

Artículo Comentado, Octubre de 2015 HOSPITAL DE CLINICAS JOSE DE SAN MARTIN.

## **Artículo Analizado:**

- **Reversibility of Lung Collapse and Hypoxemia in Early Acute Respiratory Distress Syndrome.**

Joaõ B. Borges, Valdelis N. Okamoto, Gustavo F. J. Matos, María P. R. Caraméz, Paula R. Arantes, Fabio Barros, Ciro E. Souza, Josue´ A. Victorino, Robert M. Kacmarek, Carmen S. V. Barbas, Carlos R. R. Carvalho, and Marcelo B. P. Amato.

## **Resumen del artículo.**

### **Introducción:**

La hipótesis del colapso pulmonar durante el síndrome de distrés respiratorio (SDRA) sigue siendo debatido. Una de las mayores dificultades es la falta de una maniobraeficiente para poder minimizarlo.

El objetivo del trabajo consisten establecersi la estrategia de MR es capaz de revertir la hipoxemia y el colapso de las unidades alveolares en el SDRA temprano en un 95%.

Para ello se realizó un estudio prospectivo, donde se realizó una Maniobra de Reclutamiento Máxima (MR) escalonada evaluando los resultados con tomografía computada (TC), estricto monitoreo hemodinámico y de gases en sangre.

Para ello se incluyeron:

- ✓ Pacientes consecutivos con SDRA (según consenso Europeo-Americano).
- ✓ Examen Acido-Base luego de 30 minutos con 10 de PEEP y Vt de 6-8 ml/kg.
- ✓ Pa/Fio2 < a 300.
- ✓ Tensión arterial media (TAM)> a 65 mmHg.
- ✓ Niveles de Lactato estable 6 hs. previas.

## **PROTOCOLO EXPERIMENTAL**

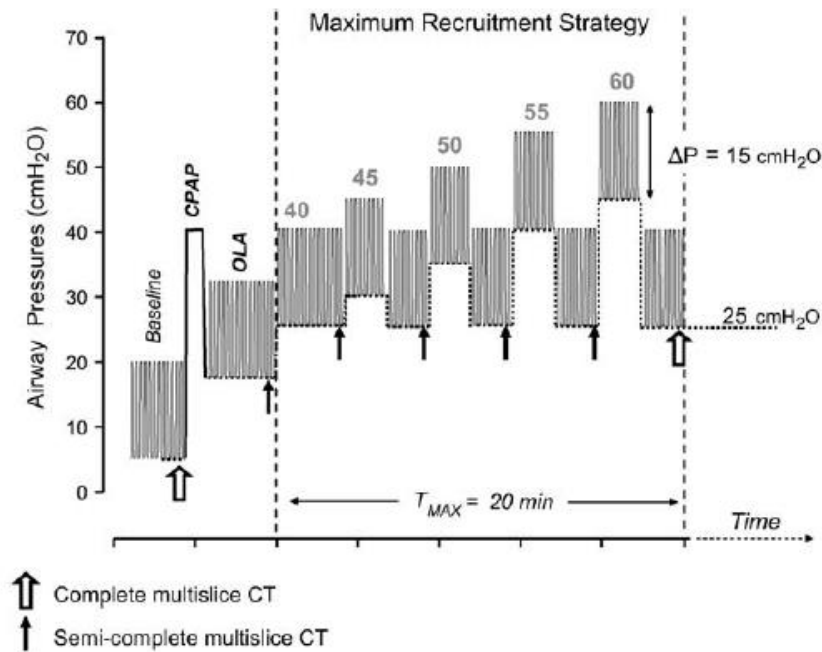
El paciente se encuentra en posición supina, paralizado y sedado, con Fracción inspirada de Oxígeno al 100 % y hemodinamicamente estable. Ventilado con PEEP de 10 cmH<sub>2</sub>O de base, Vt de 6 ml/kg de peso corporal predicho; este seteo se continúa durante 8 minutos. A los primeros 11 pacientes se le realizó una MR de 40 cmH<sub>2</sub>O por 40 segundos (OLA), luego se setea la PEEP 2 cmH<sub>2</sub>O por encima del punto de inflexión inferior, tomado de la curva de Presión/Volumen, se mantiene esto durante 4 minutos. A continuación, a todos se les realizó una MR máxima (ver figura 1) que consistía en programar en modo Presión Control y continuar con los siguientes pasos:

- 1) Base: Con una PEEP base de 25 cmH<sub>2</sub>O y una presión inspiratoria de 40 cmH<sub>2</sub>O mantenida durante 4 minutos (delta de presión de 15 cmH<sub>2</sub>O).
- 2) PEEP de 30 cmH<sub>2</sub>O con presión inspiratoria de 45 cmH<sub>2</sub>O, durante 2 minutos.
- 3) Vuelta a 1) durante 2 minutos.
- 4) PEEP de 35 cmH<sub>2</sub>O y una presión Inspiratoria de 50 cmH<sub>2</sub>O, durante 2 minutos.
- 5) Vuelta a 1) durante 2 minutos.
- 6) PEEP de 40 cmH<sub>2</sub>O con una Presión Inspiratoria de 55 cmH<sub>2</sub>O, durante 2 minutos.
- 7) Vuelta a 1) durante 2 minutos.
- 8) PEEP de 45 cmH<sub>2</sub>O con una Presión Inspiratoria de 60 cmH<sub>2</sub>O, durante 2 minutos.
- 9) Vuelta a 1) durante 2 minutos.
- 10) PEEP de 40 cmH<sub>2</sub>O con una Presión Inspiratoria de 55 cmH<sub>2</sub>O, durante 2 minutos.
- 11) Vuelta a 1)

La maniobra tiene una duración máxima de 20 minutos y se interrumpe ante las siguientes situaciones:

- ✓ PaO<sub>2</sub> + PCO<sub>2</sub> > a 400 mmHg. (si no es lograda con una Presión inspiratoria de 60 cmH<sub>2</sub>O, la maniobra se considera incompleta)
- ✓ Saturación de O<sub>2</sub> venosa < a 80%.
- ✓ TAM < a 60 mmHg.
- ✓ Barotrauma.

Figura 1. MR máxima.



Todas las mediciones se registraron durante la fase en la cual la PEEP se encontraba a 25cmH<sub>2</sub>O.

A los primeros 11 pacientes se le realiza una TC de tórax al momento de la MR y a los 15 restantes se los controla en la UTI.

La titulación de PEEP luego de la MR se realiza de forma decremental, iniciándose con PEEP de 25 cmH<sub>2</sub>O, disminuyéndose 2cmH<sub>2</sub>O de presión cada 4 minutos, hasta encontrar la PEEP optima, la cual es aquella precedente a la caída del índice PaO<sub>2</sub> + PCO<sub>2</sub> < a 380 mmHg.

El V<sub>t</sub> se mantiene entre 4-5 ml/kg. Luego de detectar el valor más bajo de PEEP que mantiene una PaO<sub>2</sub> + PCO<sub>2</sub> > a 400 mmHg (PEEP optima), se realiza otra MR con los mismos valores de presión utilizadas en el último paso de la MR máxima y a continuación se setea el valor de PEEP obtenido en la titulación.

A los primeros 11 pacientes se le realiza una TC para evidenciar la efectividad de la MR a los 30 minutos. A los 15 pacientes restantes se les realiza una evaluación gasométrica, hemodinámica y radiográfica a las 6 hs luego de la titulación de PEEP.

El análisis de la TC se lleva a cabo en cada escalón de la figura 1 durante la MR en una pausa espiratoria. En la misma cuantifica el colapso pulmonar de 2 maneras: 1) masa pulmonar aireada/ masa pulmonar total (FiO<sub>2</sub> 100%) 2) volumen del pulmón no aireado/ volumen total del pulmón.

## **Análisis estadístico**

Se utilizó el análisis de la varianza para la comparación de cualquier variable recolectada múltiples veces en el protocolo. Las variables fueron ajustadas al método Bonferroni para la totalidad de los test aplicados "post hoc" entre los pasos críticos del protocolo. Se utilizaron líneas de regresión múltiples para evaluar la relación entre PaO<sub>2</sub> (variable dependiente) y los resultados tomográficos, respiratorios, o hemodinámicos (variables independientes). Debido a que se esperaba una correlación directa entre variables tomográficas y shunt pulmonar, se utilizó una transformación logarítmica de gases en sangre para alinear la relación entre PaO<sub>2</sub> y los niveles de shunt. Se consideró un valor de p estadísticamente significativo de 0.05.

## **Resultados**

### **Características de los pacientes.**

El trabajo se realizó desde junio de 1999 hasta abril de 2008.

Tabla 1 características de los pacientes.

TABLE 1. ADMISSION AND BASELINE CHARACTERISTICS OF THE STUDY PATIENTS

Patient	Age (yr)	Sex	P <sub>FLEX</sub> (cm H <sub>2</sub> O)	C <sub>STAT</sub> (ml/cm H <sub>2</sub> O)	Predisposing Factor	Pa <sub>O<sub>2</sub></sub> /F <sub>I<sub>O<sub>2</sub></sub></sub>	APACHE II	Organ Failures* (n)	Mech. Vent. (d)
1a	37	F	14.3	24	Pancreatitis	111	15	2	3
2a	40	M	17.3	22	Sepsis (peritonitis)	167	15	3	1
3a	29	F	17.0	9	PCP, AIDS	52	32	2	3
4a	33	M	18.5	37	Leptospirosis, pneumonitis	269	12	0	3
5a	15	F	22.0	13	PCP, SLE	45	30	2	7
6a	20	F	24.0	11	Bacterial pneumonia, SLE	66	23	1	2
7a	56	M	15.0	29	Sepsis, lung strongyloidiasis	55	31	4	3
8a	83	M	16.0	29	Sepsis, disseminated lymphoma	59	24	3	4
9a	52	M	17.0	23	PCP, AIDS	48	29	2	3
10a	43	F	16.0	23	PCP, AIDS	83	22	2	1
11a	46	M	10.0	35	Aspiration pneumonia	61	20	4	4
1b	73	F	—	31.2	Sepsis (infected hip prosthesis)	184	24	2	2
2b	50	M	—	26.7	Bacterial pneumonia	78	20	2	2
3b	46	M	—	22.7	PCP, AIDS	69	19	1	1
4b	73	F	—	17.0	Sepsis (subfrenic abscess)	208	21	2	4
5b	20	F	—	37.5	Sepsis (unknown source)	294	12	2	1
6b	62	F	—	20.3	Bacterial pneumonia	130	18	1	1
7b	26	M	—	37.2	Sepsis (vertebral arthritis)	105	18	2	4
8b	40	F	—	32.5	Aspiration pneumonia	191	15	0	2
9b	46	M	—	31.6	Alveolar hemorrhage	61	22	2	2
10b	61	M	—	66.7	Sepsis (colangitis)	206	21	3	3
11b	50	F	—	27.3	Bacterial pneumonia	81	17	1	2
12b	36	M	—	23.2	Bacterial pneumonia	69	15	1	2
13b	54	M	—	38.2	PCP, AIDS	263	17	1	2
14b	22	F	—	33.6	Sepsis (unknown source)	212	17	3	2
15b	31	M	—	35.1	Bacterial pneumonia	161	20	1	1
Median	44		17	28.2		94	20	2	2

Definition of abbreviations: APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score; C<sub>STAT</sub> and Pa<sub>O<sub>2</sub></sub>/F<sub>I<sub>O<sub>2</sub></sub> = static compliance and Pa<sub>O<sub>2</sub></sub>/F<sub>I<sub>O<sub>2</sub></sub> ratio measured at positive end-expiratory pressure = 10 cm H<sub>2</sub>O; Mech. Vent. (d) = days on mechanical ventilation before protocol entry; PCP = *Pneumocystis carinii* pneumonia; P<sub>FLEX</sub> = lower inflection point of the static P-V curve; SLE = systemic lupus erythematosus.</sub></sub>

\* Extrapulmonary organ failures detected at entry.

Tabla 2 resultados.

**TABLE 2. CLINICAL OUTCOMES**

Patient	Recruitment	ICU Death	Hospital Death	Day of Death	Barotrauma*	Chest Wall Tube
1a	Full	0	0	—	No	No
2a	Full	0	0	—	No	No
3a	Full	1	1	1	Subcutaneous emphysema <sup>†</sup>	No
4a	Full	0	0	—	No	No
5a	Incomplete	1	1	4	No	No
6a	Incomplete	1	1	5	No	No
7a	Full	1	1	5	No	No
8a	Full	0	1	30	No	No
9a	Full	1	1	4	Yes <sup>‡</sup>	Yes
10a	Full	0	1	8	No	No
11a	Full	1	1	2	No	No
1b	Full	0	1	46	No	No
2b	Full	0	0	—	No	No
3b	Full	1	1	2	No	No
4b	Full	0	1	32	No	No
5b	Full	1	1	8	No	No
6b	Full	0	0	—	No	No
7b	Full	0	0	—	No	No
8b	Full	0	0	—	No	No
9b	Full	1	1	15	No	No
10b	Full	0	0	—	No	No
11b	Full	0	0	—	No	No
12b	Full	1	1	13	No	No
13b	Full	0	0	—	No	No
14b	Full	1	1	7	No	No
15b	Full	0	0	—	No	No
Percentage	92.3	42.3	57.7		7.7	3.8

*Definition of abbreviation:* ICU = intensive care unit.

\* Checked for new occurrences of barotrauma until discharge from the ICU.

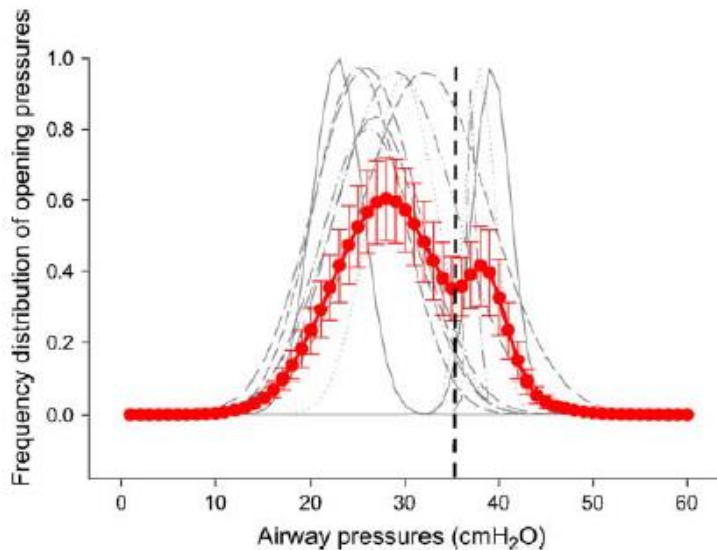
<sup>†</sup> Observed 12 h after finishing the protocol, but not present during late (30 min) computed tomography (CT) scanning.

<sup>‡</sup> Observed 48 h after finishing the protocol, but not present during late (30 min) CT scanning.

For mortality results: "1" represents death and "0" represents survival. Day of death means time interval (d) between protocol completion and patient death.

## Efectividad de la MR máxima escalonada.

En el último escalón de la MR se observó un aumento significativo de la oxigenación comparado con la OLA y hubo reducción significativa en el porcentaje de tejido colapsado en la TC. El uso de presiones en la vía aérea superiores a 35 – 40 cmH<sub>2</sub>O fue crucial para alcanzar un reclutamiento adicional en ciertos pacientes. Estos valores conciben con la frecuencia de distribución de presiones de apertura estimadas en el trabajo de Crotti y cols.



**Figure 3.** Frequency distribution of threshold opening pressures as a function of airway pressures. The distribution of opening pressures for individual patients is displayed in *gray* and the average distribution across patients in *red*. Calculations were performed according to Reference 55.

Para alcanzar un criterio de Oxigenación, el 54% de los pacientes requirieron una Presión Plateau > a 40 cmH<sub>2</sub>O de agua para lograr un reclutamiento completo. Luego de alcanzar una Plateau > a 60 cmH<sub>2</sub>O, 2 de los 26 pacientes no lograron alcanzar PaO<sub>2</sub> + PCO<sub>2</sub> > a 300 por lo cual la MR se considera incompleta.

### **Efectos adversos de la MR**

Hay que destacar que no fue necesario suspender la MR, en la misma no se detectó hiperinflación en la zona no dependiente y los efectos hemodinámicos adversos fueron limitados solo al momento de la maniobra.

La correlación entre la oxigenación, las variables respiratorias, hemodinámicas y la TC demuestran que el porcentaje de masa de tejido colapsado cambia con la PaO<sub>2</sub> y esto es responsable de una varianza de 72% de la PaO<sub>2</sub> en el análisis multivariado. El porcentaje de masa colapsado mantiene una fuerte correlación con los cambios de PaO<sub>2</sub> en los mismos individuos durante los pasos del protocolo.

El porcentaje de masa de tejido colapsado demostró mayor relación con el aumento de la PaO<sub>2</sub> en comparación con la medición de porcentaje de volumen de tejido colapsado.

La suma de la PaCO<sub>2</sub> + PaO<sub>2</sub> con un valor mayor a 400 mmHg indica un colapso de al menos 5% con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 82%.

## **Discusión**

Los principales resultados de este estudio pueden resumirse de la siguiente manera, fue posible revertir el colapso pulmonar y estabilizar el pulmón reclutado en la mayoría de los pacientes con ALI/SDRA temprano independientemente de la etiología.

La MR máxima reclutó significativamente mejor que la OLA, existe una relación inversa entre la PaO<sub>2</sub> y la cantidad de masa de tejido colapsado según la TC.

El índice PaO<sub>2</sub> + PaCO<sub>2</sub> ≥ 400 mmHg es un indicador de máximo reclutamiento alveolar.

Es importante destacar que para mantener abierto el pulmón fue necesario una PEEP de 25 cmH<sub>2</sub>O, esta es superior a otros trabajos, al igual que la titulación de PEEP post MR.

El promedio de presiones de apertura de alveolos colapsados fue de 35 a 40 cmH<sub>2</sub>O.

En cuanto a la OLA se observaron resultados sub óptimos.

## **Limitaciones**

Previo a la MR máxima nuestros pacientes fueron expandidos y se eliminaron del estudio cuando se observaba un deterioro hemodinámico.

## **Implicancias clínicas**

Es posible revertir la hipoxemia existente en pacientes distresados ya que la causa es mayoritariamente por un colapso reversible con shunt pulmonar.

Nuestra estrategia resultó de un reclutamiento mantenido mayor a un 95% de espacio muerto. En el análisis tomográfico se observó que no hubo asociación directa con el barotrauma.

## **Comentario**

En los pacientes con SDRA la heterogeneidad en el llenado del parénquima pulmonar da lugar a que existan tanto áreas distendidas como colapsadas. El concepto de baby lung hace referencia a esto, mientras que algunas regiones están relativamente bien aireadas y participan en el intercambio gaseoso otras se encuentran colapsadas, ya sea por contenido inflamatorio en el interior de los alveolos debido a un aumento de la presión intersticial o por el peso del tejido pulmonar.



Investigaciones en el tratamiento del SDRA se han dirigido a establecer estrategias de ventilación protectora basadas en el uso de volúmenes corrientes bajos demostrando un aumento en la supervivencia. Este bajo volumen puede favorecer el colapso alveolar progresivo por apertura y cierre cíclico lo cual aumenta la lesión pulmonar. La aplicación de presión positiva al final de la espiración (PEEP) puede estabilizar el alveolo al evitar la repetición continua de apertura y colapso del parénquima. Para lograr abrir el pulmón y mantenerlo abierto se emplean asociadas a la PEEP las MR alveolar, cuya eficacia sigue en debate. <sup>(1)</sup>

Una MR se define como *la reexpansión de áreas pulmonares previamente colapsadas mediante un incremento breve y controlado de la presión transpulmonar.* <sup>(2)</sup> Está dirigido a crear y mantener una situación libre de colapso con el fin de aumentar el volumen al final de la espiración y mejorar el intercambio gaseoso.

El reclutamiento alveolar tiene 2 componentes fundamentales: el nivel de presión aplicado y el tiempo durante el que se mantiene.

El aumento de la presión transpulmonar, más exactamente transalveolar, dará lugar a la apertura de las unidades alveolares terminales según su presión crítica de apertura, siendo está muy variable según su localización. Según la teoría del “Pulmón abierto” <sup>(1)</sup>, toda la masa pulmonar podría ser reabierta en la fase precoz del SDRA si se aplica la presión transalveolar suficiente. Citando otros estudios, como el de Fotti 2001, para conseguir un reclutamiento completo es necesario aplicar presiones en la vía aérea mayor a 40 cmH<sub>2</sub>O.

Trabajos realizados analizaron la curva P/V y en especial la histéresis de la misma como predictora del reclutamiento alveolar. Se ha observado que el reclutamiento ocurre a lo largo de toda la curva de P/V incluso por encima del punto de inflexión superior <sup>(3)</sup>.

Gattinoni y cols. en su estudio del 2006 en donde también utiliza TC describe el potencial de reclutamiento alveolar con la ecuación: peso de zona no aireada/ peso de zona aireada luego de pasar de 5 a 45 cmH<sub>2</sub>O de PEEP. Borges y cols. utiliza los datos de TC de las siguientes manera: 1) masa pulmonar aireada/ masa pulmonar total (FiO<sub>2</sub> 100%) 2) volumen del pulmón no aireado/ volumen total del pulmón con plestimografía.

En cuanto a los criterios no tomográficos de potencial de reclutamiento, Gattinoni y cols.

<sup>(4)</sup> Utilizan 2 de los siguientes 3 criterios: una  $PaO_2/FiO_2 < 150$  con PEEP de 5 cmH<sub>2</sub>O, disminución del espacio muerto alveolar y aumento de la compliance del sistema respiratorio cuando se aumenta la PEEP de 5 cmH<sub>2</sub>O a 15 cmH<sub>2</sub>O (especificidad de 81% y sensibilidad de 79%). Mientras que Borges en este estudio propone el índice  $PaO_2 + PCO_2 < 400$  mmHg (especificidad de 82 % y sensibilidad de 85 %).

El aumento de la oxigenación dependerá de los cambios en la relación V/Q independientemente del efecto sobre la oxigenación, se considera que el reclutamiento alveolar al aumentar el tejido aireado contribuye a minimizar la heterogeneidad del pulmón y evitar la apertura y cierre cíclico pudiendo prevenir la lesión pulmonar asociada a la VM <sup>(5)</sup>. Estudios realizados tanto en animales como en humanos, aplican distintas técnicas para el reclutamiento alveolar, llevadas a cabo con protocolos distintos por lo que los estudios resultan muy heterogéneos en cuanto a las maniobras realizadas, tipo de pacientes, parámetros, que resulta imposible comparar entre si distintas técnicas de reclutamiento.

En cuanto a esto en los estudios realizados por: Amato y cols. <sup>(6)</sup>, Lapinsky y cols. <sup>(7)</sup>, Grasso y cols. <sup>(8)</sup>, Brower y cols. <sup>(9)</sup>, Dhyr y cols. <sup>(10)</sup>, Girgis y cols. <sup>(11)</sup> Meade y cols. <sup>(12)</sup>, utilizan estrategias de CPAP sostenidas en las cuales utilizaban presiones entre 30 y 45 cmH<sub>2</sub>O y tiempos entre 20 y 40 seg. Otros estudios sin embargo utilizan la técnica de suspiro como el de Pelosi y cols. <sup>(13, 14)</sup>, Patroniti <sup>(15)</sup> o la Maniobra de reclutamiento máximo como Borges y cols (estudio analizado) y De Matos y cols. <sup>(16)</sup>.

No existe la MR ideal lo que si se ha descrito es que los paciente sometidos a dicha MR deberán encontrarse bajo analgesia, miorelajados, con una FIO<sub>2</sub> al 100% y estables hemodinamicamente. La eficacia de las MR depende de factores propios del paciente y de las características del SDRA. Si bien Borges no hace diferencia entre el SDRA de origen pulmonar y extrapulmonar en la eficacia de la MR, otros autores como Crotti, Pelosi y LIM encuentran mayor beneficio en la aplicación de la MR en el SDRA de origen extrapulmonar.

No existe evidencia en cuanto a la frecuencia en la aplicación de la MR, pero si se suelen llevar a cabo en pacientes con SDRA con hipoxemia refractaria, algunos autores las utilizan solo cuando consideran que el pulmón se ha desreclutado como es el caso de desconexión accidental y aspiración de secreciones. <sup>(6,10)</sup>

Los efectos adversos que se describen con mayor frecuencia son la hipotensión y desaturación, en cuanto a otras complicaciones se pueden encontrar el barotrauma, arritmias y translocación bacteriana; este último punto se encuentre en discusión ya que los estudios dan resultados opuestos <sup>(17)</sup>, con respecto a los efectos adversos Borges observo un descenso transitorio del gasto cardiaco sin repercusión clínica. Cabe destacarse que estos efectos son de corta duración y poca relevancia por lo que no suele ser necesario un cambio en la estrategia de ventilación.

## **Bibliografía**

- 1- Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med.* 1992;18:319---21.
- 2- Richard JC, Maggiore SM, Mercat A. Clinical review: bedside assessment of alveolar recruitment. *Crit Care.* 2004;8:163---9.
- 3- Crotti S, Mascheroni D, Caironi P, Pelosi P, Ronzoni G, Mondino M, et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: a clinical study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:131---40.
- 4-Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri M, Quintel M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2006;354:1775---86.
- 5-Lapinsky SE, Mehta S. Bench-to-bedside review: recruitment and recruiting maneuvers. *Crit Care.* 2005;9:60---5.
- 6- Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338:347---54.
- 7-Lapinsky SE, Aubin M, Mehta S, Boiteau P, Slutsky AS. Safety and efficacy of a sustained inflation for alveolar recruitment in adults with respiratory failure. *Intensive Care Med.* 1999;25:1297---301.
- 8-Grasso S, Mascia L, del Turco M, Malacarne P, Giunta F, Brochard L, et al. Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. *Anesthesiology.* 2002;96:795---802.
- 9- Brower RG, Morris A, MacIntyre N, Matthay MA, Hayden D, Thompson T, et al. Effects of recruitment maneuvers in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome ventilated with high positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med.* 2003;31:2592---7.
- 10-Dyhr T, Bonde J, Larsson A. Lung recruitment manoeuvres are effective in regaining lung volume and oxygenation after open endotracheal suctioning in acute respiratory distress syndrome. *Critical Care.* 2003;7:55---62.

- 11- Girgis K, Hamed H, Khater Y, Kacmarek RM. A decremental PEEP trial identifies the PEEP level that maintains oxygenation after lung recruitment. *Respir Care*. 2006;51:1132---9.
- 12- Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:637---45.
- 13- Pelosi P, Cadringer P, Bottino N, Panigada M, Carrieri F, Riva E, et al. Sigh in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:872---80.
- 14- Pelosi P, Bottino N, Chiumello D, Caironi P, Panigada M, Gamberoni C, et al. Sigh in supine and prone position during acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:521---7.
- 15- Patroniti N, Foti G, Cortinovis B, Maggioni E, Bigatello LM, Cereda M, et al. Sigh improves gas exchange and lung volume in patients with acute respiratory distress syndrome undergoing pressure support ventilation. *Anesthesiology*. 2002;96:788---94.
- 16- De Matos GF, Stanzani F, Passos RH, Fontana MF, Albaladejo R, Caserta RE, et al. How large is the lung recruitability in early acute respiratory distress syndrome: a prospective case series of patients monitored by computed tomography. *Crit Care*. 2012;16:R4.
- 17- Piacentini E, Villagr a A, López-Aguilar J, Blanch L. Clinical review: the implications of experimental and clinical studies of recruitment maneuvers in acute lung injury. *Critical Care*. 2004;8:115---21.