



HOSPITAL DE CLÍNICAS
Dr. Manuel Quintela



LESIÓN PULMONAR INDUCIDA POR VENTILACIÓN MECÁNICA: ANÁLISIS DESDE UN MODELO EXPERIMENTAL

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DR. MANUEL QUINTELA - UNIDAD ACADÉMICA DE
MEDICINA INTENSIVA; 2024**

AUTORES:

ANTONELLA REGGIARDO¹, LUCÍA STURLA¹, SOFIA TEJERA¹, MILAGROS
TELLECHEA¹, ANALÍA TEXEIRA¹, GERÓNIMO VILARRUBI¹.

ORIENTADOR:

DR. ARTURO BRIVA²

¹ Ciclo de Metodología Científica II 2024-Facultad de Medicina-
Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

² Unidad Académica de Medicina Intensiva-Facultad de
Medicina-Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.



CICLO DE
METODOLOGÍA
CIENTÍFICA
II - 2024
GRUPO 105



Índice de contenidos

1.	Resumen	
1.1.	Graphical abstract.....	página 4
1.2.	Resumen.....	página 5
1.3.	Abstract.....	página 5
2.	Introducción.....	página 6
3.	Objetivo	
3.1.	Objetivo general.....	página 13
3.2.	Objetivos específicos.....	página 13
4.	Metodología.....	página 13
5.	Resultados.....	página 17
6.	Discusión.....	página 19
7.	Conclusiones.....	página 22
8.	Referencias Bibliográficas.....	página 22
9.	Agradecimientos.....	página 24
10.	Anexos.....	página 25

Índice de figuras y tablas

Figura 1 - Comparación de medias en Mechanical power, utilizando la presión transpulmonar y la presión traqueal, para cada uno de los grupos de estudiopágina 18

Figura 2 - Comparación de medias en Driving Pressure, sobre la presión transpulmonar y traqueal, para cada uno de los grupos de estudiopágina 18

Tabla I - Datos originales del estudio en 2018 grupo VT Alto + ZEEP.....página 26 - 27

Tabla II - Datos originales del estudio en 2018 grupo VT bajo + PEEP.....página 28 - 29

Tabla III - Datos originales del estudio en 2018 grupo VT bajo + ZEEP.....página 30 - 31

Tabla IV - Datos originales del estudio en 2018 grupo CONTROL.....página 32 - 33

Tabla V - Valores de media y desvío estándar del Mechanical Power y la Driving Pressure en P1 y P2 tanto en la presión transpulmonar como en la tráquea, para cada uno de los grupos de estudio.....página 17

Tabla VI - Valor p de significación en el test de Tukey's al comparar las medias de los grupos de daño o protección contra el grupo de control, tanto en MP como en DP.....página 18

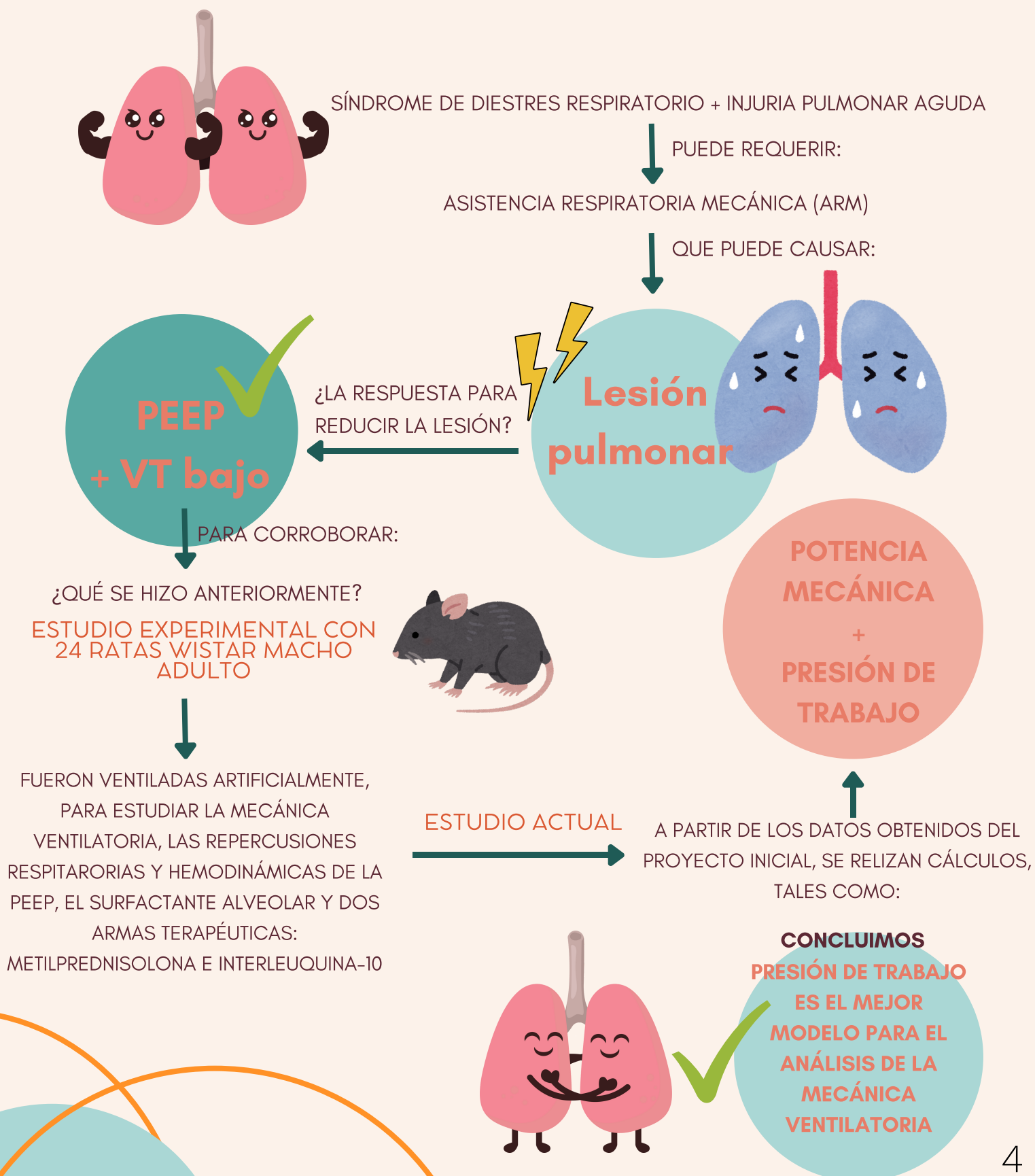
Tabla VII - Valor p de significación en el test de Tukey's al comparar las medias de los grupos con o sin PEEP, con volúmenes bajos.....página 19

Tabla de abreviaturas

AVM	Asistencia Ventilatoria Mecánica
PEEP	Presión Positiva al final de la Espiración
IPA	Injuria Pulmonar Aguda
SDRA	Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda
VT	Volumen Corriente
VILI	Lesión Pulmonar Inducida por Ventilación Mecánica
MP	Potencia Mecánica (Mechanical Power)
DP	Presión de Trabajo (Driving Pressure)
Ptp	Presión Transpulmonar
Pes	Presión Esofágica
Ptr	Presión Traqueal
ZEEP	PEEP cuando tiene valor 0
CTRL	Grupo control

1.1 GRAPHICAL ABSTRACT

LESIÓN PULMONAR INDUCIDA POR VENTILACIÓN MECÁNICA: ANÁLISIS DESDE UN MODELO EXPERIMENTAL



1.2 Resumen

En este proyecto de investigación, se pretende evaluar cómo afecta la mecánica ventilatoria a los pulmones a nivel local y sistémico.

El síndrome de distrés respiratorio agudo es común en pacientes críticos, este junto a la injuria pulmonar aguda pueden requerir Asistencia Respiratoria Mecánica (ARM) como parte de su tratamiento que puede en sí misma, lesionar el pulmón. La presión positiva al final de la espiración, PEEP, es un tratamiento propuesto para la lesión generada.

Por dicha razón, se realizó previamente un estudio en modelo de investigación animal de tipo experimental y observacional a partir de 24 ratas Wistar macho adulto. Dichas ratas, fueron ventiladas artificialmente para estudiar la mecánica ventilatoria, las repercusiones respiratorias y hemodinámicas de la PEEP, el surfactante alveolar, y dos armas terapéuticas: metilprednisolona e interleuquina-10; los bloqueadores de la respuesta inflamatoria.

En este trabajo se pretende analizar datos ya registrados en el estudio previo almacenados en planillas electrónicas y realizaremos cálculos novedosos a partir de los avances del conocimiento (concepto de potencia mecánica y presión de trabajo).

Realizados los cálculos correspondientes evidenciamos que independientemente de si se realiza una pausa espiratoria o no, los resultados son los mismos en ambos modelos y concluimos que: la presión de trabajo es un mejor modelo de análisis de la mecánica ventilatoria que la potencia mecánica, ya que evidencia varios patrones de daño potencial, identificando no solo el volumen corriente como un posible inductor de daño, sino también la presencia o no de PEEP.

1.3 Abstract

The aim of this research project is to evaluate how ventilatory mechanics affects the lungs at local and systemic level.

Acute respiratory distress syndrome is common in critically ill patients, this together with acute lung injury may require Mechanical Ventilatory Assistance

(MVA) as part of their treatment, which can itself injure the lung. Positive end-expiratory pressure, PEEP, is a proposed treatment for the injury generated.

For this reason, an experimental and observational animal research model study was previously performed on 24 adult male Wistar rats. These rats were artificially ventilated to study ventilatory mechanics, respiratory and hemodynamic repercussions of PEEP, alveolar surfactant, and two therapeutic weapons: methylprednisolone and interleukin-10; blockers of the inflammatory response.

In this work we will analyze data already recorded in the previous study stored in electronic spreadsheets and perform novel calculations based on the advances in knowledge (concept of mechanical power and driving pressure).

After performing the corresponding calculations, we found that regardless of whether an expiratory pause is performed or not, the results are the same in both models and we conclude that: working pressure is a better model for analyzing ventilatory mechanics than mechanical power, since it shows various patterns of potential damage, identifying not only tidal volume as a possible inducer of damage, but also the presence or absence of PEEP.

2. Introducción

La injuria pulmonar aguda (IPA) alude a una disminución rápidamente progresiva de la función pulmonar, que puede originarse por varias circunstancias, como infecciones, traumas o exposición a tóxicos. Se distingue por la inflamación de los tejidos pulmonares y la modificación en la función del intercambio de gases durante los alvéolos.

A partir de la respuesta inflamatoria, la IPA afecta la integridad de la barrera entre el epitelio alveolar y el endotelio capilar, provocando un incremento en la permeabilidad y la acumulación de líquido lleno de proteínas en el espacio alveolar. Esto genera edema pulmonar de tipo lesional, aumentando el trabajo respiratorio y reduciendo los niveles de oxígeno en sangre arterial (hipoxemia).

Para que el espacio alveolar sea eficiente en el intercambio gaseoso con el menor trabajo respiratorio posible, el surfactante pulmonar, generado por los neumocitos de tipo II, tiene un rol vital. Al desarrollarse la IPA, la producción y el funcionamiento del surfactante pueden verse afectadas por la inflamación y el daño a las células epiteliales alveolares, los neumocitos tipo II. Esto puede provocar un incremento en la tensión superficial durante los alvéolos, lo que puede provocar el colapso alveolar, aumento del trabajo e insuficiencia respiratoria. (20)

Los pacientes con IPA pueden desarrollar hipoxemia muy severa, con alta mortalidad pudiendo necesitar asistencia respiratoria mecánica.

La combinación de insuficiencia respiratoria, edema pulmonar, y aumento del trabajo, puede evolucionar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que es la condición más severa a la que puede evolucionar esta enfermedad.

Se distingue del edema pulmonar cardiogénico, porque este último es causado por un aumento de la presión hidrostática capilar y no por daño alveolar difuso como en el SDRA.

En los casos de SDRA, la asistencia ventilatoria mecánica (AVM) es la estrategia que ha permitido mejorar la sobrevida de estos pacientes. Para esto, se aconseja la ventilación mecánica protectora con volúmenes corrientes bajos (6 ml/kg de peso ideal) para disminuir el daño pulmonar. Además, se debaten tácticas como la postura en decúbito prono y la aplicación de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) para potenciar la oxigenación en situaciones severas que no pueden ser atendidas mediante la ventilación tradicional. (18)

Una investigación prospectiva, llevada a cabo por Tomicic y su equipo, en pacientes con SDRA e IPA, examinó a los pacientes durante un lapso de tiempo establecido, siguiendo un protocolo particular, con el objetivo de valorar la eficiencia de la ventilación mecánica ajustada a través de la curva de presión-volumen de flujo lento (P/V-FL).

La implementación de la curva P/V-FL posibilitó la personalización de los parámetros ventilatorios, lo que culminó en una mejoría notoria en el

intercambio de gases. Al identificar los puntos de inflexión inferior (PII) y superior (PIS) de la curva, se pudo establecer un nivel óptimo de PEEP (Presión Positiva al final de la Espiración) y reducir el volumen corriente (VT), lo que resultó en una mejora en la relación PaO_2/FiO_2 (indicador de oxigenación) y una disminución en el índice de oxigenación tisular, sin alterar significativamente el gasto cardíaco o la entrega de oxígeno. (19)

La PEEP potencia la oxigenación al mantener los alvéolos abiertos, incrementando así la superficie disponible para la transferencia de gases. Esto resulta particularmente beneficioso en pacientes con SDRA, donde la infiltración difusa en los pulmones disminuye considerablemente la oxigenación de la sangre al generar colapso alveolar y disminución de la distensibilidad pulmonar. Un incremento en la PEEP puede incrementar la relación PaO_2/FiO_2 , un marcador crucial de la función de los pulmones.

Como ya hemos mencionado, la hipoxemia en el SDRA es un hecho característico y que condiciona gran parte de la mortalidad de esta patología. Por ese motivo, es fundamental intentar identificar los mecanismos que generan la hipoxemia, para poder establecer la mejor estrategia de soporte respiratorio posible.

En el SDRA existen áreas pulmonares que están ventiladas pero no perfundidas (espacio muerto), mientras que otras se encuentran perfundidas pero no ventiladas (efecto shunt). El uso de PEEP mejora la ventilación de zonas que previamente se habían colapsado, reduciendo el shunt intrapulmonar y potenciando la oxigenación.

La PEEP es un componente de la estrategia de ventilación protectora, cuyo objetivo es reducir al mínimo el perjuicio provocado por el ventilador. Al prevenir la reapertura y colapso reiterado de los alvéolos (un fenómeno denominado "atelectrauma"), se disminuye la tensión mecánica, y por lo tanto la inflamación pulmonar y el peligro de lesión provocada por el ventilador (VILI). (18)

La injuria pulmonar aguda (IPA) y el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) (1) son dos formas que integran un proceso de daño pulmonar dinámico, de base inflamatoria.

Las claves fisiopatológicas de las alteraciones podrían resumirse en:

1) MECÁNICA PULMONAR: El edema intersticio - alveolar sumado a la inactividad o alteración del surfactante a nivel alveolar provoca un aumento en la tensión superficial del mismo y su inestabilidad, generando así atelectasias y disminuyendo la compliance pulmonar. Esto determina un aumento del trabajo respiratorio lo que muchas veces conduce a fatiga muscular, insuficiencia respiratoria y por último, a la necesidad de utilización de AVM en áreas de Cuidados Intensivos (9). A nivel clínico, siempre ha sido difícil medir, de forma precisa, la mecánica pulmonar, lo que enfatiza la importancia del trabajo en modelos animales.

2) ALTERACIÓN DEL INTERCAMBIO GASEOSO: el shunt (por atelectasias) y la baja relación Ventilación/Perfusión - índice V/Q (por colapso alveolar parcial o de pequeña vía aérea) pueden explicarse por la alteración aguda del sistema alveolar de surfactante y la generación de edema pulmonar de tipo lesional. El surfactante disminuye la tensión superficial a nivel intraalveolar, ésta es una propiedad de la superficie de los líquidos generada por la fuerza que ejercen las moléculas para mantenerse unidas contra una fuerza externa. Los lípidos hidrofóbicos del surfactante permiten que los alvéolos se distiendan durante la inhalación y evitan que se colapsen durante la exhalación; esto permite tener a disposición una gran superficie de intercambio gaseoso durante cada inspiración a un costo de esfuerzo mecánico muy reducido. La tensión superficial dentro del alveolo pasa de ser de 70 mN/m (milinewton por metro) a ser de 2 mN/m gracias al surfactante pulmonar. Tal es así que, la aplicación de surfactante por vía transbronquial(2) mejoró el intercambio gaseoso en modelos de injuria, en casos de: vagotomía cervical (con edema con alto contenido protéico)(3), inducción de neumonía(4), lesión por hiperoxia(5), ácido oleico(2), entre otros.

3) FORMACIÓN DE EDEMA PULMONAR. En el SDRA, el edema alveolar e intersticial son claves, la disminución de ambos mejorará el comportamiento del surfactante de acuerdo a la ley de Starling.

En el SDRA, la hipertensión pulmonar contribuye tanto al edema como al deterioro de la performance del ventrículo derecho, por lo que ésta se vincula con un aumento de la mortalidad.

La IPA y el SDRA son entonces secuelas clínicamente reconocibles de una reacción inflamatoria compleja por lo que se puede evaluar de manera clínica, daños a otros órganos por estas mismas patologías.

Es por esto que, la investigación de los mecanismos inflamatorios y el análisis y corrección de las alteraciones de la mecánica ventilatoria (con el agregado de Presión Positiva al Final de la Espiración - PEEP) durante la ventilación mecánica han ganado importancia y se han convertido en elementos claves en diferentes líneas de investigación a nivel internacional.

La ventilación mecánica es un sistema de soporte vital utilizado luego de las cirugías o como apoyo ventilatorio en pacientes con daño pulmonar; y a pesar de que es una buena herramienta de soporte, difiere mucho de la fisiología de la respiración pulmonar normal, y estas diferencias son la causa de daño extra al parénquima y a órganos vecinos.

La evidencia del daño alveolar por AVM aparece en 1967 cuando se le asocia el término "pulmón de respirador" a los pulmones evaluados de pacientes post-mortem que fueron sometidos a terapias con AVM durante el transcurso de su patología. En éstos pulmones se evidenció la formación de membranas hialinas y de infiltrados alveolares extensos. (16)

A capacidades residuales funcionales mínimas la resistencia vascular pulmonar adquiere sus valores más bajos, sin embargo estas resistencias aumentan tanto con volúmenes mayores como con volúmenes menores. Al aumentar el diámetro de los alvéolos al final de la inspiración, se genera una sobredistensión de los mismos y daño citoarquitectural subyacente (15); esto genera aumento de la permeabilidad de los alvéolos con el consiguiente edema intrapulmonar y surfactante deficiente. Además las arteriolas que transitan entre los mismos son comprimidas, lo que disminuye su diámetro, aumenta su resistencia y genera un aumento de la presión arterial sistémica, con las correspondientes consecuencias cardiovasculares de la hipertensión. (14) El daño cardiovascular ocurre también con la utilización de PEEP. Esta presión a nivel alveolar es transmitida hacia el espacio capilar pulmonar, lo que conlleva a una alteración en el sector arterial provocando así una sobrecarga para el ventrículo derecho y una caída de la precarga del ventrículo izquierdo que dificulta el llenado de la misma. Esto puede

manifestarse en el monitoreo hemodinámico al aumentar la presión venosa central (repercusión en cavidades cardíacas derechas) y descender el gasto cardíaco (repercusión en cavidades cardíacas izquierdas).

Amato y colaboradores (11), en forma reciente compararon la estrategia convencional de la ventilación mecánica (Volumen corriente de 10-15 ml/Kg, PEEP mínima guiado por FiO₂ y hemodinamia y PaCO₂ normal) con una estrategia alternativa en la cual mantiene la presión al final de la espiración por encima del P_{inf}, Vt < 6 ml /Kg, presión pico < 40 cmH₂O, hipercapnia permitida y utilización de modos de ventilación con presión limitada. Amato y col. detectaron que este nuevo manejo ventilatorio en pacientes con IPA, mejoró significativamente la función pulmonar, aumentando las oportunidades en la recuperación pulmonar y del desligamiento temprano durante la ventilación mecánica. Roy G. y colaboradores realizaron un estudio similar en el cual valoraron si ventilar a los pacientes con volúmenes corrientes bajos de 6ml/kg mejoraba los resultados contra los pacientes que eran ventilados con volúmenes altos de 12ml/kg, el estudio tuvo que ser interrumpido porque la mortalidad en los pacientes ventilados con volúmenes bajos disminuyó significativamente. (12)

Valenza y col(8). desarrollaron la hipótesis de que ciertas estrategias ventilatorias pueden promover el daño pulmonar llevando así a la liberación de mediadores pro-inflamatorios y consiguientes pasos ya mencionados. Se obtuvieron curvas Presión-Volumen de pulmones aislados de 9 ratas. Los animales fueron asignados al azar a 3 estrategias ventilatorias: control (Volumen corriente=7ml, PEEP=5cmH₂O), alto volumen con alto PEEP (Volumen corriente=15ml, PEEP=15 cmH₂O) y alto volumen con bajo PEEP (Volumen corriente=15ml, PEEP=0cmH₂O). Pudieron verificar que luego de 100 minutos de ventilación mecánica, la ventilación alto volumen con bajo PEEP provoca una disminución en la compliance asociado al desplazamiento a la derecha de la curva P-V y con un consiguiente aumento de 23 veces en la concentración de citoquinas.

El SDRA es común en pacientes críticos, y junto a la injuria pulmonar aguda pueden exigir AVM como soporte respiratorio; la cual puede, en sí misma, lesionar el pulmón. Uno de los mecanismos propuestos para solventar el problema es la presión positiva al final de la espiración (PEEP), junto a toda otra

serie de parámetros ventilatorios; pero ésta debe ser manejada con cautela porque puede ser parte también de un mecanismo lesional agregado sobre el tejido pulmonar.

De esta manera se han elaborado estrategias que pretenden proteger al tejido pulmonar de lo que se conoce como "lesión pulmonar inducida por el ventilador" (VILI, por su sigla en inglés) y analizar de qué manera puede evaluarse el daño pulmonar que ocurre al asistir pacientes que requieren ventilación mecánica.

A partir de esta premisa se utilizarán datos obtenidos, pero no procesados, de un modelo experimental en ratas que ya fue presentado a CEUA en el año 2018 (<https://www.expe.edu.uy/expe/resoluci.nsf/cea2c069ea82a59e03256eef004a0b7e/01f8e868c5f7bfc1032582e3006c02c7?OpenDocument&Highlight=0,briva,experimentacion>).

En el anterior modelo se exploraron estrategias de ventilación mecánica protectoras y lesivas del tejido pulmonar, quedando pendiente analizar aspectos de la mecánica ventilatoria que puedan ser trasladables a las estrategias clínicas de asistencia a los pacientes ventilados. En los últimos años se han propuesto dos estrategias que pretenden detectar a nivel clínico, patrones de ventilación mecánica con potencial protector, o al menos que generen el menor daño posible al tejido pulmonar.

En este sentido la estrategia propuesta por Amato y colaboradores plantea ajustar la ventilación mecánica reduciendo la presión de trabajo pulmonar ("Driving Pressure", (DP)), es decir, la diferencia entre la presión en la vía aérea al final de la inspiración o meseta y la presión al final de la espiración (PEEP). Este enfoque tiene como objetivo intentar airear el tejido pulmonar con la mejor distribución del gas y la menor tensión parietal posible. Por otro lado, los trabajos presentados por Marini y colaboradores proponen un enfoque que toma en cuenta otras variables y lo describen como cálculo de potencia mecánica ("Mechanical Power", (MP)), medida que representa la cantidad de energía transmitida desde el ventilador mecánico al sistema respiratorio del paciente, considerando la presión, el volumen, el flujo y la frecuencia respiratoria. Este modelo funciona como guía para buscar el menor daño asociado a la ventilación mecánica y surge debido a la creciente evidencia de que el daño pulmonar

inducido por AVM es favorecido por el volumen de aire, la frecuencia ventilatoria y la deformación del parénquima (13).

A nivel clínico ambas estrategias tienen factores a favor y en contra de su utilización, por lo que realizar los cálculos de ambos índices a partir de un modelo experimental resulta una muy buena oportunidad de establecer si es posible validar estas estrategias. Los datos del modelo experimental que serán analizados fueron obtenidos en el estudio previo, pero el equipo investigador no aplicó estos índices en el análisis, por lo que a un modelo ya establecido de lesión, ésta es una oportunidad de aportar nuevo conocimiento al área.

3. Objetivos:

3.1 Objetivo general: Evaluar cómo afecta la mecánica ventilatoria a los pulmones a nivel local y sistémico.

3.2 Objetivos específicos

3.2.1 Evaluar la mecánica ventilatoria y sus respectivas modificaciones en respuesta a distintos patrones ventilatorios.

3.2.2 Cuantificar el potencial lesional de esos patrones ventilatorios a través de la medida de "Driving Pressure" y "Mechanical Power".

3.2.3 Identificar si existen diferencias cuantificables utilizando el DP y MP con dos niveles de presión meseta (1 seg o 5 seg).

4. Metodología

El presente estudio es de tipo experimental y observacional, y para su desarrollo se empleó parte de los datos obtenidos durante el desarrollo del modelo experimental en 2018 previamente mencionado.

En el mismo se empleó una población y muestra compuesta por 24 ratas Wistar macho adultas.

Para definir los grupos de estudio, se consideraron variables cuantitativas, entre las cuales se incluyeron el volumen corriente y la presión positiva al final de la espiración (PEEP).

Se utilizaron registros de 24 animales sedados, analgesiados y curarizados siguiendo el protocolo aprobado por la Comisión Honoraria de Experimentación Animal. Se distribuyeron dichas ratas en 4 grupos, de 6 ratas cada uno, a las que se les realizó 30 oclusiones, obteniendo 90 registros para cada punto de presión medido. Dentro de esos 4 grupos se modificaban las variables anteriormente mencionadas determinando así, los grupos establecidos a continuación:

A-Control: se realizó la medición de la mecánica pulmonar inmediatamente luego de la sedación y relajación, no excediendo los 5 minutos hasta la obtención de los registros. Con volumen corriente bajo de 6 ml/kg, a una frecuencia de 25 ciclos por minuto, PEEP de 10 cmH₂O.

B-Lesión pulmonar: volumen corriente alto de 35 ml/kg, a una frecuencia de 25 ciclos por minuto, PEEP de 0 cmH₂O, con una duración de 35 min.

C-Protección pulmonar: volumen corriente bajo de 6 ml/kg, a una frecuencia de 25 ciclos por minuto, PEEP de 10 cmH₂O, ventiladas por 35 min.

D-Efecto del volumen corriente: Tenemos un volumen corriente bajo (VC 6 ml/kg, frecuencia de 25 ciclos por min, con PEEP 0 cmH₂O, ventiladas durante 35 min.

Los valores de presión, flujo y volumen tanto en vía aérea como a nivel esofágico obtenidos de dicho estudio experimental, fueron registrados en planilla de Excel, lo que constituyó nuestra fuente de datos para analizar.

Los parámetros obtenidos surgieron de la oclusión rápida de la vía aérea al final de la inspiración, como lo describió Bates y cols (6). Ésta técnica, utilizada también en el Departamento de Fisiopatología (10), permite discriminar los

diversos componentes que están involucrados en la mecánica ventilatoria y sus alteraciones.

Después de la oclusión de la vía aérea (que debe durar al menos 5 segundos), en el registro de presión traqueal se observó un pico máximo ($P_{max,rs}$), seguido de una caída rápida hasta un punto de inflexión ($P_{i,rs}$; P_1), luego del cual se produjo un descenso lento de la presión hasta una meseta. Este valor en la meseta corresponde a la presión de retracción elástica del sistema respiratorio ($P_{el,rs}$; P_2). La disminución inicial de la presión, es decir la diferencia entre $P_{max,rs}$ y $P_{i,rs}$, es producida por el componente viscoso de la vía aérea central, fundamentalmente. La disminución que le sigue se vincula al componente viscoelástico de la vía aérea periférica principalmente, y corresponde a la diferencia entre la $P_{i,rs}$ y la $P_{el,rs}$. La presión total del sistema respiratorio corresponde a la diferencia entre la $P_{max,rs}$ y la $P_{el,rs}$. El mismo análisis se realizó para el pulmón, donde se utilizó la presión transpulmonar que se obtiene de la resta entre la presión en vía aérea y la esofágica, que se asume igual a la pleural.

Las presiones correspondientes a la pared torácica se obtuvieron sustrayendo los valores pulmonares a los del sistema respiratorio. Las elastancias estáticas del sistema respiratorio y del pulmón (Est,rs y Est,L respectivamente) fueron calculadas dividiendo las presiones elásticas correspondientes ($P_{el,rs}$ y $P_{el,L}$ respectivamente) por el volumen corriente (V_t). La elastancia estática de la pared torácica fue calculada sustrayendo Est,L de Est,rs . La elastancia dinámica de la pared torácica ($E_{dyn,w}$) se calculó sustrayendo el valor de $E_{dyn,l}$ a $E_{dyn,rs}$.

Para obtener estos parámetros se realizaron 30 oclusiones a cada animal y se elaboró luego el promedio para cada uno y el promedio de cada grupo.

A partir de estos datos, se realizaron los siguientes cálculos, incluyendo a todos los animales incorporados. Entre ellos, se determinó la Presión Transpulmonar (P_{tp}) para cada uno de los grupos, la misma se calculó restándole la presión esofágica (P_{es}) a la presión traqueal (P_{tr}). A modo de resumen: Presión Transpulmonar = $P_{tr} - P_{es}$.

Dentro de los valores de P_{tp} obtuvimos: $P_{tp\ max}$, el cual corresponde al pico máximo luego de la oclusión de la vía aérea, luego el $P_{tp\ 1}$ que corresponde al

punto de inflexión, y el Ptp 2 que corresponde a la presión de retracción elástica del sistema respiratorio.

A partir de ello, se calculó el MP (2) en los 4 grupos, tanto en P1 como en P2. Siguiendo la técnica propuesta por Gattinoni y col (7), se calculó qué impacto tienen las variables que a lo largo del tiempo generan la deformación alveolar en cada grupo. En síntesis, $MP = 0.098 \cdot FR \cdot (P_{\text{máx}} - \frac{1}{2} DP)$

Posteriormente se realizó el cálculo de DP (3) en los 4 grupos, tanto en P1 como en P2. Siguiendo la técnica propuesta por Amato y col (11) se calculó qué presión fue necesaria para obtener la deformación alveolar. A modo de síntesis: $DP = P1 - PEEP$.

De esta manera se pudo determinar a través de estas dos técnicas si existe evidencia de protección o daño con cada uno de los patrones ventilatorios diseñados y cuál de las dos estrategias es más sensible para detectar injuria pulmonar.

Una vez que se obtuvieron los datos de MP y DP fueron calculados la media y el desvío estándar para cada grupo.

Para continuar con el análisis de los datos se utilizó el análisis de varianza (ANOVA), la cual es una técnica estadística utilizada para comparar las medias de tres o más grupos y determinar si hay diferencias estadísticamente significativas entre ellas.

Este análisis permite saber si al menos un grupo es diferente de los otros en términos de su media, aunque no identifica específicamente cuáles grupos difieren entre sí.

A partir del ANOVA, se plantea una hipótesis nula que establece que las medias de los grupos son iguales (no existan diferencias significativas). Para rechazar ésta hipótesis y aceptar la hipótesis alternativa (que afirma que al menos un grupo es diferente), se utiliza un valor p, el cual compara con un nivel de significancia preestablecido, siendo su valor 0.05. Como el valor p obtenido es menor que este nivel de significancia, se considera que la diferencia observada

entre las medias es estadísticamente significativa, lo cual valida nuestra hipótesis alternativa.

Cumplido el paso inicial de identificar al menos una diferencia significativa entre los grupos, se puede utilizar alguno de los test post hoc que permite avanzar en el análisis. En este caso se utilizó el test de Tukey's.

Para el test de Tukey's, un valor $p < 0.05$ nos indica que hay diferencias significativas entre las medias de los grupos que se están comparando.

Finalizando, al tratarse de un modelo experimental ya realizado, fueron tomados los datos que conforman el registro de los investigadores, y se asumió que cualquier otro dato que no cumpliera con los requisitos experimentales ya fue descartado previamente.

5. Resultados:

A partir de los datos originales obtenidos en el estudio en 2018 (véase Anexos, **Tablas I- IV**) se calculó el MP y DP para cada uno de los grupos. Los valores calculados fueron expresados como media y desvío estándar obteniéndose la **Tabla V**. Se puede ver en esta ocasión una clara diferencia entre la media de los valores de VT Alto + ZEEP contra el resto de los grupos, tanto en el análisis del MP como del DP, como se puede observar en la **Figuras 1 y 2**.

Tabla V. Valores de media y desvío estándar del MP y la DP en P1 y P2 tanto en la presión transpulmonar como en la tráquea, para cada uno de los grupos de estudio.

	CTRL ($\bar{X}$; s)	VT Alto + ZEEP ($\bar{X}$; s)	VT Bajo + PEEP ($\bar{X}$; s)	VT Bajo + ZEEP ($\bar{X}$; s)
MP ptr 1	19,86 (3,99)	1120,07 (531,35)	54,83 (12,4)	35,65 (7,01)
MP ptr 2	23,55 (4,71)	1224,78 (581,8)	61,19 (14,63)	41,5 (9,6)
MP ptp 1	25,50 (4,91)	1211,41 (549,3)	83,27 (17,73)	49,85 (8,5)
MP ptp 2	28,05 (5,70)	1293,09 (578,1)	85,43 (16,75)	51,91 (11,44)
DP ptr 1	5,42 (1,17)	18,51 (3,74)	8,85 (2,46)	8,44 (2,3)
DP ptr 2	3,88 (0,70)	13,23 (1,86)	5,95 (2,11)	6,25 (2,01)
DP ptp 1	3,31 (1,58)	13,4 (5,08)	7,26 (2,51)	3,65 (1,94)
DP ptp 2	2,12 (1,06)	9,38 (2,61)	6,3 (0,85)	2,74 (0,82)

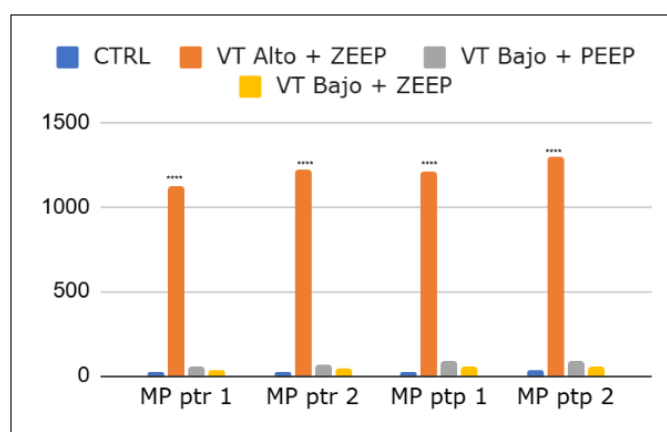


Figura 1: Las barras representan las medias de MP para cada grupo de estudio, utilizando los valores de P1 y P2, tanto en la Ptr como en la Ptp.
 *= valor $p < 0.05$
 **= valor $p < 0.01$
 ***= valor $p < 0.001$
 ****= valor $p < 0.0001$

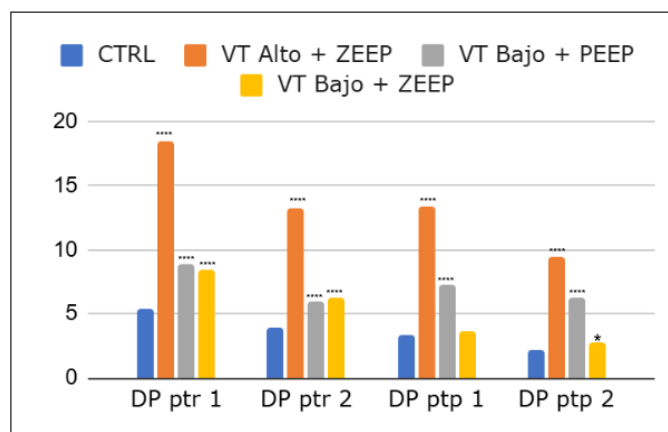


Figura 2: Las barras representan las medias de DP para cada grupo de estudio, utilizando los valores de P1 y P2, tanto en la Ptr como en la Ptp.
 *= valor $p < 0.05$
 **= valor $p < 0.01$
 ***= valor $p < 0.001$
 ****= valor $p < 0.0001$

Las medias fueron comparadas mediante el test de ANOVA y al obtener diferencias significativas, con un valor $p < 0.05$, se realizó el test post hoc de Tukey's para verificar cuáles eran las medias que diferían entre sí cuyos resultados se observan en la **Figura 1 y 2**, y en las **Tablas VI y VII**.

Tabla VI: Valor p de significación en el test de Tukey's al comparar las medias de los grupos de daño o protección contra el grupo de control, tanto en MP como en DP.

	VT Alto + ZEEP vs. CTRL	VT Bajo + ZEEP vs. CTRL	VT Bajo + PEEP vs. CTRL
MP ptr 1	<0.0001	0,9785	0,8138
MP ptr 2	<0.0001	0,9761	0,8216
MP ptp 1	<0.0001	0,9337	0,4938
MP ptp 2	<0.0001	0,9456	0,544
DP ptr 1	<0.0001	<0,0001	<0,0001
DP ptr 2	<0.0001	<0,0001	<0,0001
DP ptp 1	<0.0001	0,8825	<0,0001
DP ptp 2	<0.0001	0,034	<0,0001

Tabla VII: Valor p de significación en el test de Tukey 's al comparar las medias de los grupos con o sin PEEP, con volúmenes bajos.

	VT Bajo + PEEP vs. VT Bajo + ZEEP
MP ptr 1	0,9626
MP ptr 2	0,9689
MP ptp 1	0,847
MP ptp 2	0,8647
DP ptr 1	0,7114
DP ptr 2	0,6644
DP ptp 1	<0,0001
DP ptp 2	<0,0001

6. Discusión:

En base a los datos de los resultados proporcionados en la sección anterior se pudo evidenciar que independientemente de que modelo se utilice, el uso de VT Alto + ZEEP es reconocido como una mecánica ventilatoria con potencial daño pulmonar. Cuando se analizaron los datos en MP tanto valorando la ptr como la ptp, el único grupo que difiere significativamente del grupo de control es el grupo de mayor daño, que utiliza VT alto + PEEP de 0 cmH₂O (ver figura 1). Mencionado esto, se evidenció que el MP no reconoce como potencialmente dañino ninguno de los otros patrones ventilatorios que no sean el VT Alto + ZEEP, porque al compararlos estadísticamente contra el grupo control, ninguno de los otros dos grupos evidenció una diferencia significativa contra el mismo (valor $p > 0.05$), como se ve en la Tabla VI.

También se pudo evidenciar en el DP que valorando en ambas presiones y antes y después de la pausa inspiratoria, todos los grupos difieren del control; a excepción del VT Bajo + PEEP de 0 cmH₂O, el cual no difiere significativamente del grupo de control (ver figura 2), lo que resultó inesperado, ya que de acuerdo a las conclusiones obtenidas por análisis experimentales citados, se esperaría observar un aumento del daño del parénquima por Atelectrauma. Una posible causa de estos resultados es que, al ser un estudio en el cual la ventilación fue de solamente 30 minutos, es posible que no se haya generado el daño suficiente como para ser detectado por los modelos utilizados.

A partir del análisis de datos, se evidenció que el DP es más sensible para identificar cambios de mecánica pulmonar inducidos por la ventilación mecánica que el MP ya que todos los grupos tienen p significativo contra el control como se ve en la Tabla VI.

Se pudo concluir entonces que utilizar VT Alto puede generar potencial daño, y que utilizar VT Bajo no genera tanto daño como el VT Alto, esto podemos observar al comparar las medias entre los grupos como se observa en la Tabla V.

La otra variable que se utilizó para evidenciar daño pulmonar fue la PEEP, si se analizan los datos de los grupos en los que se utilizó Volumen Bajo con y sin PEEP en la Tabla V se constata mucha diferencia entre los daños e intuitivamente se debería pensar que si hay diferencia entre ambos grupos debido a la evidencia del rol protector de la PEEP proporcionada por la bibliografía citada. Si se compara utilizando DP los grupos con PEEP y sin PEEP manifiesta que en tr no hay diferencias significativas pero en ptp si hay diferencias significativas como se observa en la Tabla VII; no se puede confirmar en este estudio que la PEEP tenga un poder protector, pero sí se pudo apreciar que generó un cambio en la mecánica del pulmón. A pesar de que es poca la diferencia, en pacientes la utilización de PEEP favorece también el intercambio gaseoso al permitir la mejor difusión de dióxido de carbono y oxígeno entre la barrera hemato-alveolar y no solo la protección de daño del parénquima, por lo que la utilización de PEEP sigue siendo justificada.

Por último, se demostró que medir en P1 o P2, luego de la pausa, no brinda diferencias en los resultados en ninguno de los dos modelos, por lo que se podría evitar realizar la misma para analizar la mecánica ventilatoria en pacientes con AVM.

Es importante destacar que se debe considerar que estos datos obtenidos son en un modelo experimental de ventilación corta de 30 minutos por lo que no se pueden extrapolar a un modelo con ventilación más prolongada.

A pesar de qué haya pequeñas diferencias entre los dos grupos, si se evalúa la ventilación mecánica en el área clínica, no se puede realizar sin PEEP dado que no se le genera un daño al paciente.

En los casos en los que se utilizan volúmenes bajos sin PEEP se genera más lesión pulmonar a medida que pasa el tiempo de tratamiento dado que retiene más CO₂, los pulmones tienden a colapsar y disminuye el oxígeno en sangre. A raíz de esta razón, no se realiza el experimento en humanos.

Se puede verificar entonces en este estudio que los resultados fueron similares a los obtenidos por Ya-Chi Lee y colaboradores en su estudio publicado en 2024 en el cual observan que en 112 pacientes con asistencia ventilatoria mecánica (AVM). (17)

Este estudio post-hoc se centró en pacientes con AVM, debido a neumonía severa sin SDRA inicial. El objetivo era investigar el papel de la presión de manejo de Driving Pressure (DP) y Mechanical Power (MP) en la predicción del desarrollo tardío de SDRA, en pacientes que estaban recibiendo soporte ventilatorio pero que no presentaban SDRA.

Los resultados sugieren que una DP y MP elevadas están asociadas con un mayor riesgo de desarrollar SDRA dentro de los primeros 28 días de ingreso en la UCI.

El estudio comparó diferentes enfoques de ventilación, observando que la ventilación con volúmenes corrientes bajos es beneficiosa para prevenir el SDRA incluso en pacientes que no la presentan inicialmente. Sin embargo, señala que los datos disponibles son limitados y que se requieren estudios adicionales para confirmar si ajustar los parámetros de DP y MP puede prevenir efectivamente la progresión hacia SDRA en pacientes con neumonía grave que reciben soporte ventilatorio.

Se observó que la presión de manejo media (mean DP) tiene un mejor valor predictivo para el desarrollo de SDRA en comparación con la potencia mecánica media (mean MP).

7. Conclusiones:

Se logró establecer una dinámica de trabajo en grupo para aproximarse al problema del ensayo experimental, e incorporar al proyecto monográfico análisis estadístico, metodología científica y revisión bibliográfica acerca de mecánica pulmonar. Además, permitió la aproximación a la práctica asistencial que se realiza en medicina intensiva. Fueron incorporados nuevos conocimientos acerca de los mecanismos involucrados en la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica. Específicamente, se identificó que el uso de volúmenes corrientes altos, es generador de tensión mecánica y potencial daño pulmonar.

8. Referencias Bibliográficas:

- (1)Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR(1988) "An expanded definition of acute respiratory distress syndrome". Am Rev Respir Dis 138:720-723.
- (2)Zelter M, Escudies BJ, Hoeffel JM, Murray JF(1990). "Effects of aerosolized artificial surfactant on repeated oleic acid injury sheep". Am Rev Respir Dis 141:1014-1019.
- (3)Berry D, Ikegami M, Jobe A(1986) "Respiratory distress and surfactant inhibition following vagotomy in rabbits". J Appl Physiol 61:1741 - 1748.
- (4)Van Daal GJ, So KL, Gommers D, et al (1991). "Intratracheal surfactant administration restores gas exchange in experimental adult respiratory distress syndrome associated with viral pneumonia". Anesth Analg 72:589-595.
- (5)Huang YC, Fawcet TA, Moon RE, et al(1992). "Exogenous surfactant treatment improves VA/Q abnormalities in hyperoxic lung injury".Am Rev Respir Dis 145:A609(Abst).
- (6)Ranieri VM, Eissa NT, Corbeil C, et al (1991). "Effect of PEEP on alveolar recruitment and gas exchange in ARDS patients". Am Rev Respir Dis 144:544-551.

- (7)Gattinoni L, D'Andrea L, Pelosi P, et al (1993). "Regional effects and mechanisms of positive end-expiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome" JAMA 16:2122-2127
- (8)Tremblay L, Valenza F, Slutsky AS, et al(1997)."Injurious ventilatory strategies increased cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model". J Clin Invest 99:944-952.
- (9)Dreyfuss D, Basset G, Soler P, et al(1985) "Intermittent positive-end expiratory pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats". Am Rev Respir Dis 132:880-884.
- (10)Briva A, Santos C, Malacrida L, Rocchiccioli F, Soto J, Angulo M, et al. "Adenosine triphosphate-dependent calcium signaling during ventilator-induced lung injury is amplified by hypercapnia. Experimental Lung Research". 2011; 37 (8): 471-481.
- (11)Amato M, Meade M, Slutsky A, Brochard L, Costa E, Schoenfeld D, et al. "Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome". New England Journal of Medicine. 2015; 372 (8): 747-755.
- (12)Acute Respiratory Distress Syndrome Network; Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. 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 May 4;342(18):1301-8
- (13)Paudel R, Trinkle CA, Waters CM, Robinson LE, Cassity E, Sturgill JL, Broaddus R, Morris PE. Mechanical Power: A New Concept in Mechanical Ventilation. Am J Med Sci. 2021 Dec;362(6):537-545.
- (14)Silva PL, Ball L, Rocco PRM, Pelosi P. Physiological and pathophysiological consequences of mechanical ventilation. Semin Respir Crit Care Med. 2022;43(3):321-334
- (15)Van Kaam AH. Optimal Strategies of Mechanical Ventilation: Can We Avoid or Reduce Lung Injury? Neonatology. 2024;121(5):570-575.

(16)Kumar A, Anjum F. Ventilator-Induced Lung Injury (VILI). 2023 Apr 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 33085391

(17)Lee YC, Liu PH, Lin SW, Yu CC, Chu CM, Wu HP. Lower Late Development Rate of Acute Respiratory Distress Syndrome in Patients with Lower Mechanical Power or Driving Pressure. *Diagnostics*. 6 de septiembre de 2024;14(17):1969.

(18)Bisbal Jover RP, Vilavella Lizana C, Mejía Ganoza I, Rodríguez Álvarez MM, Oviedo del Águila E. El tratamiento del síndrome de distrés respiratorio agudo. *FMC*. 2022;29(7):384-391.

(19)Tomicic V, Molina J, Graf J, Espinoza M, Antúnez M, Errázuriz I, et al. Ajuste de la ventilación mecánica guiado por curva presión-volumen de flujo lento en pacientes con síndrome de distress respiratorio agudo e injuria pulmonar aguda. *Rev Med Chile*. 2007;135(3):307-316

(20)Dada LA, Vadász I. Editorial: Endocytic and trafficking events in acute lung injury and pulmonary inflammation. *Front Immunol*. 2024;15:1500369. doi: 10.3389/fimmu.2024.1500369.

9. Agradecimientos:

Queremos expresar nuestro más profundo agradecimiento al Dr. Arturo Briva cuya orientación, conocimientos y apoyo fueron fundamentales para la realización de este trabajo. Su paciencia y dedicación nos inspiraron a superar los retos y a alcanzar los objetivos planteados.

A la Unidad Académica de Medicina Intensiva-Facultad de Medicina-Universidad de la República, por brindarnos las herramientas y recursos necesarios para llevar a cabo esta investigación.

Finalmente destacar el trabajo y compromiso de cada uno de los integrantes del equipo. Cada discusión, cada intercambio de ideas y cada momento de trabajo en equipo no solo contribuyeron a la realización de esta monografía, sino también al fortalecimiento de nuestros lazos como grupo.

Gracias por su esfuerzo, entusiasmo y por hacer de este proyecto un logro compartido.

10. Anexos:

Aprobación por CEUA del protocolo experimental

(Exp. N° 070153-000812-17) - Tomar conocimiento de que la Comisión de Ética en el Uso de Animales (CEUA), aprobó el protocolo de experimentación con animales titulado: *"Modelos experimentales de lesión pulmonar por mecanismos directos y a distancia"* cuyo investigador responsable es el Dr. Arturo Briva.-

(11 en 11)

<https://www.expe.edu.uy/expe/resoluci.nsf/cea2c069ea82a59e03256eef004a0b7e/01f8e868c5f7bfc1032582e3006c02c7?OpenDocument&Highlight=0,briva,experimentacion>

Aval para la utilización del acopio de datos en poder del Prof.Dr.Arturo Briva



29 de mayo del 2024

Estimado Prof.Dr.Arturo Briva,

Por la presente nos dirigimos a usted, con la finalidad de solicitarle autorización para la utilización y el análisis del acopio de datos recabados durante la realización del proyecto "Adenosine triphosphate-dependent calcium signaling during ventilator-induced lung injury is amplified by hypercapnia".

Estos datos serán utilizados para la realización del estudio "Lesión pulmonar inducida por ventilación mecánica: análisis desde un modelo experimental"

Le agradece,
Grupo 105.

Confirmo autorización para acceder a la base de datos solicitada para que pueda ser utilizada en el marco del Módulo de Metodología Científica II.

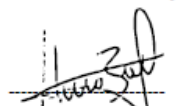

Firma Dr. Arturo Briva

Tabla I

MECANICA		P max tr	P max es	P1 tr	P1 es	P2 tr	P2 es	Flujo	Volumen
Vol Alto									
	1	63.900	33.75	24.88	12.66	14.408	5.27	67.4	16.32
		62.42	32.02	23.32	14.92	14.413	1.43		16.32
		61.06	32.32	23.86	13.79	14.447	3.39		16.32
	2	63.59	26.89	23.69	1.06	14.058	1.46	62.745	16.37
		60.86	26.06	24.55	14.92	14.047	0.362		16.37
		61.17	25.16	23.28	13.79	14.013	0.158		16.37
	3	57.33	35.63	23.33	1.145	14.458	1.197	67.491	16.92
		56.61	34.35	24.19	1.198	14.408	0.31		16.92
		48.7	34.88	22.99	1.446	14.425	0.113		16.92
	4	53.85	35.63	24.59	1.808	14.018	0.015	68.018	17.231
		52.33	34.43	25.14	2.094	14.047	0.166		17.231
		51.88	32.24	24.16	1.657	13.996	0.362		17.231
	5	36.84	21.68	24.04	2.102	7.57	1.605	76.98	21.6
		36.55	21.61	24.43	2.251	7.599	1.74		21.6
		36.75	21.9	23.64	2.369	7.584	1.454		21.6
	6	36.73	18.61	20.65	2	14.91	2	63.1	17.3
		36.4	18.39	21.05	1.956	14.944	1.993		17.3
		35.42	18.53	20.54	1.788	14.904	1.985		17.3
	7	36.87	19.85	20.73	2.117	13.443	1.905	61.439	17
		36.55	19.56	21.14	2.029	13.466	1.897		17
		35.75	19.71	20.6	1.868	13.488	1.89		17
	8	54.61	24.48	24.04	1.605	13.663	2.102	76.98	21.6
		54.44	24.86	24.43	1.74	13.657	2.251		21.6
		51.04	23.28	23.64	1.454	13.601	2.369		21.6
	9	36.98	18.32	20.78	1.956	14.887	1.81	62.3	17.4
		36.65	18.39	21.55	1.861	14.915	1.817		17.4
		34.52	18.46	20.5	1.875	14.966	1.795		17.4
	10	36.81	19.05	20.84	2.029	15.288	1.832	62.874	17.2
		36.47	18.9	21.67	1.832	15.31	1.839		17.2
		34.76	19.34	20.54	2	15.322	1.824		17.2
	11	28.849	6.03	18.475	5.704	14.408	4.215	43.079	11.6
		28.369	5.933	19.755	5.941	14.413	4.163		11.6
		20.163	6.044	18.915	5.674	14.447	4.185		11.6
	12	28.589	5.822	17.877	5.481	14.058	4.481	43.923	11.7
		28.166	6	18.379	5.249	14.047	4.444		11.7
		25.351	5.793	19.191	5.667	14.013	4.37		11.7
	13	30.169	6.319	18.255	6.096	14.458	5.03	43.642	11.32
		23.501	6.103	23.001	6.163	14.408	5.032		11.32
		29.672	6.422	18.001	6.044	14.425	5.089		11.32
	14	28.454	6.437	17.33	6.437	14.018	4.837	43.923	11.21
		28.031	6.281	17.775	6.556	14.047	4.874		11.21
		23.163	6.548	17.708	6.504	13.996	4.889		11.21
	15	23.398	6.173	9.892	5.992	7.57	2.218	43.506	11.1
		23.269	6.218	10.753	5.879	7.599	2.181		11.1
		21.204	6.249	9.663	6.06	7.584	2.188		11.1
	16	29.402	5.437	18.751	5.437	14.91	5.459	43.602	11.16
		26.146	5.444	18.712	5.481	14.944	5.415		11.16
		28.973	5.504	18.706	5.407	14.904	5.333		11.16
	17	27.608	5.926	17.025	5.326	13.443	4.022	43.179	11.56
		27.241	5.956	22.119	5.237	13.466	4.104		11.56
		28.087	5.911	16.681	5.674	13.488	4.081		11.56
	18	27.924	6.067	16.901	5.719	13.663	5.511	42.797	10.96
		27.455	6.022	16.862	5.57	13.657	5.43		10.96
		21.521	6.119	17.065	5.852	13.601	5.326		10.96
	19	29.559	5.415	18.926	5.415	14.887	5.681	43.762	11.7
		29.373	5.43	18.339	5.341	14.915	5.622		11.7
		22.119	5.4	18.779	5.4	14.966	5.519		11.7
	20	29.904	6.267	18.949	6.126	15.288	5.214	43.36	12
		29.452	6.341	19.31	5.919	15.31	5.274		12
		23.715	6.074	18.943	6.274	15.322	5.348		12

21	40.923	6.284	14.512	5.779	11.594	5.188	115.86	15.516
	40.291	6.219	14.865	5.859	11.651	5.245		15.516
	39.66	6.104	14.406	5.743	11.709	5.238		15.516
22	41.095	6.457	14.578	5.642	11.881	5.775	116.76	16.057
	40.464	6.501	14.808	5.649	11.996	5.628		16.057
	33.289	6.45	14.464	5.779	11.938	5.216		16.057
23	41.267	6.277	14.865	5.88	12.053	5.606	114.7	15.417
	40.693	6.219	15.512	5.83	12.168	5.426		15.417
	39.43	6.27	14.808	5.974	12.11	5.281		15.417
24	41.611	6.205	15.038	5.909	12.053	5.859	116.7	15.678
	41.267	6.147	15.267	5.938	11.938	5.382		15.678
	31.223	6.104	14.98	5.88	11.996	5.238		15.678
25	46.318	6.299	14.693	5.584	12.11	5	122.03	18.768
	45.867	6.263	14.865	5.693	12.053	5.014		18.768
	36.733	6.219	14.636	5.534	12.168	5.065		18.768
26	46.834	6.356	14.865	5.657	12.225	5.31	116.57	15.99
	45.974	6.291	14.98	5.779	12.11	5.231		15.99
	32.715	6.32	14.808	5.584	12.053	5.216		15.99
27	46.088	6.291	15.267	5.534	12.397	5.137	116.39	16.374
	45.514	6.27	15.611	5.519	12.455	5.166		16.374
	34.38	6.277	15.1	5.606	12.512	5.159		16.374
28	46.433	6.457	15.554	5.657	12.914	5.613	115.95	15.605
	46.088	6.4	15.726	5.736	13.029	5.317		15.605
	34.552	6.385	15.382	5.635	13.086	5.368		15.605
29	45.227	6.147	15.382	5.649	13.086	5.13	115.21	15.25
	44.711	6.032	15.554	5.642	13.143	5.188		15.25
	45.687	6.133	15.325	5.635	13.258	5.231		15.25
30	45.342	6.313	15.439	5.657	12.742	5.159	116.24	16.11
	44.883	6.263	15.841	5.722	12.799	5.166		16.11
	34.093	6.255	15.325	5.714	12.914	5.245		16.11

Tabla II

MECANICA	P max tr	P max es	P1 tr	P1 es	P2 tr	P2 es	Flujo	Volumen
Vol Bajo + PEEP								
1	17.630	11.309	17.16	10.583	16.34	10.079	9.076	2.644
	17.54	11.152	17.19	10.534	16.31	10.007		2.644
	17.38	11.188	17.14	10.378	16.29	10		2.644
2	17.39	11.439	16.92	10.974	16.2	10.403	9.076	2.655
	17.32	11.41	16.97	10.803	16.16	10.325		2.655
	17.17	11.403	16.91	11.005	16.15	10.346		2.655
3	17.44	11.208	16.97	10.426	16.2	10.3	9.724	2.633
	17.13	11.158	17.02	10.418	16.16	10.339		2.633
	17.36	11.266	16.95	10.404	16.15	10.368		2.633
4	17.22	11.166	16.67	10.873	16.02	10.144	9.076	2.7
	17.17	11.26	16.64	10.831	16.01	10.209		2.7
	17.2	11.267	16.59	10.966	15.98	10.289		2.7
5	17.27	11.188	16.83	10.867	16.02	11	9.4	2.543
	17.2	11.115	16.87	10.739	16.04	11.014		2.543
	17.06	11.137	16.81	10.995	16.05	11.022		2.543
6	17.36	11.159	16.81	10.988	16.01	10.087	9.076	2.585
	17.32	11.079	16.78	10.816	15.98	10.137		2.585
	17	11.051	16.76	10.845	15.96	10.101		2.585
7	17.24	11.325	16.68	10.63	16.01	10.029	9.306	2.508
	16.89	11.281	16.72	10.627	16.04	10.267		2.508
	17.2	11.332	16.67	10.645	16.05	10.216		2.508
8	17.27	10.93	16.64	10.732	15.91	10.202	9.106	2.504
	17.19	11.029	16.62	10.626	15.94	10.094		2.504
	17	10.82	16.68	10.86	15.93	10.173		2.504
9	17.11	10.952	16.48	10.83	15.96	10.354	9.4	2.601
	17.02	10.94	16.53	10.892	15.93	10.065		2.601
	16.89	11.332	10.46	10.82	15.91	10.072		2.601
10	17.3	10.866	16.87	10.23	16.05	10.218	9.722	2.505
	17.22	10.84	16.86	10.224	16.02	10.226		2.505
	17.11	10.83	16.91	10.325	16.04	10.155		2.505
11	20.485	12.19	18.997	10.293	16.977	9.74	11.71	1.941
	19.629	12.18	19.042	10.233	17.011	9.7		1.941
	20.608	12.107	18.991	10.098	17.039	9.69		1.941
12	30.948	22.427	22.164	20.888	15.673	10.451	14.34	1.88
	28.391	22.567	22.147	21.031	15.668	10.459		1.88
	28.581	22.315	22.231	20.767	15.662	10.549		1.88
13	28.872	12.987	21.895	11.347	15.981	11.114	14.025	1.812
	26.265	13.1	21.968	11.309	15.964	11.076		1.812
	27.591	12.844	21.878	11.226	15.97	11.038		1.812
14	24.866	13.205	21.291	11.588	17.027	10.263	14.502	1.84
	24.228	13.175	21.274	11.746	17.005	10.301		1.84
	24.709	13.1	21.358	11.535	17.033	10.414		1.84
15	22.057	13.251	20.955	11.527	17.895	10.722	14.19	1.686
	21.431	12.972	21.033	11.633	17.923	10.692		1.686
	22.197	13.198	20.86	11.302	17.9	10.572		1.686
16	22.052	13.168	20.653	11.949	18.186	10.798	14.09	1.99
	21.917	12.927	20.664	12.017	18.219	10.767		1.99
	22.046	13.138	20.619	12.009	18.309	10.752		1.99
17	22.175	13.145	21.095	11.49	18.113	10.346	13.906	1.85
	21.526	13.07	21.084	11.565	18.141	10.391		1.85
	22.778	13.138	21.006	11.347	18.135	10.459		1.85
18	22.32	13.266	21.185	11.798	16.748	10.941	14.366	1.91
	22.27	13.085	21.302	11.874	16.703	10.948		1.91
	22.169	13.198	21.123	11.761	16.692	10.978		1.91
19	22.455	13.123	20.972	11.768	16.826	10.88	14.085	2.02
	22.3171	13.085	21.011	11.633	16.815	10.783		2.02
	22.432	13.108	20.95	11.874	16.787	10.752		2.02
20	23.344	12.987	21.134	11.919	18.062	10.798	13.412	1.91
	20.2	12.912	21.129	11.874	18.046	10.805		1.91
	22.908	12.935	21.168	11.761	17.995	10.73		1.91
21	19.363	15.233	17.352	11.588	12.032	5.264	13.225	1.59

21	19.363	15.233	17.352	11.588	12.032	5.264	13.225	1.59
	19.652	15.624	16.223	11.564	12.004	5.302		1.59
	19.741	15.4	16.354	11.332	12.321	5.448		1.59
22	25.98	18.256	20.032	15.885	10.568	5.641	12.43	1.52
	23.456	17.345	17.201	16.23	10.664	5.687		1.52
	23.332	17.485	17.213	15.647	10.663	5.564		1.52
23	23.856	17.895	19.894	11.352	10.985	5.126	13.235	1.651
	21.562	18.1	16.887	11.296	10.659	5.063		1.651
	27.591	17.882	16.854	11.362	10.96	5.022		2.651
24	15.480	7.185	14.498	5.263	11.899	4.74	10.8	1.564
	14.75	7.155	14.021	5.233	12.023	4.86		1.564
	15.223	7.201	13.999	5.016	12.039	5.561		1.561
25	22.12	15.324	19.669	13.564	12.998	6.032	14.01	1.45
	22.351	15.268	16.001	13.669	12.953	5.998		1.45
	22.198	17.023	15.841	13.658	12.458	6.001		1.45
26	22.32	13.266	20.653	11.949	18.186	10.798	14.15	1.62
	22.27	13.085	20.664	12.017	18.219	10.767		1.62
	22.169	13.198	20.619	12.009	18.309	10.752		1.62
27	22.455	13.123	21.095	11.49	18.113	10.346	13.906	1.66
	22.3171	13.085	21.084	11.565	18.141	10.391		1.66
	22.432	13.108	21.006	11.347	18.135	10.459		1.66
28	23.344	12.987	21.185	11.798	16.748	10.941	14.01	1.58
	20.2	12.912	21.302	11.874	16.703	10.948		1.58
	22.908	12.935	21.123	11.761	16.692	10.978		1.58
29	22.052	13.168	20.972	11.768	16.826	10.88	13.89	1.45
	21.917	12.927	21.011	11.633	16.815	10.783		1.45
	22.046	13.138	20.95	11.874	16.787	10.752		1.45
30	22.175	13.145	21.134	11.919	18.062	10.798	14.165	1.56
	21.526	13.07	21.129	11.874	18.046	10.805		1.56
	22.778	13.138	21.168	11.761	17.995	10.73		1.56

Tabla III

MECANICA		P max tr	P max ec	P1 tr	P1 ec	P2 tr	P2 ec	Flujo	Volumen
Vol Bajo									
1		6.990	5.11	5.22	3.93	4.52	3	9.433	2.43
		6.88	5.04	5.21	3.78	4.5	2.87		2.43
		6.37	4.96	5.25	4.15	4.51	1.93		2.43
2		6.95	5.33	5.15	4.07	4.57	2.22	9.953	2.61
		6.93	5.19	5.18	4.15	4.56	2.15		2.61
		6.33	5.41	5.16	4	4.58	2.07		2.61
3		6.99	5.56	5.2	3.85	4.6	2.22	9.892	3.23
		6.88	5.48	5.24	3.78	4.62	2.15		3.23
		6.97	5.41	5.18	4.07	4.57	2.3		3.23
4		7.12	5.41	5.27	4	4.67	2.37	9.808	3.005
		6.99	5.19	5.3	4.07	4.66	2.3		3.005
		6.89	5.03	5.2	3.78	4.69	2.44		3.005
5		7.13	5.65	5.22	4.37	4.67	2.37	8.759	2.56
		7.01	5.63	5.25	4.48	4.69	2.3		2.56
		6.87	5.93	5.21	4.15	4.71	2.44		2.56
6		7.09	5.63	5.37	4.22	4.71	2.52	9.095	2.506
		7	5.56	5.4	4.37	4.68	2.67		2.506
		6.36	5.78	5.36	4.59	4.67	2.59		2.506
7		7.15	6.22	5.44	4.74	4.73	2.44	9.308	2.535
		7.02	6.07	5.47	4.96	4.74	2.52		2.535
		6.53	6.15	5.43	4.81	4.71	2.67		2.535
8		7.07	6	5.33	4.48	4.68	2.67	9.658	2.702
		6.97	5.85	5.36	4.3	4.67	2.59		2.702
		6.93	5.93	5.32	4.52	4.69	2.44		2.702
9		7.09	5.56	5.33	4.67	4.81	2.52	9.658	2.613
		6.97	5.41	5.36	4.52	4.79	2.44		2.613
		6.72	5.63	5.32	4.59	4.8	2.67		2.613
10		7.23	6	5.33	4.44	4.86	2.59	9.658	2.667
		7.11	5.7	5.36	4.3	4.85	2.52		2.667
		6.55	5.93	5.32	4.52	4.87	2.44		2.667
11		11.811	6.578	10.308	5.659	8.568	5.217	6.875	2.261
		11.698	6.511	10.35	5.696	8.86	5.259		2.261
		11.656	6.652	10.293	5.652	8.956	5.252		2.261
12		12.059	6.689	10.519	5.867	8.99	5.259	6.817	2.17
		11.883	6.63	10.598	5.899	8.986	5.244		2.17
		11.119	6.474	10.51	5.815	9.981	5.252		2.17
13		12.009	6.667	10.313	5.83	9.011	5.222	6.646	2.566
		11.837	6.37	10.287	5.807	8.998	5.259		2.566
		11.81	6.519	10.275	5.785	9.002	5.252		2.566
14		12.013	6.622	10.338	5.563	9.007	5.222	6.188	2.6
		11.967	6.615	10.363	5.622	8.99	5.311		2.6
		11.683	6.385	10.329	5.568	8.994	5.319		2.6
15		12.089	6.711	10.497	6.067	9.095	5.326	6.875	2.66
		11.921	6.689	10.503	6.096	9.086	5.271		2.66
		11.102	6.607	10.472	6.052	9.037	5.296		2.66
16		12.076	6.607	10.502	6.081	9.137	5.333	6.188	2.586
		11.917	6.599	10.527	6.059	9.106	5.378		2.586
		11.851	6.637	10.493	6.119	9.128	5.363		2.586
17		12.21	6.6	10.56	5.918	9.133	5.348	6.188	2.668
		12.059	6.548	10.581	5.911	9.154	5.326		2.668
		11.343	6.556	10.556	5.97	9.175	5.281		2.668

18	12.299	6.644	10.8	6.099	9.301	5.291	6.199	2.635
	12.152	6.63	10.829	6.044	9.28	5.319		2.635
	11.804	6.585	10.795	6.03	9.271	5.333		2.635
19	12.332	6.648	10.648	5.985	9.313	5.369	6.199	2.695
	12.152	6.645	10.674	5.978	9.292	5.4		2.695
	11.838	6.637	10.644	6	9.301	5.385		2.695
20	12.336	6.999	10.693	6.071	9.339	5.437	5.938	2.699
	12.16	6.919	10.711	6.111	9.385	5.415		2.699
	11.813	6.901	10.678	6.067	9.369	5.407		2.699
21	12.291	7.492	9.666	6.717	8.898	3.946	12.857	2.095
	12.137	7.254	9.778	6.946	8.876	3.871		2.095
	12.903	7.211	9.688	6.796	8.91	3.75		2.095
22	11.993	6.026	8.535	3.96	5.348	3.132	12.571	1.869
	11.356	5.902	8.531	4.081	5.298	3.051		1.869
	11.36	5.921	8.575	4.291	5.335	2.88		1.869
23	12.194	7.613	10.008	6.379	6.741	2.6	12.229	1.77
	12.6	7.899	10.042	6.27	6.653	2.453		1.77
	12.709	7.871	9.962	6.169	6.619	2.266		1.77
24	12.668	5.514	9.835	3.579	5.247	2.864	12.171	1.813
	12.569	5.436	9.877	3.719	5.15	2.868		1.813
	12.686	5.441	9.768	3.611	5.035	2.796		1.813
25	12.991	5.428	9.3	4.131	4.699	2.331	12.743	2
	12.315	5.187	9.557	4.216	4.617	2.346		2
	12.549	5.576	9.499	4.053	4.67	2.476		2
26	12.943	5.348	9.072	3.871	4.898	2.511	12.857	2.071
	12.251	5.161	9.232	3.97	4.901	2.569		2.071
	12.993	5.265	9.038	3.68	4.921	2.646		2.071
27	12.718	5.685	10.143	4.371	5.611	2.305	12.514	1.98
	12.079	5.545	10.223	4.665	5.618	2.375		1.98
	12.862	5.638	10.131	4.263	5.616	2.507		1.98
28	14.28	5.716	9.546	3.773	4.596	2.613	12.743	2.107
	14.05	5.653	9.706	3.899	4.602	2.511		2.107
	13.628	5.537	9.699	3.618	4.699	2.646		2.107
29	10.819	5.078	9.204	4.162	5.341	3.517	12.857	2.26
	10.79	4.962	9.237	4.151	5.401	3.532		2.26
	10.762	5.021	9.209	4.208	5.429	3.486		2.26
30	11.561	5.358	9.409	4.599	5.115	2.623	12.629	1.97
	10.579	5.257	9.449	4.76	5.15	2.78		1.97
	11.367	5.009	9.397	4.501	5.195	2.901		1.97

Tabla IV

MECANICA CTRL		P max tr	P max es	P1 tr	P1 es	P2 tr	P2 es	Flujo	Volumen
1		4.911	2.908	3.839	2.792	3.226	1.255	9.076	2.868
		4.884	2.843	3.907	2.742	3.226	1.364		2.868
		4.2	2.937	3.83	2.864	3.332	1.457		2.868
2		5.177	2.702	3.858	2.615	3.182	1.843	9.076	2.977
		4.785	2.734	3.771	2.583	3.175	1.728		2.977
		5.073	2.644	3.811	2.597	3.177	1.605		2.977
3		5.352	3.026	3.738	2.785	3.114	1.93	9.096	2.91
		4.865	2.932	4.156	2.749	3.12	1.944		2.91
		5.136	3.098	3.815	3.052	3.118	1.901		2.91
4		4.884	3.142	3.621	2.246	3.079	1.823	9.076	2.822
		4.864	3.098	3.669	2.338	3.074	1.779		2.822
		4.821	3.12	3.601	1.999	3.066	1.776		2.822
5		4.78	2.395	3.647	2.294	3.022	1.306	8.752	2.717
		4.752	2.41	6.658	2.258	3.029	1.291		2.717
		4.813	2.446	6.716	2.374	3.024	1.241		2.717
6		4.973	2.496	3.7	2.246	3.093	0.916	9.724	2.763
		4.946	2.518	4.186	2.374	3.085	0.88		2.763
		4.186	2.648	3.735	2.518	3.09	0.772		2.763
7		4.755	2.789	3.699	2.703	3.211	1.397	8.428	2.65
		4.224	2.97	3.771	2.825	3.207	1.426		2.65
		4.727	3.121	3.678	2.616	3.21	1.491		2.65
8		4.946	2.811	3.714	2.638	3.011	2.017	8.752	2.861
		4.577	3.128	3.782	2.645	3.01	2.003		2.861
		4.769	3.071	3.681	2.71	3.005	1.952		2.861
9		4.837	3.121	3.774	2.991	3.211	1.974	8.742	2.74
		4.807	2.984	3.789	3.294	3.221	1.945		2.74
		4.687	3.258	3.751	2.977	3.223	1.866		2.74
10		4.623	3.02	3.677	2.659	3	1.577	8.428	2.881
		4.589	2.926	3.741	2.977	2.995	1.548		2.881
		4.288	3.035	3.648	3.049	2.994	1.541		2.881
11		7.830	3.035	5.799	2.918	4.225	2.115	7.871	1.381
		7.719	3.004	5.863	2.488	4.229	2.045		1.381
		6.662	3.074	5.746	2.481	4.235	2.021		1.381
12		7.961	3.029	5.571	1.897	3.9	1.421	7.457	1.791
		7.87	1.975	5.682	1.725	3.917	1.413		1.791
		6.695	2.014	5.491	1.756	3.92	1.62		1.791
13		7.739	2.31	5.581	2.123	4.064	4.733	8.286	2
		7.642	2.185	5.665	1.998	4.061	4.764		2
		6.705	2.209	5.538	2.037	4.058	4.772		2

14	8.058	1.764	5.776	1.335	4.071	1.086	9.943	1.163
	7.957	1.741	5.819	1.374	4.074	1.07		1.163
	7.014	1.686	5.746	1.351	4.084	1.078		1.636
15	8.014	1.811	5.964	1.538	4.212	1.125	7.043	1.433
	7.883	1.827	6.021	1.647	4.225	1.14		1.433
	7.477	1.834	5.923	1.616	4.222	1.148		1.433
16	8.514	2.029	6.551	1.569	4.682	1.374	9.114	2.226
	8.36	1.982	6.605	1.6	4.685	1.351		2.226
	7.568	2.006	6.521	1.452	1.695	1.288		2.226
17	8.733	2.333	6.679	1.873	4.628	1.671	9.529	1.603
	8.578	2.294	6.769	1.819	4.621	1.717		1.603
	7.561	2.131	6.605	1.951	4.635	1.749		1.603
18	8.813	2.045	6.501	1.663	4.581	1.538	8.7	1.79
	8.655	1.975	6.568	1.702	4.586	1.561		1.79
	7.414	2.029	6.457	1.842	4.574	1.6		1.79
19	8.434	2.029	6.504	1.608	4.558	1.53	9.943	1.928
	8.283	1.975	6.578	1.702	4.554	1.515		1.928
	7.32	1.982	6.471	1.593	4.551	1.577		1.928
20	8.333	2.708	6.487	2.185	4.625	1.819	9.114	1.848
	8.169	2.606	6.548	2.154	4.608	1.756		1.848
	7.299	2.583	6.45	2.248	4.618	1.733		1.848
21	6.520	3.035	5.799	2.918	4.225	2.115	7.871	1.281
	7.719	3.004	5.863	2.488	4.229	2.045		1.281
	6.662	3.074	5.746	2.481	4.235	2.021		1.281
22	7.861	3.031	5.594	1.888	3.92	1.421	7.457	1.89
	7.91	1.974	5.688	1.775	3.919	1.413		1.89
	6.692	2.11	5.487	1.748	3.925	1.62		1.89
23	7.739	2.31	5.581	2.123	4.064	4.733	8.286	1.996
	7.642	2.185	5.665	1.998	4.061	4.764		1.996
	6.705	2.209	5.538	2.037	4.058	4.772		1.996
24	8.058	1.764	5.776	1.335	4.071	1.086	9.943	1.263
	7.957	1.741	5.819	1.374	4.074	1.07		1.263
	7.014	1.686	5.746	1.351	4.084	1.078		1.263
25	8.014	1.811	5.964	1.538	4.212	1.125	7.043	1.403
	7.883	1.827	6.021	1.647	4.225	1.14		1.403
	7.477	1.834	5.923	1.616	4.222	1.148		1.403
26	8.514	2.029	6.551	1.569	4.682	1.374	9.114	2.236
	8.36	1.982	6.605	1.6	4.685	1.351		2.236
	7.568	2.006	6.521	1.452	1.695	1.288		2.236
27	8.733	2.333	6.679	1.873	4.628	1.671	9.529	1.601
	8.578	2.294	6.769	1.819	4.621	1.717		1.601
	7.561	2.131	6.605	1.951	4.635	1.749		1.601
28	8.813	2.045	6.501	1.663	4.581	1.538	8.7	1.795
	8.655	1.975	6.568	1.702	4.586	1.561		1.795
	7.414	2.029	6.457	1.842	4.574	1.6		1.795
29	8.434	2.029	6.504	1.608	4.558	1.53	9.943	1.958
	8.283	1.975	6.578	1.702	4.554	1.515		1.958
	7.32	1.982	6.471	1.593	4.551	1.577		1.958
30	8.333	2.708	6.487	2.185	4.625	1.819	9.114	1.839
	8.169	2.606	6.548	2.154	4.608	1.756		1.839
	7.299	2.583	6.45	2.248	4.618	1.733		1.839