

Epidemiología del síndrome de dificultad respiratoria aguda en una unidad de terapia intensiva pediátrica

Dres. Roxana F. Jaén*, Antonio Avila*, Cecilia Chede*, Mariela Ghiggi*
y Adrián Saporiti*

Resumen

Introducción. El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), descrito hace más de 30 años, es una entidad que comparten tanto los pacientes adultos como pediátricos internados en las unidades de cuidados críticos. A partir de esta primera descripción, se han realizado numerosas investigaciones sobre su epidemiología, fisiopatología, presentación clínica y tratamiento.

Objetivo. Conocer las causas y etiologías más frecuentes de SDRA en nuestra unidad de cuidados intensivos pediátricos (UTIP) y conocer su morbimortalidad.

Población, material y métodos. Estudio descriptivo realizado en la UTIP del Hospital de Clínicas de Buenos Aires. Se tomaron datos sobre características de la población y se calculó la escala de riesgo de mortalidad pediátrica (PRISM) al ingreso. Se definieron como pacientes con SDRA a aquellos que compartían los criterios definidos por el Consenso Americano-Europeo de SDRA. Se dividieron las causas de SDRA en pulmonares y extrapulmonares, infecciosas y no infecciosas. Se registraron también las complicaciones, la morbilidad (en términos de dependencia de oxígeno) y la mortalidad del cuadro.

Resultados. Se estudiaron 43 pacientes con 53 episodios definidos como SDRA. El 92,5% fue por causas pulmonares y sólo el 7,5%, por causas extrapulmonares. Entre ambas hubo sólo una causa no infecciosa. Entre las primeras se pudo aislar un 50% de bacterias, un 19% de virus (a través de hemocultivos y lavados broncoalveolares).

La morbimortalidad fue de 33,9%, con una mortalidad esperada calculada a través del PRISM de 5 a 17 pacientes (IC95%).

Conclusión. La tasa de mortalidad de nuestra UTIP está dentro de la descrita y en el límite superior de la predicha por el PRISM. La mayoría de los desencadenantes fueron infecciosos.

Palabras clave: SDRA, pacientes pediátricos, etiología y mortalidad.

Summary

The acute respiratory distress syndrome, described more than 30 years ago is clinical condition shared by adult and pediatric patient hospitalized in the intensive care units (ICU).

From this first description, numerous investigations about epidemiology, pathophysiology, clinical presentation and treatment have been done. **Objectives.** The aim of this work was to identify the most frequent triggering factors of ARDS in

our Unit and to determine morbimortality rates.

Population, material & methods. A descriptive study was performed at the Hospital de Clínicas of Buenos Aires Pediatric Intensive Care Unit (PICU). Data were collected about population features and PRISM was calculated on admission. ARDS was defined in those patients who shared criteria defined in the American-European Consensus on ARDS. Etiology was divided in pulmonary and extra-pulmonary, infectious and non-infectious. Complications, morbidity (in terms of oxygen dependence) and mortality were recorded.

Results. Forty three patients were studied with 53 episodes defined as ARDS. We found 92.5% pulmonary causes and only 7.5% extra-pulmonary causes. There was only one non-infectious cause. In the former, bacteria could be identified in 50% and virus in 19% of cases (blood cultures and bronchoalveolar lavage).

The morbimortality rate was 33.9% with an expected mortality by PRISM of 5 to 17 patients (CI 95%).

Conclusions. The mortality rate in our PICU was within the previously published rates and at the upper limit predicted by PRISM. Most cases were infectious at onset.

Key words: ARDS, pediatric patients, etiology and mortality.

INTRODUCCIÓN

Hace ya más de 30 años, Ashbaugh y col.¹ describieron a 12 pacientes que compartían iguales alteraciones fisiopatológicas y radiográficas y que se distinguían de un grupo de 272 pacientes adultos ingresados a la unidad de terapia intensiva del Hospital General de Denver (Colorado) con patología respiratoria. Los 12 pacientes tenían disnea grave, taquipnea y cianosis refractaria al aporte de oxígeno. Incluso compartían una distensibilidad pulmonar disminuida, con radiografías que mostraban infiltrado alveolar difuso. La anatomía patológica de estos pacientes mostraba atelectasias, membrana hialina y edema pulmonar. Petty² llamó a este grupo de

* Terapia Intensiva
Pediátrica.

Hospital de Clínicas
"José de San Martín".
Facultad de Medicina.
Universidad de
Buenos Aires.

Correspondencia:

Dra. Roxana Flavia Jaén
Av. Medrano 1645, 3° A.
(C1425GDA) Ciudad de
Buenos Aires.

hallazgos síndrome de dificultad respiratoria del adulto. A partir de esta descripción del síndrome de dificultad respiratoria, se publicaron numerosos estudios que investigaron su epidemiología, fisiopatología, presentación clínica y estrategias en el tratamiento.³⁻¹⁰

Originalmente, este síndrome se describió en pacientes adultos pero también se observa en la población pediátrica, asociándose a similares etiologías, fisiopatologías, con una mortalidad relativamente alta en ambos grupos etarios.^{11,12} Por esto, recientemente se modificó su nombre a síndrome de dificultad respiratoria aguda¹³ (SDRA).

Objetivo

Conocer cuáles son los desencadenantes y las etiologías más frecuentes del SDRA en nuestra unidad de cuidados intensivos pediátricos (UTIP). Conocer cuál fue la morbimortalidad del cuadro en esta unidad.

POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron todos los pacientes ingresados a nuestra UTIP entre enero de 1997 y mayo de 1999. Se interpretaron como episodios de SDRA a todos los que reunieran los criterios del Consenso Americano-Europeo de SDRA,¹³ que se detallan a continuación:

1. Oxigenación alterada: definida como la razón entre la presión parcial de oxígeno arterial y la fracción de oxígeno inspirada, menor de 200 ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 200$).
2. Infiltrados pulmonares bilaterales en la radiografía de tórax.
3. Ausencia de signos clínicos sugestivos de aumento de presión en la aurícula izquierda.

Se excluyeron todos los pacientes con diagnóstico de cardiopatía congénita o signos de insuficiencia cardíaca.

Estudio descriptivo llevado a cabo en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital de Clínicas General San Martín de Buenos Aires, hospital general universitario con departamento de pediatría del que depende el servicio de UTIP. El hospital cuenta con todas las especialidades médicas y cada servicio posee un espe-

cialista pediátrico que lo representa. Nuestra unidad es polivalente y está capacitada para atender todo tipo de patologías a excepción de pacientes posquirúrgicos de cirugía cardiovascular por no contar con cirujanos cardiovasculares pediátricos. La unidad está equipada con doce camas, con un ingreso anual de 200 pacientes.

El servicio cuenta con cuatro respiradores Sechrist Infant Ventilator, Model IV-100B, un respirador Newport Breeze E150 y un respirador Crossvent 4 bmd. El departamento de Pediatría también cuenta con un respirador Infant Start 950 y, en los casos requeridos, se alquilan respiradores de alta frecuencia Sensor Medix.

Para la obtención de datos se usó una planilla donde, además de la patología de base, se registró el puntaje de riesgo de mortalidad pediátrico (PRISM) al ingreso, sexo, edad, evolución (vivo o muerto, causa de muerte) y tipo de monitoreo, no invasivo o invasivo (venoso, arterial o ambos). Otros datos tomados fueron: día de inicio del cuadro de SDRA, días de duración del SDRA y días totales de asistencia respiratoria mecánica (ARM) en la UTIP, la $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ y la presión positiva al final de la espiración (PEEP). También se registraron todas las complicaciones respiratorias (neumotórax, hemorragia pulmonar) durante el tratamiento del SDRA y la dependencia del oxígeno a los treinta días cumplidos del evento. Las causas desencadenantes se dividieron en pulmonares (cuando la agresión se originó en el pulmón) y extrapulmonares (cuando el pulmón respondió a una agresión sistémica). También las dividimos en no infecciosas (registrando la noxa) e infecciosas; se describió el método de diagnóstico etiológico (hemocultivo, lavado broncoalveolar con catéter envainado, sin cepillo, con volúmenes de 5 ml de solución fisiológica y estudios con inmunofluorescencia de aspirados nasales). Se registró el tipo de germen aislado. En cuanto a los parámetros respiratorios, se tomaron datos sobre los parámetros de ventilación mecánica, básicamente si se usaron parámetros de protección pulmonar¹⁴ (PPP) o no de acuerdo con valores pautados en nuestro servicio, que fueron los siguientes: $\text{FiO}_2 < 0,6$, $\text{PIM} < 35$ cm H_2O y $\text{PEEP} < 7$ cm H_2O .

RESULTADOS

Se estudiaron 43 pacientes con 53 episodios definidos como SDRA. El rango de edad fue de 1 y 72 meses con una mediana de edad de 7 meses. Hubo 18 (41%) pacientes de sexo masculino y 25 (59%) de sexo femenino (p: NS) (Tabla 1).

Entre la población estudiada, hubo algunos niños con características especiales como patologías inmunosupresoras producidas por el virus del HIV o la enfermedad de Bruton. Otros tenían pulmones con secuelas de infecciones virales específicas como el citomegalovirus (diagnosticado por autopsia), adenovirus o parainfluenza I. En estos pacientes se describió la recurrencia del cuadro de SDRA.

Todos tuvieron monitoreo invasivo de presión arterial y venosa. En cuanto a los PPP pautados en el servicio, sólo 31 episodios se ventilaron respetando los valores.

Se registró también el día de inicio del cuadro de SDRA debido a que algunos pacientes habían ingresado por otra patología y el evento del SDRA fue posterior. También se registró el tiempo promedio de asistencia respiratoria mecánica en la UCIP y se tuvo en cuenta el tiempo promedio en que los pacientes cursaron el SDRA, que fue de $5,3 \pm 7,1$ días.

En la Tabla 1 se pueden también observar valores promedio de PaFIO_2 y los de PEEP con que se ventilaron los pacientes.

Entre los episodios ventilados sin PPP, se registraron cuatro complicaciones: tres neumotórax y una hemorragia pulmonar. Cuatro niños quedaron dependientes de oxígeno cumplidos los 30 días posteriores al episodio de SDRA y 3 tuvieron que ser ventilados con alta frecuencia (Tabla 2). En la Tabla 3 se describen algunas características importantes de estos tres pacientes. De los datos expuestos se desprende que el grado de compromiso pulmonar fue importante.

La mortalidad por SDRA en nuestra UTIP fue de 18 pacientes (33,9%) y la mortalidad esperada calculada a través del PRISM fue de entre 5 y 17 (IC95%), por lo que nuestra mortalidad estuvo en el límite superior de lo esperado.

Como causas desencadenantes se hallaron 4 (7,5%) extrapulmonares: un síndrome urémico hemolítico (SUH), una invagi-

nación intestinal y dos enteritis. Los tres últimos episodios cursaron con shock en el contexto del cual el pulmón respondió a la agresión sistémica; en cambio, el paciente con SUH desarrolló hemorragia pulmonar después de la cual cursó el SDRA. El resto, o sea 49 pacientes (92,5%), tuvieron causas pulmonares, de las cuales sólo una fue no infecciosa, representada por una niña de 72 meses con un cuerpo extraño en la vía aérea (una semilla de girasol), que representó el 1,8% de las causas.

Las causas infecciosas pudieron diagnosticarse a través de hemocultivos positivos, lavados broncoalveolares (LBA+) y virológicos de secreciones nasofaríngeas.

TABLA 1. Características de la población estudiada

Número de pacientes	43
Edad (rango/mediana)	1-72/7 (meses)
Sexo (femenino/masculino)	25 (59%)/18 (41%) p= NS
Puntaje de PRISM	$14,26 \pm 7,40$
Día inicio SDRA	$9,47 \pm 21,44$
Días duración SDRA	$37,09 \pm 70,74$
Días totales ARM	$5,3 \pm 7,1$
$\text{PaO}_2:\text{FiO}_2^*$	$90,43 \pm 34,88$
PEEP**	$9,94 \pm 3,75$
PPP***	31
Monitoreo invasivo	43
<i>Características especiales de los pacientes</i>	
Inmunodeficiencias****	2 pacientes
CMV#	1 paciente
Pulmones con secuelas posinfecciones virales	6 pacientes
HIV+	4 pacientes

Los signos más menos (\pm) expresan la media y desvío estándar (\pm DE). Puntaje de riesgo pediátrico de mortalidad, con rangos entre 3 y 30 puntos que corresponde a porcentajes de riesgo de mortalidad (en pacientes no quirúrgicos) de 1,6 a 80%, respectivamente.

* PaO_2 : presión parcial de oxígeno y FiO_2 : fracción inspirada de oxígeno. Menor valor registrado.

** Presión positiva al final de la espiración. Mayor valor registrado.

*** Parámetros de protección pulmonar pautados en nuestro servicio como FiO_2 : <0,6; PIM: <35; PEEP: <7.

**** Un paciente con enfermedad de Bruton y otro con neutropenia cíclica.

Citomegalovirus, diagnosticado por autopsia.

TABLA 2. Complicaciones respiratorias*

	Nº de pacientes
Neumotórax	3
Hemorragia pulmonar	1
Dependencia de O_2 a los 30 días posteriores al SDRA	4
Mortalidad	18 (33,9%)
PRISM**	5 / 17 (IC 95%)

* Todas estas se desarrollaron en los pacientes con ventilación sin parámetros de protección pulmonar.

** Valores de mortalidad esperada calculada a través del puntaje de PRISM.

Así se obtuvieron 26 causas de etiología bacteriana (50%), 10 (19%) virales y 16 (31%) sin patógeno determinado.

Se obtuvieron 16 (39%) hemocultivos (+) y 25 (61%) LBA(+), resultados de los que se desprende que en algunos pacientes se aislaron gérmenes tanto en el hemocultivo como en el BAL (Tabla 4).

DISCUSIÓN

Dada la frecuencia con que se presenta el SDRA entre la patología respiratoria de los pacientes que se internan en una UTI pediátrica, decidimos hacer este estudio descriptivo de todos los que reunieran los criterios diagnósticos para SDRA, conocer sus etiologías más frecuentes y su morbimortalidad en nuestra unidad.

En nuestro servicio predominan los pacientes con patología respiratoria, lo que

representa el 56% de los ingresados por año, de los cuales un 17,5% corresponderían a los que cursaron SDRA. Contamos con la complejidad suficiente para asistir patologías agudas, por lo que todos los pacientes descriptos recibieron monitoreo invasivo de presión venosa y arterial. Todos los episodios de SDRA se ventilaron en forma convencional, salvo tres que recibieron ventilación de alta frecuencia.¹⁵ No contamos con óxido nítrico (ON) pero tampoco la bibliografía indica este tratamiento como indispensable en el SDRA. Se describe al ON como capaz de mejorar la oxigenación de los pacientes con lesión pulmonar pero sin lograr disminuir la mortalidad.¹⁶ En cuanto a otros métodos¹⁰ posibles, como la ventilación líquida, no existe aún en el país.

Las estrategias del tratamiento llevadas a cabo en nuestros pacientes fueron las descriptas en la bibliografía:^{17,18} tratar la noxa y optimizar el tratamiento de sostén –optimizar 1) la oxigenación, 2) la ventilación, 3) el pH–¹⁹, todo esto sin producir más daño al pulmón.^{20,21} Hay viejos estudios enfocados en la potencial toxicidad de la fracción inspirada de oxígeno²² pero, actualmente, hay evidencias experimentales que demuestran que el daño pulmonar puede ser provocado por el uso de altos volúmenes y presiones²³ que aumentan la permeabilidad vascular pulmonar e inducen la producción de edema.¹⁷ Aparentemente, este correspondería a la sobredistensión alveolar sumada al colapso y re-apertura cíclica de los alvéolos con el respirador, lo que estimularía la cascada de las citoquinas proinflamatorias.^{24,25} En muchos centros, ante la necesidad de aumentar los parámetros en el momento crítico del SDRA, se toman como valores aceptables saturaciones de oxígeno $\geq 88\%$ y mantener $FiO_2 \leq 0,6$; debido a que el contenido arterial de oxígeno depende de la concentración de hemoglobina, optimizan ésta en 10 mg%.²⁶

De aquí surge nuestra necesidad de ventilar a los pacientes con parámetros ventilatorios de protección pulmonar. Se priorizaron los límites de aporte de oxígeno y presión evitando lograr resultados irrelevantes del estado ácido-base, permitiéndole al paciente hipoxias e hipercapnias permisivas (no menos de PaO_2 de 50, pH de 7,20 y no más de dos dígitos de CO_2).^{27,28} Existen actualmente trabajos en adultos en los que

TABLA 3. Características de los pacientes que ingresaron a ventilación de alta frecuencia

Pacientes	1	2	3
Edad	5 meses	7 meses	24 meses
Sexo	Femenino	Masculino	Femenino
Sin PPP*	-	-	-
$PaO_2:FiO_2$ **	42	59	35
PAW***	20	20	33
IO#	43	34	94
Germen aislado	-	Adenovirus	Adenovirus
Fallecidos	-	-	-

* Pacientes que no fueron ventilados con parámetros de protección pulmonar (PPP) pautados en nuestro servicio.

** Presión parcial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno, valores de ingreso a ventilación de alta frecuencia (HIFI).

*** Presión media en la vía aérea. Valores de ingreso a HIFI.

Índice de oxigenación de ingreso a HIFI.

TABLA 4. Gérmenes aislados en SDRA*

Virus	n	Bacterias	n
Adenovirus	4	Neumococo	1
Sarampión	1	<i>Staphylococcus aureus</i>	3
Sincicial respiratorio	4	<i>Klebsiella</i>	5
Parainfluenza I	1	<i>Enterococo</i>	3
		<i>Moraxella</i>	1
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3
		<i>Shigella</i>	1
		<i>Bramhanella</i>	1
		<i>Streptococcus</i>	1
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
		<i>Acinetobacter</i>	2
		TBC	1
		<i>Pneumocystis carinii</i>	2

* A través de hemocultivos, lavados broncoalveolares e inmunofluorescencia de secreciones nasofaríngeas.

se logró disminuir la mortalidad ventilando a los pacientes con SDRA con bajo volumen corriente.²⁹ Incluso se puede tratar de mejorar la oxigenación a través del cambio de decúbito.³⁰ Hubo 21 pacientes en los que los valores de PPP no se pudieron respetar. En ellos se describieron complicaciones (3 neumotórax y 1 hemorragia pulmonar). A este grupo (18 pacientes) pertenecían todos los fallecidos, incluso los tres ventilados con alta frecuencia. De esto se desprende que tales pacientes presentaban un compromiso pulmonar importante que contribuyó al desenlace.

Se midió la morbilidad como dependencia de oxígeno cumplidos los 30 días posteriores al evento, lo que se observó en cuatro pacientes (11,5%).

En la revisión de la bibliografía acerca de la mortalidad del SDRA, vemos que los números oscilan entre 20 y 60%,¹⁰⁻¹² por lo que la mortalidad en nuestro grupo aparenta ser baja, ya que fue del 33,9% (18 pacientes). Al compararla con la mortalidad esperada según el PRISM, ésta estuvo en el límite superior. Interpretamos que se debe a que analizamos "episodios" de SDRA, por lo que a veces el PRISM del paciente reflejaba la patología de ingreso, situación que ya se había modificado con el transcurso de los días, más aún en pacientes crónicos como muchos de los que evaluamos, en los que el SDRA apareció como una complicación posterior. Como el PRISM está diseñado para poblaciones generales de la UTI, quizás en el caso específico del SDRA la mortalidad según el PRISM fue subestimada por ser una patología de alta mortalidad.

Dividimos las causas que desencadenaron el SDRA en pulmonares y extrapulmonares. Hay trabajos que intentan demostrar que el mecanismo respiratorio de ambos son diferentes.³¹ Para ello se midió la elasticidad pulmonar y de la pared torácica así como el volumen al final de la espiración ante distintos valores de PEEP. Se concluyó que las diferencias observadas se deben a que en las causas pulmonares prevalecen las consolidaciones, en oposición a las extrapulmonares donde prevalece el edema y el colapso alveolar.

Encontramos que las causas extrapulmonares en nuestros pacientes fueron las

menos frecuentes (sólo 4 pacientes: 7,5%) y todos de índole infecciosa: 1 SUH, 1 invaginación intestinal, 2 enteritis. Las tres últimas cursaron con un cuadro de shock, por lo que el pulmón respondió a la noxa sistémica.³² En el 92,5% de los niños, la lesión fue primaria del pulmón; a partir de ésta se desarrolló el SDRA. Cabe destacar que sólo se distinguió una causa "no infecciosa" pulmonar: un cuerpo extraño en la vía aérea, una semilla de girasol, que fue extraída por el servicio de endoscopia y la paciente presentó el SDRA a las 24 horas del procedimiento.

Todas las demás fueron causas infecciosas pulmonares, que se determinaron a través de hemocultivos(+), LBA(+) y cultivos virológicos de secreciones nasofaríngeas. De acuerdo con el aislamiento que se logró de los gérmenes, hubo un 50% de origen bacteriano y 19% virales; esto a través de 16 hemocultivos (+) y 25 LBA(+), observándose un aislamiento importante de agentes etiológicos. En algunos pacientes, el aislamiento fue tanto a través del hemocultivo como del LBA.

CONCLUSIÓN

La tasa de mortalidad por SDRA en nuestra unidad de cuidados intensivos pediátricos está dentro de lo descrito en la literatura y en el límite superior de la predicha por PRISM. Prácticamente todos los desencadenantes fueron de origen infeccioso con un alto rescate etiológico. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Asbough DG, Bigelow DB, Petty TL et al. ADRS. *Lancet* 1967; 2:319-323.
2. Petty TL. ADRS. Definition and historical perspective. *Clin Chest Med* 1982; 3:3-7.
3. The American-European Consensus Conference on ADRS. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:818-824.
4. Gammon RB, Shin MS. Pulmonary barotraumas in mechanical ventilation: Patterns and risk factors. *Chest* 1992; 103:568-572.
5. Fisher CJ Jr, Opal SM et al. Influence of an anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody on cytokine levels in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1993; 21:318-327.
6. Koller MII, Shuster DP. The ADRS. *N Engl J Med* 1995; 332:27-37.
7. Sachdeva RC, Guntupalli KK. ADRS. *Crit Care Clin* 1997; 13(3):503-521.
8. Paulson TE, Spear RM. New concepts in the treatment of children with acute respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1995; 127(2):163-175.

9. Stokes DC. Respiratory failure. *Pediatr* 1997; 18(10):361-367.
10. Ware LB, Matthay MA. ADRS. *N Engl J Med* 2000; 342(18):1334-1349.
11. Milberg JA, Davis DR et al. Improved survival of patients with ADRS. *JAMA* 1995; 273:306-309.
12. Sloane PJ, Gee MH et al. A multicenter registry of patients with ADRS. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:419-426.
13. Bone RC, Maunder MA, Luce JM et al. An early test of survival in patients with the ARDS: the Pa/FiO₂ ratio and its differential response to conventional therapy. *Chest* 1989; 96:849-891.
14. Bohn D. Lung salvage and protection ventilatory techniques. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48(3): 553-572.
15. Clark RH. High-frequency oscillatory ventilation in pediatric respiratory failure, a multicenter experience. *Crit Care Med* 2000; 28(12):3913-3919.
16. Payen DM. Inhaled nitric oxide and acute lung injury. *Clin Chest Med* 2000; 21(3):519-529.
17. Redding GJ. Current concepts in adult respiratory distress syndrome in children. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13(3):261-266.
18. Appendini L, Confaloneri M, Rossi A. Clinical relevance of monitoring respiratory mechanics in the ventilator-supported patient: an update (1995-2000). *Curr Opin Crit Care* 2001; 7(1):41-48.
19. Davis SL, Furman DP. ARDS in Children. Associated disease, clinical course, and predictors of death. *J Pediatr* 1993; 123:35-45.
20. Holbrook PR, Taylor G et al. ADRS in children. *Pediatr Clin North Am* 1980; 27:677-685.
21. Meyrick B. Pathology of the ADRS. *Crit Care Clin* 1986; 2:405-428.
22. Gammon RB, Senin MS, Buchalter SE. Pulmonary barotraumas in mechanical ventilation: Patterns and risk factors. *Chest* 1992; 103:568-572.
23. Dreyfuss D, Sanmon G. Barotrauma is volutrauma, but which volume is the one responsible? *Int Care Med* 1992; 18:139-141.
24. Pepe PE, Hudson LD et al. Early application of positive end-expiratory pressure in patients at risk of ADRS. *N Engl J Med* 1984; 311:281-286.
25. Timmons OD, Dean JM. Mortality rates and prognostic variables in children with ADRS. *J Pediatr* 1991; 119:896-899.
26. Fowler AA, Hamman RF et al. ARDS: Risk with common predispositions. *Ann Intern Med* 1983; 306:900-909.
27. Bigatello LM, Patroniti N, Sangalli F. Permissive hypercapnia. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7(1):34-40.
28. Rimensberg P, Pristine G, Mullen B et al. Lung recruitment: small tidal volume ventilation allows minimal positive end-expiratory pressure without augmenting lung injury. *Crit Care Med* 1999; 27:1949-1945.
29. The Acute respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-1308.
30. Jolliet P, Bulba P, Crevolet JC. Effects of the prone position on gas exchange and hemodynamics in severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998; 26:1977-1985.
31. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM et al. Acute respiratory distress caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndrome? *Am J Respn Crit Care Med* 1998; 158:3-11.
32. Fein AM, Calalang MG. Sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 2000; 16(2):807-835.