

Ventilación en posición prono prolongada como alternativa en el tratamiento del síndrome de distrés respiratorio agudo grave posneumonectomía. Caso clínico

Rodrigo Cornejo¹, Carlos Romero¹, Daniela Goñi^a, Rafael Luengas², Osvaldo Llanos¹, Ricardo Gálvez¹, José Castro¹.

Prolonged prone position ventilation for severe respiratory distress syndrome post-pneumectomy. Report of one case

Management of patients with severe respiratory failure is mainly supportive, and protective mechanical ventilation is the pivotal treatment. When conventional therapy is insufficient to improve oxygenation without deleterious effects, other strategies should be considered. We report a 53 year-old male who presented a severe respiratory failure refractory to conventional management after pneumectomy. Prone position ventilation was used for 36 hours. Respiratory variables improved and he did not show hemodynamic instability. He was returned to the supine position without worsening of oxygenation parameters. Extended prone position ventilation could be considered in patients presenting with unresponsive severe respiratory failure after pulmonary resection (Rev Méd Chile 2009; 137: 1351-6).

(Key words: Pneumectomy; Respiratory distress syndrome; Ventilation)

Recibido el 5 de diciembre, 2008. Aprobado el 24 de agosto, 2009.

¹Unidad de Pacientes Críticos, ²Departamento de Cirugía, Hospital Clínico, Universidad de Chile. Santiago de Chile.

^aEstudiante de Medicina, Universidad de Chile

La mayoría de las complicaciones postoperatorias de pacientes sometidos a resección pulmonar de causa oncológica son cardiopulmonares. Si bien las arritmias cardíacas son el evento adverso más frecuente, las principales causas de muerte son de origen pulmonar, especialmente relacionadas con la

injuría pulmonar aguda ("ALI" de *acute lung injury*) y el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)^{1-5,14}.

El edema pulmonar posneumonectomía (EPP) tiene un curso clínico e histológico indistinguible de ALI/SDRA y comparte aspectos fisiopatológicos con el daño pulmonar inducido por el ventilador (VILI: *ventilator induce lung injury*)^{1-5,8,14}.

El manejo de la insuficiencia respiratoria en estos casos es principalmente de soporte. El cuidado de los pacientes incluye ventilación mecánica (VM) protectora⁶, administración cautelosa de fluidos y

Correspondencia a: Dr. Rodrigo Cornejo Rosas. Unidad de Pacientes Críticos, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santos Dumont 999, Independencia. Santiago Norte, Chile. Fonofax: 562-9788264. E mail: rcornejo@redclinicauchile.cl

detección precoz y tratamiento apropiado de infecciones^{7,8}. Estrategias como la ventilación en posición prono (VPP), soporte circulatorio extracorpóreo y ventilación de alta frecuencia (VAF) son opciones terapéuticas de rescate⁸⁻¹². Ninguna de las cuales ha sido evaluada sistemáticamente en este escenario clínico. Si bien la VPP se ha utilizado durante cirugías torácicas resectivas, la única información disponible sobre VPP posneumonectomía proviene de estudios experimentales¹³.

Comunicamos el caso de un paciente que evolucionó con SDRA grave posneumonectomía, sin respuesta al manejo convencional, que fue rescatado exitosamente con VPP prolongada.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino, 53 años, con diagnóstico de mesotelioma pleural maligno. Luego de resección tumoral y quimioterapia previas, presentó recidiva y su comité oncológico recomendó nueva intervención quirúrgica. Fue intubado con tubo traqueal doble lumen Mallinckrodt (39F) y lateralizado para la cirugía. Vía toracotomía superior e inferior izquierdas, se realizó pleuro-neumonectomía izquierda total, pericardiotomía y resección del hemidiafragma ipsilateral. Durante la cirugía presentó hemorragia masiva, requiriendo cristaloides (13 L), coloides (2 L), glóbulos rojos (11 U), plaquetas (6 U) y plasma fresco congelado (7 U). Tras la pericardiotomía presentó dos episodios de fibrilación ventricular y bradicardia severa, tratados exitosamente. Al ingreso a UCI, el paciente se encontraba hipotérmico (35°C), taquicárdico (115 latidos x min), con presión arterial de 170/90 mmHg y signos de hipoperfusión distal. No se realizó evaluación neurológica detallada por estar bajo efecto de relajantes musculares. Los exámenes iniciales mostraron: hematocrito 23% (46% preoperatorio), plaquetas 71.000 mm³, INR 2,1, saturación venosa mixta (SvO₂) 61%, lactato arterial 7,99 mmol/L, creatininkinasa 5314 U/L (CK-MB 100 U/L), troponina I 4,76 ng/ml. Los gases arteriales con FiO₂ de 50% fueron: PaO₂ 107 mmHg, PaCO₂ 44 mmHg y HCO_{3st} 20 mEq/l.

El manejo hemodinámico incluyó reposición de volumen, vasodilatadores (nitroglicerina) e inótrpos (milrinona y dobutamina). Se inició ventilación protectora en modalidad controlada por volumen, con volumen corriente de 380 ml (5,5 ml/kg de peso ideal), frecuencia respiratoria de 24 por min,

PEEP 8 cmH₂O y FiO₂ de 50%. Con estos parámetros, la presión meseta fue 27 cmH₂O y se redujo el desplazamiento mediastínico.

Durante las primeras 24 h se observó alto débito sanguíneo por la pleurostomía. Evolucionó con inestabilidad hemodinámica y se intensificó la coagulopatía. En este contexto, se privilegió la administración de hemoderivados, "hipotensión controlada" y se pinzó transitoriamente la pleurostomía (4 h), evaluando permanentemente la tendencia hemodinámica y la mecánica respiratoria. Se controló la hemorragia y el paciente mejoró su condición clínica progresivamente.

Al cuarto día postoperatorio su función pulmonar empeoró, llegando los gases arteriales con FiO₂ de 90% y PEEP 12 cm de H₂O hasta PaO₂ 72,8 mmHg, PaCO₂ 62 mmHg y HCO_{3st} 32 mEq/l. La PaO₂/FiO₂ e índice de oxigenación fueron 80 y 21, respectivamente. La distensibilidad toracopulmonar cayó a 20 ml/cmH₂O (fundamentalmente por incremento del agua pulmonar extravascular) y no tuvo respuesta a maniobras de reclutamiento (MR). En modalidad controlada por presión se programó durante 1 min presión inspiratoria 20 cm H₂O, PEEP 20 cm H₂O, relación I/E de 1:1 y frecuencia respiratoria 15 por min, tras lo cual se tituló el nivel de PEEP según estrategia modificada de Hickling (Tabla 1). La radiografía de tórax mostró disminución del volumen pulmonar derecho, derrame pleural y compromiso intersticio-alveolar asociado (Figura 1). Decidimos utilizar VPP acorde a nuestro algoritmo de SDRA grave (Figura 2). El paciente permaneció en VPP por 36 h, las variables respiratorias mejoraron durante la VPP (Tabla 1), sin presentar variaciones hemodinámicas, ni desarrollar úlceras por presión. El paciente retornó a decúbito supino sin deterioro en su oxigenación. La radiografía de tórax de control evidenció mejoría del volumen pulmonar y del compromiso parenquimatoso del pulmón remanente (Figura 3). En la segunda semana de estadía en UCI, presentó una colección pericárdica y una infección respiratoria, ambas tratadas exitosamente. Se desconectó del ventilador mecánico el decimonoveno día postoperatorio y fue dado de alta un mes después de su ingreso. Hasta ahora, 3 años más tarde, el paciente permanece activo y con buena calidad de vida.

DISCUSIÓN

El EPP complica un número significativo de cirugías torácicas que implican resección pulmonar

Tabla 1. Evolución de las variables respiratorias y hemodinámicas antes, durante y después de la ventilación prolongada en posición prono

Variables	S			VPP							S		
	T ₋₂₄	T ₋₁₂	T ₋₆	T _{ap}	T ₆	T ₁₂	T ₁₈	T ₂₄	T ₃₀	T ₃₆	T ₊₆	T ₊₁₂	T ₊₂₄
PaO ₂ (mm Hg)	62,5	63,2	109	72,8	138	158	145	122	135	98	90	113	90,7
PaCO ₂ (mm Hg)	49,5	55,6	56,2	62	46,9	45,4	41,6	39,2	38,1	40,3	34,3	38	40,5
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	30,6	31,4	33	32	31	30,7	32	30	31	29	29,9	31	32
Vt (ml)	350	350	350	350	350	350	350	360	360	360	360	380	380
FiO ₂	0,8	0,9	1,0	0,9	0,8	0,8	0,6	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	0,25
IOx	14	13,9	18	21	15	12	10,2	7,9	7,6	6,8	6,5	6	5
P meseta (cm H ₂ O)	26	27	28	29,5	29	29,5	28	26	24	21	21	20	20
Dist. (ml/cm H ₂ O)	22	22	20	20	24	26	25	26	30	32	32	32	32
PEEP (cm H ₂ O)	10	11	11	12	15	16	14	12	12	10	10	8	8
PaO ₂ /FiO ₂	78	70	109	80	172,5	197,5	241	305	337,5	326	300	376	360
PAM (mm Hg)	86	81	93	96	91	80	85	75	79	77	81	110	101
FC (lat/min)	112	109	118	116	110	108	116	112	119	114	110	108	104
IC (L/min/m ²)	2,8	2,6	2,9	2,6	2,8	3,1	3,0	2,9	3,1	3,0	3,2	3,4	2,9
PAPM (mm Hg)	34	34	35	36	32	29	28	27	26	26	24	23	24
PVC (mm Hg)	17	18	18	17	21	20	19	17	15	18	20	23	21
POAP (mm Hg)	18	20	19	18	23	23	21	20	18	19	20	22	23
Lactato (mmol/l)	2,2	1,5	1,2	1,3	1,2	1,6	1,2	1,2	1,4	1,5	1,4	1,5	1,6
SvO ₂ (%)	73	72	72	77	72	76	78	80	79	73	76	74	75

S: supino; VPP: ventilación en posición prono; T, tiempo de medición (T_{ap}, justo antes de VPP; T₆, 6 h; T₁₂, 12 h; T₁₈, 18 h; T₂₄, 24 h; T₃₀, 30 h; T₃₆, 36 h; (-) antes, (+) después de VPP); Periodo antes de VPP (blanco), durante (gris tenue punteado), y después de VPP (gris oscuro); PaO₂, presión arterial de oxígeno; PaCO₂, presión arterial de dióxido de carbono; HCO_{3st}, bicarbonato estándar; Vt, volumen corriente; FiO₂, fracción inspirada de oxígeno; IOx, índice de oxigenación; P meseta, presión meseta; Dist. distensibilidad toracopulmonar; PEEP, presión positiva al final de la espiración; PaO₂/FiO₂, relación entre presión arterial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno; PAM, presión arterial media; FC, frecuencia cardíaca; IC, índice cardíaco; PAPM, presión media de arteria pulmonar; PVC, presión venosa central; POAP, presión de oclusión de arteria pulmonar; SvO₂, saturación venosa mixta.



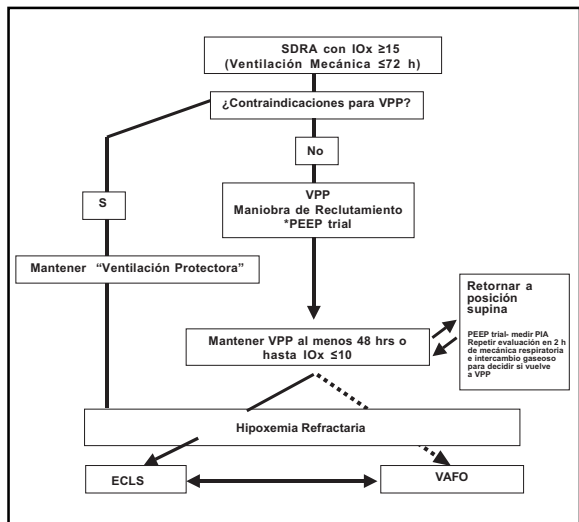
Figura 1. Radiografía de tórax AP que muestra en hemitórax derecho disminución del volumen pulmonar, derrame pleural, opacidades parenquimatosas densas basales, patrón de vidrio esmerilado y borramiento de los contornos vasculares, indicando compromiso tanto del intersticio como del espacio aéreo. Las estructuras mediastínicas se encuentran ocupando parte del hemitórax izquierdo secundario a la neumonectomía. Se observa un catéter de arteria pulmonar *in situ*.

(3,7% a 14%) y tiene una alta mortalidad asociada (40% a 70%)^{1-5,8}. Probablemente representa la manifestación pulmonar de la injuria “panendotelial” causada por el procedimiento quirúrgico, con colapso y reexpansión del pulmón intervenido. La sobrecarga de volumen, injuria linfática, variaciones bruscas en la presión capilar pulmonar, estrés oxidativo, disfunción ventricular derecha y VILI son causas potenciales del EPP^{2,3,8,13}.

Nuestro paciente estuvo expuesto a inestabilidad hemodinámica, aporte abundante de fluidos, volumen corriente de 9 ml/kg durante la cirugía y grave coagulopatía con necesidad de politransfusión. Ello desencadenó, en conjunto con la cirugía, el SDRA en nuestra opinión.

La ventilación monopulmonar tiene semejanzas con la VM en el SDRA, por tratarse de una superficie pulmonar reducida (concepto de *Baby lung*) y puede, por sí misma, producir daño pulmonar^{3-5,7,14}. Está demostrado que el uso de alto volumen corriente durante cirugía torácica, aumenta significativamente las complicaciones respiratorias en el periodo postoperatorio^{4,5}. La VM protectora debe ser una práctica estándar,

Figura 2. Algoritmo de SDRA grave. SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo; IOx: Índice de oxigenación, calculado con la fórmula estándar: presión arterial dividida por la fracción inspirada de oxígeno y multiplicada por la presión media de vía aérea; VPP: Ventilación en posición prono; Maniobra de reclutamiento: en modalidad controlada por presión se programa durante 1 min, presión inspiratoria de 20 cm H₂O, PEEP de 20 cm H₂O, relación I/E de 1:1 y frecuencia respiratoria de 15 por min; *PEEP trial: programación del nivel de PEEP según la estrategia modificada de Hickling¹⁴, utilizando volumen corriente constante y niveles de PEEP decrecientes desde PEEP 20 cm H₂O, hasta encontrar el nivel de PEEP que permita la mejor distensibilidad toracopulmonar; Ventilación protectora: estrategia con bajo volumen corriente (6 ml/kg), que permita una presión meseta <30 cm H₂O y una diferencia entre la presión meseta y el nivel de PEEP ≤15 (Presión plateau - PEEP, estimación del driving pressure); ECLS: *Extracorporeal life support*; VAF: ventilación de alta frecuencia; PIA: presión intraabdominal.



incluso en pacientes sin criterios de ALI que requieren VM¹⁵.

El uso de maniobras de reclutamiento (MR) es controversial, más aún en este caso. Al respecto, es importante considerar que el paciente se encontraba hemodinámicamente estable y que el nivel de presión utilizada se encuentra dentro de los límites testeados para evaluar las suturas bronquiales¹⁶⁻¹⁸. No manifestó variaciones hemodinámicas significativas, ni se produjo fuga aérea durante la MR. Interesantemente, un estudio reciente que evalúa el impacto de las intervenciones intraoperatorias relacionadas con la programación del ventilador, en la evolución postoperatoria de cirugía torácica resectiva por cáncer pulmonar demuestra que una estrategia de ventilación protectora con volúmenes corrientes bajos (≤ 8 ml/kg de peso ideal), limitando la presión máxima (< 35 cm H₂O), adicionando PEEP (4 a 10 cm H₂O) y con maniobras de reclutamiento, reduce significativamente la incidencia de ALI, atelectasias, necesidad de UCI y estadía hospitalaria¹⁹. Sin embargo, es importante considerar que dado el riesgo particular de este paciente frente a las MR, tanto el equipo de cirujanos como los intensivistas, permanecemos a la vera del enfermo durante toda su evolución.

Entre las alternativas disponibles para el manejo del SDRA grave post-neumonectomía están: soporte circulatorio extracorpóreo (con o sin bomba), VAF y VPP⁹⁻¹¹. Ninguna de ellas ha sido evaluada sistemáticamente en este escenario (el detalle de las primeras dos estrategias sobrepasa los objetivos de este reporte).



Figura 3. Radiografía de tórax AP de control que muestra aumento del volumen pulmonar derecho, disminución de las opacidades parenquimatosas y mejor definición de los contornos vasculares.

La VPP es cada vez más utilizada en pacientes con ALI/SDRA y, aunque sus efectos en la oxigenación y protección del VILI están establecidos, su impacto en la mortalidad no ha sido demostrado. No obstante, 3 de 4 metaanálisis recientes no descartan un eventual efecto favorable de esta terapia²⁰⁻²³.

Más de 2/3 de los pacientes con ALI/SDRA mejoran su oxigenación con el cambio a decúbito prono (DP). En DP mejora la relación V/Q, se previene la compresión cardíaca sobre el pulmón y

posiblemente, reduciendo el desplazamiento cefálico del diafragma, se favorece una aireación pulmonar más homogénea²⁴⁻²⁶. El efecto de las MR es mayor y más prolongado en DP²⁷. A su vez, los pacientes con “pulmón reclutable” logran una ventilación más homogénea con menor nivel de PEEP²⁸. Por último, la VPP favorece el drenaje de secreciones, lo que podría disminuir la tasa de neumonía asociada a VM²⁹.

La VPP, al reducir el gradiente de presión pleural, causa una distribución más homogénea de la presión transpulmonar y de la insuflación pulmonar regional, y por consiguiente también del *strain* y *stress* a nivel pulmonar, reduciendo el riesgo de VILI³⁰⁻³².

La VPP no modifica significativamente la hemodinamia sistémica³³, pero sí parece ayudar en el control de la poscarga del ventrículo derecho de pacientes con SDRA más grave³⁴, reduciendo las presiones de vía aérea y nivel de PaCO₂, como se observó en este caso. Respecto a los flujos regionales, si la presión intraabdominal y los parámetros hemodinámicos sistémicos no se alteran durante el DP, como en este caso, tampoco se afectan la perfusión hepato-esplácnica y el balance energético de la mucosa gástrica³⁵.

Los estudios clínicos sobre VPP han incluido pacientes con diferentes tipos, etapas y gravedad del SDRA, periodos variables de permanencia en DP (<24 h), ausencia de objetivos precisos para guiar la terapia e inadecuado tamaño muestral para alcanzar poder estadístico. Tal como la terapia precoz dirigida

por metas y los antibióticos administrados en las primeras horas de un cuadro séptico han mostrado importantes beneficios^{36,37}, la VPP podría impactar positivamente si se utiliza en la fase temprana del SDRA, como en este caso. Asimismo, es importante considerar que los pacientes más graves (SAPS II >49 y PaO₂/FiO₂<88 mmHg) en el análisis *post hoc* del estudio de Gattinoni y cols³⁸, tuvieron una mortalidad significativamente menor si recibían VPP.

Basados en los mecanismos por los cuales la VPP mejora la oxigenación, su efecto protector durante la VM y considerando algunas series pediátricas con VPP prolongada³⁹, desarrollamos un estudio de factibilidad con VPP por ≥48 h continuadas dentro de un algoritmo de manejo del SDRA grave (Figura 2). Tal como las series pediátricas, nuestro trabajo sugirió que la medida es efectiva, fácil de realizar, segura y con gran impacto en la oxigenación⁴⁰.

La VPP prolongada en este caso nos permitió superar una difícil situación clínica sin efectos deletéreos. Creemos que no es posible descartar un impacto positivo con esta intervención hasta contar con un estudio que evalúe los efectos de la VPP precoz y prolongada en subgrupos específicos de SDRA. Mientras esperamos por ese estudio, sugerimos considerar la VPP prolongada en pacientes que presenten SDRA grave, incluyendo casos de SDRA posneumonectomía, especialmente si otras estrategias más sofisticadas no están disponibles.

REFERENCIAS

1. KUTLU C, WILLIAMS E, EVANS T, PASTORINO U, GOLDTRAW P. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 376-80.
2. BAUDOUIN SV. Lung injury after thoracotomy. *Br J Anaesth* 2003; 91: 132-42.
3. GOTHARD J. Lung injury after thoracic surgery and one-lung ventilation. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19: 5-10.
4. JEON K, YOON JW, SUH GY, KIM J, KIM K, YANG M ET AL. Risk factors for post-pneumectomy acute lung injury/acute respiratory distress syndrome in primary lung cancer patients. *Anaesth Intensive Care* 2009; 37: 14-9.
5. LICKER M, DE PERROT M, SPILIOPOULOS A, ROBERT J, DIAPER J, CATHERINE R ET AL. Risk Factors for Acute Lung Injury After Thoracic Surgery for Lung Cancer. *Anesth Analg* 2003; 97: 1558-65.
6. 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: 1301-8.
7. SENTURK M. New concepts of the management of one-lung ventilation. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19: 1-4.
8. ALPARD S, DUARTE A, BIDAN A, ZWISCHENBERGER J. Pathogenesis and management of respiratory insufficiency following pulmonary resection. *Semin Surg Oncol* 2000; 18: 183-96.
9. IGLESIAS M, MARTINEZ E, BADIA JR, MACCHIARINI P. Extrapulmonary Ventilation for Unresponsive Severe Acute Respiratory Distress Syndrome After Pulmonary Resection. *Ann Thorac Surg* 2000; 85: 237-44.
10. DÜNSER M, HASIBEDER W, RIEGER M, MAYR A. Successful Therapy of Severe Pneumonia-Associated ARDS After Pneumectomy With ECMO and Steroids. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 335-7.
11. LUCANGELO U, ZIN WA, ANTONAGLIA V, GRAMATICOPOLLO S, MAFFESANTI M, LIGUORI G ET AL. High-frequency percussive ventilation during surgical bronchial repair in a

- patient with one lung. *Br J Anaesth* 2006; 94: 533-6.
12. OLSON LE. Effect of posture on static lung volumes and pulmonary mechanics in pneumonectomized rabbits. *J Appl Physiol* 1993; 74: 415-22.
 13. JORDAN S, MITCHELL JA, QUINTAIN GJ, GOLDTRAW P, EVANS TW. The pathogenesis of lung injury following pulmonary resection. *Eur Respir J* 2000; 15: 790-9.
 14. GATTINONI L, PESENTI A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med* 2005; 31: 776-84.
 15. GAJIC O, DARA S, MÉNDEZ J, ADESANYA A, FESTIC E, CAPLES S ET AL. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2004; 32: 1817-24.
 16. EL-GAMELA A, TSANGB G, WATSONC D. The threshold for air leak: stapled versus sutured human bronchi, an experimental study. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 1999; 15: 7-10.
 17. WRIGHT C, WAIN J, MATHISEN D, GRILLO H. Postpneumonectomy bronchopleural fistula after sutured bronchial closure: Incidence, risk factors, and management. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1996; 112: 1367-71.
 18. ASAMURA H, KONDO H, TSUCHIYA R. Management of the bronchial stump in pulmonary resections: a review of 533 consecutive recent bronchial closures. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2000; 17: 106-10.
 19. LICKER M, DIAPER J, VILLIGER Y, SPILIOPOULOS A, LICKER V, ROBERT J, TSCHOPP JM. Impact of intraoperative lung-protective interventions in patients undergoing lung cancer surgery. *Critical Care* 2009, 13: R41 (doi:10.1186/cc7762).
 20. ABRoug F, OUANES-BESBES L, ELATROUS S, BROCHARD L. The effect of prone positioning in acute respiratory distress syndrome or acute lung injury: a meta-analysis. Areas of uncertainty and recommendations for research. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1002-11.
 21. SUD S, SUD M, FRIEDRICH JO, ADHIKARI NK. Effect of mechanical ventilation in the prone position on clinical outcomes in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *CMA* 2008; 178: 1153-61.
 22. ALSAGHIR AH, MARTIN CM. Effect of prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2008, 36: 603-9.
 23. TIRUVOIPATI R, BANGASH M, MANKTELOW B, PEEK GJ. Efficacy of prone ventilation in adult patients with acute respiratory failure: a meta-analysis. *J Crit Care* 2008; 23: 101-10.
 24. RICHTER T, BELLAMI G, SCOTT HARRIS R, VIDAL MELO MF, WINKLER T, VENEGAS JG ET AL. Effect of prone position on regional shunt, aeration, and perfusion in experimental acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 480-7.
 25. ALBERT RK, HUBMAYR R. The prone position eliminates compression of lungs by the heart. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 16: 1660-5.
 26. MALBUISSON LM, BUSH L, PUYBASSET L, LU Q, CLUZEL P, ROUBY JJ. Role of the heart in the loss of aeration characterizing lower lobes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 2005-12.
 27. CAKAR N, VAN DER KLOOT T, YOUNGBLOOD M, ADAMS A, NAHUM A. Oxygenation response to a recruitment maneuver during supine and prone positions in an oleic acid induced lung injury model. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1946-56.
 28. LIM C, KOH Y, CHIN J, LEE J, LEE S, KIM W ET AL. Respiratory and haemodynamic effects of the prone position at two different levels of PEEP in a canine acute lung injury model. *Eur Respir J* 1999; 13: 163-8.
 29. GUERIN C, GAILLARD S, LEMASSON S, AYZAC L, GIRARD R, BEURET P ET AL. Effects of Systematic Prone Positioning in Hypoxemic Acute Respiratory Failure: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004; 292: 2379-87.
 30. BROCCARD AF, SHAPIRO RS, SCHMITZ LL, RAVENSCRAFT SA, MARINI JJ. Prone positioning attenuates and redistributes ventilator-induced lung injury in dogs. *Crit Care Med* 2000; 28: 295-303.
 31. GALIATSOU E, KOSTANTI E, SVARNA E, KITSAKOS A, KOULOURAS V, EFREMIDS SC ET AL. Prone position augments recruitment and prevents alveolar overinflation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 187-97.
 32. MENTZELOPOULOS S, ROUSSOS C, ZAKYNTHINOS S. Prone position reduces lung stress and strain in severe acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 2005; 25: 534-44.
 33. WARD N. Effects of prone position ventilation in ARDS: An evidence-based review of the literature. *Critical Care Clinics* 2002; 18: 35-44.
 34. VIEILLARD-BARON A, CHARRON C, CAILLE V, BELLARD G, PAGE B, JARDIN F. Prone Positioning Unloads the Right Ventricle in Severe ARDS. *CHEST* 2007; 132: 1440-6.
 35. MATEJOVIC M, ROKYTA R JR, RADERMACHER P, KROUZECKY A, SRAMEK V, NOVAK I. Effect of prone position on hepato-splanchnic hemodynamics in acute lung injury. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1750-5.
 36. RIVERS E, NGUYEN B, HAVSTAD S, RESSLER J, MUZZIN A, KNOBLICH B ET AL. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-77.
 37. FULDA G, ZUBROW M, DAHANAYAKE T, MAHONEY D, ELLICOTT A, SECKEL M. Time to antibiotic administration independently predicts survival from severe sepsis in patients treated according to the surviving sepsis guidelines. *CHEST* 2007; 132 (4), Supplement 495S.
 38. GATTINONI L, TOGNONI G, PESENTI A. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 568-73.
 39. RELVAS M, SILVER P, SAGY M. Prone Positioning of Pediatric Patients With ARDS Results in improvement in Oxygenation if Maintained >12 h Daily*. *CHEST* 2003; 124: 269-74.
 40. ROMERO C, CORNEJO R, GÁLVEZ L, LLANOS O, BERASAIN MA, ARELLANO D ET AL. Extended Prone Position Ventilation in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pilot Feasibility Study. *J Critical Care* 2009; 24: 81-8.