	13,76
Valor r: 0.14		

de *stress*), la deformación del parénquima pulmonar en relación con la capacidad residual funcional (conocido como *strain*), relación que se puede estudiar como situación estática o dinámica, el producto presión-tiempo (para saber cuál es el trabajo respiratorio del paciente) o el diagrama de Campbell para es-

**Tabla 6.**

Valores de CaO<sub>2</sub> según índice de PEEPVol/CRFt de los 28 pacientes estudiados. Punto de corte 14%.

Subgrupo A Debajo de 14		Subgrupo B - Mayor de 14	
PEEPVol/CRFt	CaO <sub>2</sub>	PEEPVol/CRFt	CaO <sub>2</sub>
10,09	17,61	20,29	12,4
10,27	14,54	17,46	18,47
7,3	12,07	16,08	12,64
10,26	13,53	20,52	12,96
8,28	9,93	19,35	14,28
13,34	16,94	14,03	17,11
6,44	11,36	15,25	17,2
2,27	11,22	16,9	17,35
9,85	8,95	23,55	13,3
12,52	15,17	18,33	16,42
13,97	15	19,67	17,6
11,49	13,25	20,02	13,74
7,11	11,61	15,33	19,41
13,06	14,63	20,95	16,83
9,73	13,27	18,40	15,69
3,22	2,54	2,67	2,37
10,17	13,39	18,84	16,62
<b>Valor r</b>	<b>0.61</b>	<b>Valor r</b>	<b>-0.53</b>

tudiar cuál es el componente elástico (asociado a la PEEP y no asociado a la PEEP) y el componente resistivo, entre otras cosas.

Todos estos campos de las ciencias confluyen en el estudio de la mecánica respiratoria, sobre todo en aquellos pacientes que se encuentran bajo asistencia ventilatoria mecánica, ya que la fisiología normal se encuentra alterada ante la presencia de ventilación con presión positiva.

El estudio del comportamiento de los componentes mecánicos es un campo donde confluyen ciencias biológicas y ciencias relacionadas a la física y las matemáticas transformándolo en un campo multidisciplinario donde conviven conocimientos en términos numéricos y cálculos combinados conjuntamente con una ciencia donde “la clínica es soberana”.

La intención de este trabajo es determinar mediante mediciones de laboratorio (análisis de los gases en sangre arterial, hematocrito, hemoglobina, etc.), mediciones de parámetros ventilatorios y ecuaciones matemáticas, la relación que tienen las alteraciones de los componentes mecánicos del sistema respiratorio y el intercambio de gases (traducido en el contenido arterial de oxígeno) en pacientes sin patología pulmonar pero sometidos a asistencia ventilatoria mecánica.



## PEEPVol y mecánica respiratoria

La ventilación mecánica es una terapéutica que se utiliza habitualmente para reemplazar los músculos respiratorios y, por otro lado, para optimizar el intercambio gaseoso. Para ello es necesaria la elección de diferentes variables ventilatorias que influirán en distinta medida de acuerdo a la mecánica pulmonar y las condiciones clínicas y fisiopatológicas de cada paciente. En nuestro estudio la aplicación de un mismo nivel de PEEP determinó diferentes volúmenes (PEEPVol) para cada paciente, lo que podría significar que algunos pacientes exhibieron diversas capacidades de reclutamiento alveolar. Con las diferencias del caso (los autores estudiaron pacientes con SDRA) el estudio de Suter et al. (1975) mencionaba que el efecto de la PEEP en el pulmón estaba vinculado al reclutamiento alveolar o sobredistensión que producía<sup>7</sup>.

Es de mencionar que en nuestro trabajo se confirma la importancia del concepto de volumen antes que el de presión, vertido por Gattinoni et al. con el concepto de “*baby lung*”<sup>8</sup>. Sin embargo, debemos remarcar que en ningún caso se alcanzaron los valores de PEEP reportados por Gattinoni et al., ya que nuestros pacientes no presentaban patología pulmonar de ninguna índole y no fue necesario aplicar altas presiones al final de la espiración.

La mecánica del sistema respiratorio en su conjunto (parénquima y caja toracoabdominal) puede verse modificada según el volumen pulmonar de fin de espiración, determinado por la PEEP. Algunos autores acuñan el término de “volumen pulmonar de fin de espiración” (EELV, de su sigla en inglés) en lugar del ya conocido “capacidad residual funcional” (aquí los usaremos como sinónimos). En el año 2012, Gattinoni et al.<sup>9</sup> mencionan que: “[...] Para una determinada presión meseta o volumen tidal/peso corporal ideal, el *stress* y *strain* pueden variar ampliamente debido a la variabilidad en la elastancia de la caja torácica y el volumen de reposo del pulmón [...]”. Nuestros resultados mostraron mejores compliancias con PEEPVol cercanos al 15% de la CRFt. Estos PEEPVol fueron alcanzados con pequeñas presiones (PEEP 5-10 cmH<sub>2</sub>O), lo que podría deberse a la ausencia de patología pulmonar y el corto tiempo de ARM.

La ventilación programada a valores de 6-8 ml/kg PBW para cada paciente nos permitió mantener una diferencia de presiones estáticas menores a 16 cmH<sub>2</sub>O, lo que garantizó una ventilación segura de acuerdo a los estudios de Amato et al.<sup>10</sup> aunque nuestros pacientes no mostraron SDRA. Los altos volúmenes corrientes y presiones en la vía aérea incremen-

tan el *stress* (presión por unidad de superficie) y el *strain* (deformación o cociente VT/CRF), según se describe en la revisión de Spieth et al.<sup>11</sup>. Mencionan también que ciertas células del epitelio bronquial y alveolar están involucradas en el proceso de sentir y traducir el estímulo mecánico en respuestas inflamatorias, por lo cual “[...] la reducción de los volúmenes tidal puede ser la intervención más importante durante la ventilación mecánica, ya sea en SDRA o en pulmones sanos [...]”

Es de mencionar, sin embargo, que un estudio<sup>12</sup> anterior donde se enrolaron 120 pacientes, divididos en dos grupos (60 cada uno de ellos) mostró resultados diferentes a los hallados por Amato et al. En este estudio, no se encontraron diferencias significativas entre grupo control, con ventilación entre 10-15 ml/kg y presiones pico hasta 50 cmH<sub>2</sub>O; y grupo testeo, donde el VT era de 8 ml/kg y las presiones pico de 30 cmH<sub>2</sub>O o menores. Reportaron que el índice de barotrauma fue igual para ambos grupos.

Otro estudio<sup>13</sup> propone la medición de la CRF y luego, al conocer el VT empleado, determinar los índices de *stress* y *strain*. Luego de estudiar 80 pacientes con diferentes grados de injuria pulmonar, los autores hipotetizan que estos parámetros, antes que el VT ajustado al PBW, pueden ajustar la ventilación a cada paciente individualmente según sus necesidades para minimizar los riesgos de lesión inducida por la ventilación (VILI).

De acuerdo a los últimos hallazgos y, a pesar de que nuestros pacientes no tenían SDRA, decidimos utilizar una ventilación protectora minimizando las alteraciones mecánicas producidas por los cambios de presión como proponen Amato et al.

Por último, el modo de ventilación con control de volumen (AC/CMV) controla el volumen determinado por el operador sólo durante la fase inspiratoria, ya que durante la espiración controla la presión, dejando dentro del sistema la cantidad de volumen necesaria para alcanzar dicha presión. Este volumen (que forma parte de la CRF) puede variar de acuerdo a los cambios de posición y/o modificaciones del decúbito<sup>2,3</sup> y a los cambios mecánicos temporales en los componentes del sistema. Por este motivo, podrían existir disparidades en la medición del VT espirado que resulten en variaciones de PEEPVol.

## PEEPVol y CRF

La capacidad residual funcional representa la sumatoria del volumen residual y del volumen de reserva espiratorio y es el punto de equilibrio entre las fuer-

zas de colapso del parénquima pulmonar y la caja toracoabdominal.

Esta CRF, que también puede ser entendida como la resultante de las fuerzas de retracción elástica del parénquima pulmonar y de las fuerzas de expansión de la caja torácica<sup>14</sup>, se ve reducida en los pacientes sedados y anestesiados. El pasaje desde la posición erecta al decúbito supino reduce la CRF aproximadamente 0,7 a 0,8 L; y la anestesia general adiciona 0,4 a 0,51 L<sup>15</sup> a esta pérdida.

Uno de los hallazgos más frecuentes en los pacientes anestesiados es la pérdida del tono muscular con la consecuente reducción del volumen de reposo pulmonar (CRF). Los altos volúmenes corrientes y presiones en la vía aérea incrementan el *stress* y *strain* con potencial impacto sobre la inflamación, al menos en escenarios de cuidados intensivos<sup>16</sup>.

Estas premisas condicionan la aplicación de un volumen de gas (PEEPVol) que podría prevenir estos eventos y mejorar la CRF y la mecánica respiratoria, tanto para pulmones sanos como pulmones con patología.

Los estudios de Gattinoni et al.<sup>4</sup>, por ejemplo, comprobaron los cambios morfológicos secundarios al agregado de PEEP y la correlación entre la oxigenación y los cambios en las densidades del pulmón con el nivel de PEEP impuesto en pacientes con SDRA. Además, las zonas de colapso se correlacionaban con la  $PO_2$  y el incremento de la superficie aireada del pulmón. Estos resultados podrían no ser aplicables a nuestros pacientes siendo que ninguno de los individuos estudiados (en nuestro caso) padecía SDRA. No obstante, consecuentemente a estos hallazgos, nuestros pacientes mostraron mejor correlación entre el  $CaO_2$  y el PEEPVol, antes que, con la PEEP,  $FiO_2$  o VT.

El estudio de Gattinoni referido concluye que las modificaciones en el intercambio gaseoso no pueden ser enteramente predichas a partir del cambio morfológico, posiblemente debido a la diversidad del flujo sanguíneo pulmonar. Este punto específico impulsa la intención de medir el  $CaO_2$  antes que la saturación de  $O_2$  o la  $PO_2$ , toda vez que desconocemos cómo se distribuyó el flujo sanguíneo en los pulmones de nuestros pacientes.

Otros estudios y artículos<sup>5,6</sup> mostraron la importancia de la cuantificación de la CRF en los pacientes sometidos a ventilación mecánica a fin de realizar una terapéutica más segura y eficiente. Por ejemplo, Gommers, en su artículo de *Current Opinion in Critical Care*<sup>5</sup>, menciona que la medición de la CRF puede ser

extremadamente valiosa para los pacientes sometidos a ventilación mecánica y que está demostrado que la CRF puede aportar información adicional para optimizar los parámetros ventilatorios y para dividir a los pacientes en subgrupos de “respondedores” y “no respondedores” a las maniobras de reclutamiento alveolar.

Por su lado, Heinze y Eichler<sup>6</sup> reportan que el aumento de la evidencia en favor de la medición de la CRF, en combinación con otros parámetros como la oxigenación arterial y la compliance respiratoria, podría proveer información importante de la situación del pulmón en los pacientes críticamente enfermos.

Nuestras mediciones, en relación con la CRFt y el PEEPVol, mostraron que los mejores niveles de  $CaO_2$  se observaron en aquellos pacientes donde PEEPVol representaba aproximadamente un 14% de la CRFt. La respuesta que esperábamos podría estar más próxima a un volumen más alto, cercano a la mitad de la CRFt o superior, pero esto no fue lo que encontramos. Contrariamente, los pacientes con PEEPVol/CRFt > 14% presentaron menor correlación con el  $CaO_2$ . En este escenario, es posible que los pacientes cuyo PEEPVol era mayor, podrían presentar algún tipo de sobredistensión.

Ante esta posibilidad de generar sobredistensión y considerando que el nivel de PEEP se había colocado según un criterio mecánico (curva PEEP/compliance) y previamente se había realizado una maniobra de capacidad inspiratoria, conjuntamente con la imposibilidad de medir de modo directo la CRF, decidimos no incrementar el PEEPVol (mediante mayores valores de PEEP). Esta decisión fue basada en el hecho de que los límites de *stress* y *strain* injuriantes para el pulmón sano se alcanzan cuando el volumen de reposo es incrementado dos o tres veces<sup>9</sup>.

Es de mencionar, controversialmente, que los hallazgos reportados por Maisch et al.<sup>17</sup> van en otra dirección. Los autores encontraron que la CRF y la oxigenación se mostraban insensibles a la sobredistensión alveolar en pacientes normales y anestesiados. Encontraron también que la mejor compliance (nuestros resultados muestran valores similares) y menor espacio muerto estaba en niveles cercanos a los 10 cmH<sub>2</sub>O de PEEP.

### Contenido arterial de oxígeno

La optimización del intercambio de gases entre la unidad respiratoria y la sangre es la principal meta de la respiración y uno de los objetivos de la ventilación mecánica, por tanto, su evaluación y control debe ser

cuidadoso. A menudo se consideran los valores de la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial ( $PO_2$ ). Sin embargo, el fin último del intercambio de gases es su utilización en los tejidos, de manera que también es necesario conocer la saturación y cantidad de la hemoglobina (Hb); y así conocer el contenido arterial de oxígeno ( $CaO_2$ ). La importancia de esta medición radica en que muy frecuentemente los pacientes en estado crítico presentan pH, temperaturas y  $PCO_2$  variables y, por tanto, no puede asumirse como normal la afinidad de la Hb por el  $O_2$ <sup>18</sup>. En nuestro trabajo, los pacientes no presentaron alteraciones cardiovasculares por lo cual no evaluamos la disponibilidad de  $O_2$  ( $DO_2$ ) (integrando el volumen minuto cardíaco a la fórmula).

Agostoni et al. (1975) observan que: “[...] los cambios en los valores de  $P_{50}$  juegan un papel importante en la liberación de oxígeno a los tejidos [...]”<sup>19</sup>, y considerando que una parte del parénquima pulmonar participa del intercambio hidroelectrolítico y no realiza intercambio gaseoso, es de vital importancia conseguir el mayor porcentaje posible de “parénquima funcional” con un adecuado volumen de fin de espiración. A propósito, Göran Hedenstierna menciona: “[...] Sabemos que la distribución de la ventilación y la perfusión en los pulmones no es homogénea y está relacionada a cambios gravitacionales y anatómicos. Esta heterogeneidad se incrementa con la ventilación mecánica, aún en pulmones sanos [...]”<sup>20</sup>

Como se explicará, las alteraciones del intercambio gaseoso podrían no ser exclusivamente producto del cambio en la morfología pulmonar, sino que también estarían relacionadas con el flujo sanguíneo<sup>4</sup>, el cual se comporta según un gradiente de presión vertical. No obstante, actualmente se consideran algunas teorías controversiales acerca de que ciertas regiones del pulmón presentan flujo sanguíneo con un patrón independiente de la gravedad<sup>21,22</sup>.

Por lo anterior, sugerimos de acuerdo a los resultados que la interrelación entre PEEPVol y  $CaO_2$  podría estar dada como consecuencia del cambio morfológico del parénquima pulmonar ante la presencia de un determinado volumen (PEEPVol); mientras que el incremento del intercambio gaseoso produciría una mejoría en los valores de  $P_{50}$  y, adicionalmente, en el contenido arterial de oxígeno. En relación con nuestros pacientes, observamos que la magnitud del cambio morfológico como consecuencia del agregado de PEEP no fue de significancia, puesto que los niveles de presión no excedieron los 10  $cmH_2O$ , a excepción de un único caso.

Las principales limitaciones de nuestro trabajo fueron la pequeña población estudiada y las mediciones realizadas de modo indirecto por medio de ecuaciones. Si bien son ecuaciones probadas y aceptadas internacionalmente no aportarían el mismo valor que una medición directa, aunque sirven como aproximación a dichos valores y aportan información valiosa sobre el comportamiento del pulmón en los pacientes sometidos a ventilación mecánica.

## Conclusión

El  $CaO_2$  mostró una correlación directa y positiva con el PEEPVol, lo que mostró que es una variable dependiente del volumen y de los cambios en la morfología del parénquima pulmonar antes que de variables como la PEEP, aunque no conocemos el comportamiento del flujo sanguíneo en el pulmón.

El incremento del PEEPVol hasta valores cercanos al 14% de la CRFt se relaciona con mejor  $CaO_2$ . Futuros trabajos deberían valorar volúmenes de PEEP más cercanos a la CRFt y determinar su utilidad como indicador/predictor del intercambio gaseoso y el contenido arterial de oxígeno.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

## Referencias

1. Kallet RH, Daniel BM, Garcia O, Matthay MA. Accuracy of physiological dead space measurements in patients with ARDS using volumetric capnography: comparison with the metabolic monitor method. *Respir Care* 2005; 50:462-467.
2. Agostoni E, Hyatt R. Handbook of Physiology. The Respiratory System III. Chapter 9. Static behavior of the respiratory system. Pp. 113-130.
3. Nunn's Applied Respiratory Physiology. Chapter 1. Functional Anatomy of the Respiratory Tract. 8va edición. Editorial Elsevier, 2016.
4. Gattinoni L, Mascheroni D, Torresin A et al. Morphological response to positive end expiratory pressure in acute respiratory failure. Computerized tomography study. *Intensive Care Med* 1986;12:137-142.
5. Gommers D. Functional residual capacity and absolute lung volume. *Curr Opin Crit Care* 2014; 20:347-351.
6. Heinze H, Eichler W. Measurements of functional residual capacity during intensive care treatment: the technical aspects and its possible clinical application. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53:1121-1130.
7. Suter PM, Fairley B, Isenberg MD. Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *N Engl J Med* 1975; 292(6):284-289.
8. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med* 2005; 31(6):776-84.
9. Gattinoni L, Carlesso E, Caironia P. Stress and strain within the lung. *Curr Opin Crit Care* 2012;18:42-47.
10. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015; 372:747-755.
11. Spieth PM1, Bluth T, Gama De Abreu M, Bacelis A, Goetz AE, Kieffmann R. Mechanotransduction in the lungs. *Minerva Anesthesiol* 2014; 80(8):933-41.
12. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med* 1998; 338:355-361.
13. Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome.

## Contenido arterial de oxígeno y volumen de PEEP

- Am J Respir Crit Care Med 2008; 178:346-55.
14. Stenqvist O, Gattinoni I, Hedenstierna G. What's new in respiratory physiology? The expanding chest wall revisited! *Intensive Care Med* 2015; 41:1110-1113.
  15. Hedenstierna G. Effects of anaesthesia on ventilation/perfusion matching. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31:447-449.
  16. Hedenstierna G. Small Tidal Volumes, Positive End-expiratory Pressure and Lung Recruitment Maneuvers during Anesthesia. *Anesthesiology* 2015; 123:501-503.
  17. Maisch S, Reissmann H, Fuehlekrug B et al. Compliance and dead space fraction indicate an optimal level of positive end-expiratory pressure after recruitment in anesthetized patients. *Anesth Analg* 2008; 106:175-81.
  18. Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. *Terapia Intensiva. Sección IV – Respiratorio. Fisiología respiratoria aplicada a la ventilación mecánica*. Editorial Médica Panamericana. 4ta edición. Pp. 180-183.
  19. Agostoni A, Lotto A, Stabilini R et al. Hemoglobin oxygen affinity in patients with low-output heart failure and cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *Eur J Cardiol* 1975;3 (1):53-8.
  20. Hedenstierna G. Optimum PEEP During Anesthesia and in Intensive Care is a Compromise but is Better than Nothing. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2016;44: 161-162.
  21. Hughes M, West JB. Gravity is the major factor determining the distribution of blood flow in the human lung. *J Appl Physiol* 2008;104:1531-1533.
  22. Glenny R. Gravity is not the major factor determining the distribution of blood flow in the healthy human lung. *J Appl Physiol* 2008;104:1533-1536.