

MANEJO DE LA FALLA RESPIRATORIA CATASTRÓFICA EN EL ADULTO

MANAGEMENT OF THE CATASTROPHIC RESPIRATORY FAILURE

DR. FELIPE MÉNDEZ R. (1), DR. MATÍAS FLORENZANO V.(2)

1.CENTRO DE PACIENTES CRÍTICOS. CLÍNICA LAS CONDES.

2.UNIDAD DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS. DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA. CLÍNICA LAS CONDES.

Email: famendezr@vtr.net

RESUMEN

El SDRA severo es un síndrome clínico de relativa frecuencia en la unidades críticas y de elevada morbi-mortalidad, la que no ha sido modificada significativamente a pesar de los avances en la investigación clínica. Un conocimiento profundo de su fisiopatología y las condiciones particulares de cada caso permiten un manejo adecuado. Un número importante de estrategias de manejo han sido investigadas, con variable resultado, pero es improbable que una sola de ellas conduzca a resultados clínicos exitosos. Al revés, una combinación juiciosa e informada de las diferentes alternativas terapéuticas disponibles es la única opción conocida hoy día para el manejo de estos pacientes. La transferencia precoz de estos casos a centros de referencia con experiencia y equipamiento en el manejo de esta patología puede salvar vidas.

Palabras clave: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo.

SUMMARY

Severe ARDS is a relatively common clinical syndrome in critical care units and carries a high morbi-mortality, which has not been significantly modified despite advances

in clinical research. A thorough understanding of its pathophysiology and the particular conditions of each case allow proper management. A significant number of therapeutic strategies has been investigated, with variable results, but it is unlikely that one of them alone leads to successful clinical outcomes. Conversely, an informed and judicious combination of the different therapeutic options available is the only strategy known today for the management of this patients. An early referral of this cases to centers with expertise and equipment in the management of this disease can save lives.

Key words: Acute Respiratory Distress Syndrome.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia respiratoria aguda (IRA) es la patología letal más común que deben enfrentar las unidades de cuidados intensivos (UCIs) alrededor del mundo.

La marca distintiva de la insuficiencia respiratoria aguda (IRA) es la incapacidad de mantener el intercambio gaseoso, proceso por el cual una cantidad dada de oxígeno (O_2) se intercambia por una cantidad comparable de dióxido de carbono (CO_2), dependiendo del sustrato oxidado

por el organismo, manteniendo una presión parcial arterial de O_2 (PO_2) y de CO_2 (PCO_2) dentro rangos estrechos.

La falla respiratoria aguda puede ser categorizada en relación a diferentes características de ésta. Así, si la clasificamos basados en la magnitud de la hipoxemia, definida como PO_2 dividida por la fracción inspirada de oxígeno ($PaFIO_2$), se divide clásicamente en Injuria Pulmonar Aguda (ALI, por su sigla en inglés) ($PaFIO_2$ 200-300) y Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) para $PaFIO_2 < 200$ (1); y una categoría no consensuada, pero de consideración reciente en la literatura, para la falla respiratoria con $PaFIO_2 < 100$, que requeriría de medidas de manejo extraordinarias (2, 3), y que es el objeto de esta revisión.

DESARROLLO

Si se clasifica por tipos etiológicos, la falla respiratoria puede tener su origen en cualquier segmento del sistema respiratorio, existiendo falla neuromuscular (típicamente hipercárbica), obstructiva (por obstrucción de vía aérea superior o, más frecuentemente, distal), vascular pulmonar, o parenquimatosa, a la que nos abocaremos en la presente revisión.

Ésta última, a su vez, puede subdividirse conceptualmente en "pulmonar" (patología primaria del pulmón), o "extrapulmonar" (condiciones sistémicas con repercusión pulmonar secundaria) (4). El patrón dominante de las lesiones en la forma primaria (SDRA pulmonar) es la consolidación del espacio aéreo, con un denso exudado de neutrófilos y membranas hialinas en los espacios aéreos. Hay una amplia lesión celular del epitelio alveolar, con relativa conservación del endotelio pulmonar. En cambio, en la forma secundaria ("extrapulmonar"), las células epiteliales alveolares se conservan, y la distribución del edema pulmonar es principalmente hacia el intersticio y no en los espacios aéreos. Los dos síndromes también difieren en sus patrones de compromiso radiológico, mecánica respiratoria, y en su respuesta a las modalidades de tratamiento como la PEEP, ventilación con esfuerzo espontáneo y en posición prono.

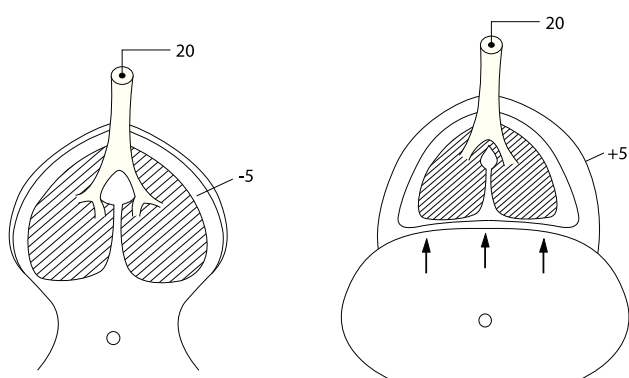


Figura 1. Influencia de la complianza de la pared torácica en la PTP y volumen pulmonar. Cualquier presión de vía aérea dada está asociada con menor PTP en presencia de rigidez de la pared torácica (diagrama derecho) o esfuerzo espiratorio. A la izquierda, la condición normal (Modificado de ref. 5).

La comprensión de las diferentes tipologías fisiopatológicas es fundamental a la hora de definir la estrategia terapéutica en el SDRA. Al ser éste un síndrome muy laxamente definido (8), y como las recomendaciones terapéuticas respecto de él han sido generadas en estudio animales (de sólo limitado correlato en clínica humana) o en estudios clínicos donde, por la inespecífica definición del síndrome, los grupos estudiados son heterogéneos en cuanto etiología, histopatología, mecánica pulmonar y comorbilidad, deben éstas ser aplicadas al paciente individual con cautela. Nunca olvidar que el SDRA es una entidad ante todo heterogénea, no sólo entre pacientes, sino en un mismo paciente a través del tiempo, y en diferentes regiones de un mismo árbol respiratorio.

Además, debe considerarse que lo que está al alcance del monitoreo respiratorio del clínico es el sistema tóraco-pulmonar, y no meramente los pulmones, por lo que la influencia de la pared torácica y presión intraabdominal en las mediciones de presión, volumen (y sus variables derivadas) no son separables de la mecánica intrínseca pulmonar (ver Figura 1) (a menos que uno cuente con un balón de monitoreo de presión esofágica, de escaso uso en clínica habitual). Esto obliga a estudiar junto a la cama de cada enfermo y en repetidas ocasiones las condiciones particulares de cada sistema respiratorio, más allá de que radiológica o gasométricamente una injuria pulmonar aguda parezca igual a otra, o que las recomendaciones generales de manejo se sugieran como universales (6).

Por lo tanto, se requiere una mínima comprensión de la mecánica general del pulmón injuriado para tratar un enfermo con distress. Uno de los elementos fundamentales a considerar es que el reemplazo del espacio aéreo por detritus inflamatorio, células y fluidos resulta en un pulmón cuya capacidad de aireación y complianza (medida en términos de volumen aceptado por unidad de presión) está severamente reducida. La complianza del sistema respiratorio (pulmón y pared torácica) cae en el SDRA por 2 razones: primero, el tejido depletado de surfactante e infiltrado de células es inherentemente más elástico que el tejido sano. Segundo, y más importante, muchas unidades pulmonares funcionales operan cerca de su límite elástico, porque hay muchas menos unidades disponibles para recibir el volumen corriente.

En condiciones normales, las superficies cubiertas de surfactante permiten al pulmón inflar y desinflar a presiones similares para un mismo volumen pulmonar. Al contrario, el pulmón injuriado se caracteriza por una curva presión volumen desplazada a la derecha (ver Figura 2), dada por su reducida capacidad de aireación y su depleción de surfactante. De aquí se deriva el concepto de histéresis pulmonar (ver Figura 2). Del hecho de que, para un mismo volumen pulmonar, la presión requerida para mantenerlo es menor si el pulmón ya ha sido "abierto" hasta capacidad pulmonar total (CPT) (rama espiratoria de la curva P-V) que si se está aireando desde capacidad residual funcional (CRF) (rama inspiratoria), se desprende el concepto de reclutamiento decremental. Esto significa, *grasso modo*, que es más eficiente en términos de stress tisular (al menos en las fases iniciales del SDRA) el buscar la CRF óptima (o el mejor PEEP) descendientemente desde CPT, que *in crescendo* desde CRF a pulmón desreclutado (7, 8).

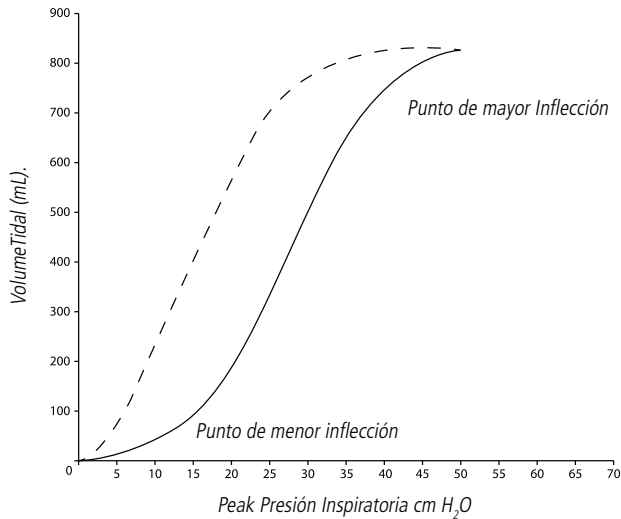


Figura 2. Curva Presión-Volumen del sistema respiratorio. La línea continua representa la rama ascendente, y la punteada, la descendente. La diferencia entre ambas representa a la histéresis, que se incrementa en la enfermedad.

Es necesario recalcar que la curva P-V es el promedio de miles de unidades alveolares, cada una con una curva P-V diferente (ver Figura 3), y esta heterogeneidad se relaciona a las variaciones regionales de las presiones pleurales (y, con ello, transpulmonares) que se originan en la interacción de la pared torácica con el pulmón enfermo, y de la necesidad de los tejidos dependientes de sostener el peso del contenido mediastínico y el pulmón edematoso.

Esta inhomogeneidad resulta en que, para cada presión de vía aérea, existen unidades cerradas y abiertas. Y entre la población de unidades abiertas, existe un rango de estado de expansión de ellas, dependiendo de la presión transpulmonar (PTP, presión de vía aérea menos presión pleural) local que las distienden. Aún a presiones de vía aérea generalmente consideradas modestas, algunas unidades están sobredistendidas, mientras otras estarán apenas abiertas. Mientras las distensión alveolar cercana al límite elástico tisular estimula la producción de surfactante, la aplicación repetitiva de fuerzas de estiramiento

no fisiológicas, como en la ventilación a alta presión/alto volumen, es lo que actualmente se cree es lo que gatilla la señal molecular de la respuesta inflamatoria local (9, 10), dando sostén a nivel molecular al concepto de Daño Pulmonar Inducido por la Ventilación Mecánica (VILI, por su sigla en inglés).

A nivel microscópico, el colapso de unidades alveolares puede dividirse en 2 categorías generales: las atelectasias "blandas", que se generan principalmente por las fuerzas compresivas del peso pulmonar sobre la vía aérea pequeña, y que tiende a abrir a niveles relativamente bajos de PTP; y las "adhesivas", que resultan de la absorción del gas y la depleción de surfactante, y requieren altas presiones para ser revertidas (11). Estos dos subtipos a menudo coexisten, lo que en parte da cuenta de que el reclutamiento se produce a través de todo el rango de presión hasta CPT (12). Presiones de hasta 60cmH₂O pueden ser requeridas para completar el reclutamiento en el contexto de SDRA severo (lo que no significa que tales presiones sean recomendables).

Otra consideración fisiológica importante es la hiper-permeabilidad microvascular en ALI/SDRA, que hace al pulmón vulnerable a la formación de edema e impide una adecuada eliminación de éste. El peso de un pulmón normal no comienza a elevarse hasta presiones venosas de 20mmHg. A diferencia del pulmón sano, el agua extravascular del pulmón injuriado tiene una fuerte y casi lineal dependencia en la presión hidrostática microvascular, una relación que empieza a presiones capilares consideradas bajas para cualquier estándar clínico. Así, el término edema pulmonar no-cardiogénico, no implica que el intercambio gaseoso no se pueda ver incrementado al bajar la presión hidrostática a través del epitelio respiratorio. De hecho, evidencia relativamente reciente ha provisto el extenso estudio del National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network, ratificando clínicamente estos postulados (13, 14).

Además de aliviar el trabajo respiratorio y corregir las alteraciones del intercambio gaseoso, la VM en SDRA tiene como objetivo fundamental el no dañar. La VILI es no sólo nociva a nivel pulmonar como perpetuadora de la inflamación y retardadora de la curación, sino como agente pro-inflamatorio sistémico y mecanismo central de la

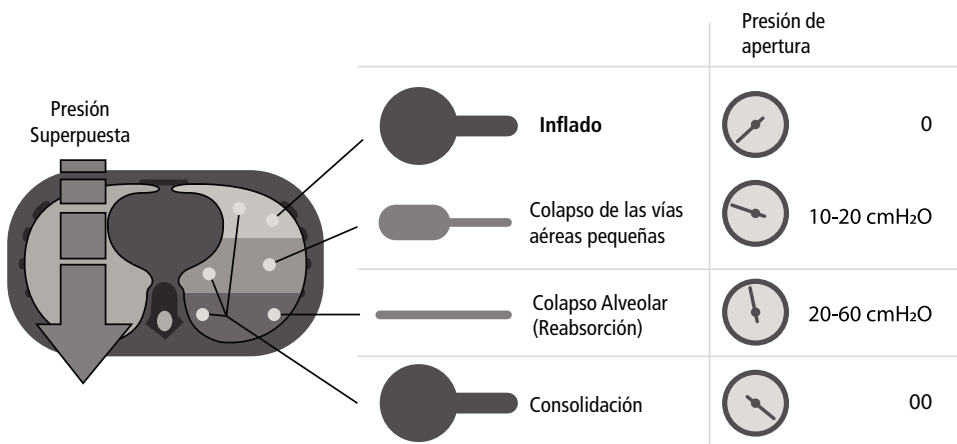


Figura 3. Espectro de presiones de apertura asociadas con las unidades pulmonares del pulmón injuriado. Modificado de Gattinoni.

falla multiorgánica (15), que es la causa de muerte principal de estos pacientes (y no la hipoxemia) (16). Desde un punto de vista teórico, el reclutamiento sostenido reduce el potencial de que las fuerzas dañinas se concentren en la interfase entre las estructuras complacientes y el tejido pulmonar colapsado. De hecho, un abrumador cuerpo de evidencia experimental indica el efecto protector del reclutamiento sostenido (no confundir con "maniobra de reclutamiento" -MR-) cuando se aplican presiones de inflado elevadas, disminuyendo la probabilidad de VILI.

Debe enfatizarse que el stress tisular (uno de los 2 generadores de VILI desde el punto de vista mecánico) no es una función predecible del volumen corriente (Vt), sino que se genera en la relación de éste con el tamaño y complianza del compartimento que lo recibe, por lo que, insisto, estos parámetros deben ser seriadamente medidos en cada paciente. Así, a cualquier Vt seleccionado, la PEEP puede acentuar a reducir el stress tisular, dependiendo de si la PEEP efectivamente recluta unidades inestables o simplemente eleva la presión de vía aérea.

Por supuesto, considerar sólo la PEEP y el Vt es una sobre- simplificación, y la VILI también está determinada por el strain tisular (el daño causado por el cambio dimensional generado por las altas presiones de inflado), la presión vascular (presiones arterial o venosa pulmonar elevadas), frecuencia ventilatoria, posición y temperatura corporal, porcentaje de O₂ inspirado, etc. De allí que la búsqueda de valores predeterminados de Vt y PEEP (como en la tabla de manejo del protocolo ARDSnet (17), por algunos considerado un estándar de manejo), no puede ser considerado sino un ejercicio infructuoso.

Luego de esta breve revisión de los principios fisiopatológicos generales que deben guiar la terapia, pasaremos a revisar lo que dice la evidencia actual respecto de las medidas más efectivas para tratar este síndrome, las que pueden dividirse esquemáticamente en ventilatorias y no ventilatorias.

ESTRATEGIAS VENTILATORIAS EN EL MANEJO DE SDRA SEVERO

Esan definió en un artículo de reciente aparición la falla respiratoria refractaria como PaFIO₂ = 100, o la incapacidad de mantener Presión plateau (Pplat, la presión de la vía aérea medida en una pausa inspiratoria) < 30mmHg a pesar de un Vt de 4ml/Kg, o desarrollo de barotrauma (3).

Las estrategias ventilatorias de rescate para el manejo del ADRS severo o refractario son, a saber, la Ventilación con Liberación de Presión de la Vía Aérea (APRV), la Ventilación Oscilatoria de Alta Frecuencia (HFOV), la Ventilación Percutoria de Alta Frecuencia (HFPV, prácticamente en desuso por lo que sólo la mencionaremos), y las Maniobras de Reclutamiento (MR). Además, discutiremos el adecuado manejo de la Presión Positiva de Fin de Espiración (PEEP), como elemento central (y controvertido) en cualquiera de estas estrategias.

Dada la inexistencia de datos respecto de la superioridad de una modalidad de rescate sobre otra (18) (ni siquiera demostración definitiva de mejoría en mortalidad en cualquiera de ellas), la elección de su uso dependerá en su disponibilidad y experiencia del clínico. Dado esto, el no usar terapias de rescate, a la luz de la evidencia actual, no es ilegítimo.

PRESIÓN POSITIVA DE FIN DE ESPIRACIÓN (PEEP)

La PEEP, si produce reclutamiento, genera una disminución del shunt, mejoría de la PO₂ y disminución del espacio muerto (Vd/Vt). Mal aplicada, disminuye el débito cardíaco, aumenta el shunt, el Vd/Vt, y puede contribuir al barotrauma y VILI.

El reclutamiento es mejor estimado clínicamente con una maniobra de PEEP. Si luego de algunos minutos de PEEP elevada disminuye el Vd/Vt (estimado por la diferencia entre pCO₂ y ETCO₂), o si la complianza del sistema mejora. La mejoría de PO₂ en respuesta a la PEEP elevada no es el mejor estimador de respuesta, ya que la mejoría de este parámetro puede deberse meramente a la respuesta hemodinámica a la maniobra (disminución de débito derecho con consiguiente mejoría del V/Q).

Algunos han propuesto una prueba de PEEP decremental (19), a diferencia de la búsqueda incremental clásica (20), como mejor método de búsqueda del PEEP óptimo, lo que parece lógico dada la histéresis del sistema respiratorio.

Tres grandes ensayos controlados aleatorizados (RCTs) han evaluado niveles moderados contra altos de PEEP en SDRA (21-23). Aunque ninguno ha demostrado una mejoría en supervivencia para la PEEP elevada, se reportó una mejor PaFIO₂ en ese grupo y, más aún, dos de los estudios reportaron menores tasas de hipoxemia refractaria, muerte por hipoxemia refractaria, y uso de terapias de rescate (21,22). Igualmente importante, los 3 estudios comprobaron la seguridad de esta estrategia, por lo que autores influyentes promueven su uso para SDRA, aunque no sería beneficiosa para la forma más moderada, la ALI (22).

Como siempre, la limitante en la evaluación de estos resultados es que incluyen SDRA no seleccionado, por lo que no en todos los pacientes de esos protocolos pudo ser necesaria la PEEP. Estudios que consideren el potencial de reclutamiento (24) del sistema respiratorio antes de la aleatorización son aguardados para mejor definir la estrategia de PEEP en cada caso.

MANIOBRAS DE RECLUTAMIENTO (MR)

Una MR es una herramienta terapéutica que consiste en una elevación significativa y transitoria de la PTP, con el objetivo de reabrir unidades alveolares colapsadas (25). A pesar de haber demostrado conseguirlo, mejorando la oxigenación -al menos transitoriamente- (7, 8, 26) hasta

ahora no existen ensayos clínicos que demuestren beneficio de mortalidad de estas maniobras.

Una limitación para la obtención de resultados extrapolables, es la multiplicidad de técnicas diferentes de MR, sin que se conozca si una es mejor a otra, o cuál es el régimen de presiones más adecuado, ni la duración o frecuencia ideales de las MRs.

Una revisión sistemática reciente reportó los efectos fisiológicos de la MR en 1200 pacientes (25). La oxigenación mejoró significativamente con ellas, siendo la hipotensión (12%) y la desaturación (8%) las complicaciones más comunes. Los efectos adversos serios (barotrauma, arritmias) fueron infrecuentes, y la mortalidad global fue similar a la reportada en estudios observacionales con pacientes comparables. Si el uso de MRs reduce la injuria pulmonar y/o mejora resultados de mortalidad, está por determinarse.

Airway Pressure Release Ventilation - APRV

Modalidad ventilatoria espontánea disponible en algunos ventiladores de última generación (Dräger Evita XL, Nellcor Puritan-Bennett 840, Viasys AVEA, Maquet Servo-i, Hamilton Galileo 5), consistente en una ventilación alternante entre 2 niveles de CPAP, donde el tiempo de CPAP elevado es 3 a 9 veces el tiempo de CPAP bajo (pressure release, usualmente menos de 1"), y sobre cualquiera de los cuales el paciente puede ventilar de modo espontáneo de forma no restringida ni soportada (27). El tiempo en CPAP alto mantiene el reclutamiento, y la liberación de presión contribuye a la remoción de CO₂. Es considerada una modalidad de reclutamiento continuo, por lo que es esperable que se beneficien sólo los pacientes con potencial de reclutamiento demostrado.

Dada su naturaleza, exige el esfuerzo ventilatorio del paciente, lo que necesariamente precluye la sedación profunda de las modalidades controladas habituales.

La ventilación espontánea ha demostrado en estudios animales (28) y humanos (29) que recluta preferentemente unidades alveolares colapsadas en las porciones dependientes o yuxtadiafragmáticas del pulmón, con lo que mejora la relación V/Q. Además, dado que la inhalación de gas se produce por presión negativa, se revierten los efectos hemodinámicos de la insuflación torácica a presión positiva (caída del retorno venoso, caída del GC, acumulación de fluidos en compartimiento abdominal, disminución del drenaje linfático pulmonar (30), etc.), con lo que mejora el GC y la perfusión visceral (29).

De modo experimental, se ha demostrado que la ventilación espontánea con APRV disminuye la liberación de mediadores inflamatorios, profibróticos y proapoptóticos en injuria pulmonar inducida en animales.

Aunque con evidencia inicial que conduce en ese sentido (31), se puede por ahora sólo especular que los pacientes tratados con APRV

se pueden beneficiar de menores tiempos de ventilación mecánica y estadía en UCI, además de los beneficios en morbi-mortalidad derivados del menor uso de sedantes (32).

De nuevo, la limitación en el uso de esta prometedora modalidad reside en la poca reproducibilidad de los estudios, la falta de estandarización en el procedimiento, y la ausencia de ensayos clínicos que demuestren beneficios de sobrevida. Actualmente existen dos estudios estadounidenses reclutando pacientes con el objetivo de documentar el beneficio potencial de esta modalidad (ClinicalTrials.gov identifiers NCT00750204 y NCT00793013).

VENTILACIÓN OSCILATORIA DE ALTA FRECUENCIA (HFOV)

Se define alta frecuencia como la aplicación de $fr > 100$ /min. La HFOV es la forma de ventilación de alta frecuencia más estudiada y usada en la actualidad (33). Consiste en la aplicación de Vt pequeños (1 a 3 ml/Kg) a frecuencias de hasta 15 Hz (típicamente 3 a 10 en adultos), por medio de un pistón que genera inspiración y espiración activa. Estas oscilaciones de presión, que pueden ser sustanciales a nivel proximal (por ejemplo, en el tubo endotraqueal), están muy atenuadas al momento en que lleguen a las vías aéreas distales y alvéolos, dando lugar a Vt muy pequeños, en particular cuando se utilizan fr elevadas. Dado el Vt pequeño, menor al espacio muerto, se han descrito nuevos mecanismos de intercambio gaseoso en HFOV. La HFOV oscila el gas entregado a presiones por encima y por debajo de la presión media de vía aérea (mPaw). La mPaw y la FiO₂ son los principales determinantes de la oxigenación, mientras que la amplitud de la oscilación de presión (ΔP) y la frecuencia respiratoria son los determinantes de la remoción de CO₂. El volumen corriente varía directamente con la ΔP e inversamente con la fr. La entrega de un Vt pequeño y una mPaw alta puede resultar en una mejoría del reclutamiento alveolar con menor riesgo de sobredistensión, proporcionando así un mejor intercambio gaseoso y protección pulmonar.

La mayoría de la evidencia en HFOV han sido pequeños estudios observacionales, a menudo en el contexto de hipoxemia refractaria. Estos estudios han demostrado que HFOV es seguro y efectivo, resultando en mejoras en la oxigenación en pacientes adultos con SDRA grave. Sólo ha habido dos RCTs en adultos con SDRA (34, 35), ambos mostrando mejorías no significativas de mortalidad, amén de significativas fallas de diseño, pero sin diferencias importantes de complicaciones respecto de modalidades habituales.

Al momento actual no existe suficiente evidencia para concluir que HFOV reduce la mortalidad o morbilidad a largo plazo en pacientes con ALI/SDRA (36).

ESTRATEGIAS NO VENTILATORIAS EN EL MANEJO DEL SDRA SEVERO

En la falla respiratoria, el tratamiento de la condición subyacente y

el soporte ventilatorio son los pilares de la terapia. Empero, existen otras herramientas de variada naturaleza que pueden mejorar la oxigenación, ventilación, mecánica respiratoria, reducir la inflamación o favorecer la recuperación pulmonar. Haremos una breve puesta al día de las más conocidas de estas medidas.

RELAJANTES NEUROMUSCULARES (RNM)

Aunque los RNMs se utilizan en más del 25% de pacientes con ARDS (21, 22), la mayoría de las autoridades recomiendan minimizar su uso, en gran parte debido al potencial de generar debilidad muscular prolongada en el paciente crítico (37).

La razón para utilizar RNMs en la VM de la falla respiratoria es promover la mejor interacción paciente-ventilador y mejorar la oxigenación. Hasta hace algunos meses, sólo 2 ensayos (de un mismo grupo) habían evaluado prospectivamente su uso en falla respiratoria con $\text{PaFIO}_2 < 150$, mostrando mejoría significativa en oxigenación hasta el 5° día, sin demostrar cambios en la sobrevida. En septiembre de 2010, Papazian et al. (38), presentó un RCT con 340 pacientes en SDRA con $\text{PaFIO}_2 < 150$, comparando infusión de besilato de cisatracurio contra placebo por 48h luego de la aleatorización, sin monitorización del nivel de relajo con estimulador de nervio periférico. A 90 días, los pacientes asignados al grupo RNM tuvieron mejor sobrevida ajustada y menor tiempo de conexión al ventilador que el grupo placebo, sin aumento de la debilidad muscular prolongada.

Si bien alentadores, los resultados de este trabajo, más bien contrario al paradigma actual, deben ser tomados con cautela. Dado el frecuente uso open-label de cisatracurio en el grupo control, es difícil de interpretar la ausencia de la esperable diferencia entre ambos grupos en cuanto a debilidad muscular prolongada. Además, un creciente *corpus* de evidencia ha demostrado los beneficios de la sedación ligera en pacientes críticos (32), hallazgos antagónicos al estudio de Papazian et al. Finalmente, los resultados de este estudio no han sido replicados.

OXIDO NÍTRICO INHALADO (iNO) Y TERAPIA VASOACTIVA

El iNO es un potente vasodilatador de la circulación pulmonar. Usándolo por vía inhalatoria, provee de dilatación a vasos bien ventilados, promoviendo la mejoría en la relación V/Q, mejorando oxemia y aliviando la hipertensión pulmonar.

Cinco RCTs han examinado el efecto de iNO en adultos con SDRA. Aunque todos han mostrado beneficio transitorio en parámetros de oxigenación, ninguno hasta ahora ha demostrado mejoría en sobrevida, tiempo de conexión al ventilador, ni presión de arteria pulmonar (39, 40).

A pesar de la relativa falta de soporte en evidencia, el iNO es utilizado como rescate en falla respiratoria hasta en un 20% de los pacien-

tes (22), probablemente debido a la evidente mejoría en oxigenación visible en sus primeras horas de uso. De ser usado, se recomienda una dosis \leq a 20 ppm, y una demostración práctica de beneficio en oxigenación.

PROSTACICLINAS INHALADAS

Las prostaciclina son prostanoídes naturales producidas endógenamente en el endotelio vascular como metabolitos del ácido araquidónico. Producen vasodilatación pulmonar selectiva, y pueden mejorar la oxigenación en algunos pacientes. La mayoría de la experiencia en su uso se remite a hipertensión pulmonar y/o falla cardíaca derecha más que a SDRA. Aunque existen escasa evidencia, pudieran proveer una forma más barata de vasodilatación pulmonar que el iNO. Epoprostenol, Iloprost y Alprostadil inhalatorios han sido probados en estudios pequeños, pero aún la evidencia es sólo inicial y no puede ser recomendado su uso clínico en SDRA.

EVITAR VASODILADORES SISTÉMICOS

Los vasodiladores sistémicos pueden empeorar la oxigenación por variados mecanismos, como (a) el aumento del gasto cardíaco, (b) alteración de la vasoconstricción hipóxica -como efecto directo o como resultado de una PO_2 venosa mixta mayor-, (c) redistribución del flujo sanguíneo pulmonar por cambios de presión intracárdica o de arteria pulmonar, o (d) acción directa en el tono vascular pulmonar (41). Este efecto ha sido descrito para nitroprusiato, hidralazina, nitroglicerina, nifedipino, dopamina, dobutamina y otros vasodiladores. Nulo beneficio y aún deterioro de oxigenación se han descrito para prostaciclina iv, prostaglandina E1 iv, así como para los broncodilatadores aminofilina, salbutamol e isoprotenerol inhalados, que pueden producir mejoría en la perfusión de regiones mal ventiladas y deterioro de hipoxemia. Recientemente se publicó un RCT que no mostró beneficio de salbutamol inhalado en ALI.

VENTILACIÓN EN POSICIÓN PRONO

La ventilación en posición prono posee una serie de ventajas fisiopatológicas que ha sido hasta ahora difícil traducir en beneficio clínico. La oxigenación mejora por reclutamiento alveolar, disminución del shunt, redistribución de la ventilación hacia regiones dorsales resultando en mejor relación V/Q, y eliminación de la compresión pulmonar por el corazón. Independiente del mecanismo, la tasa de respuesta de las pacientes al prono varía entre 61 y 92% (42).

Existen 4 RCTs en adultos con ALI/SDRA en que se ha comparado ventilación convencional con prono. Aunque en todos se evidenciaron importantes mejorías en oxigenación, ninguno demostró ventajas de sobrevida o estadía en ventilación mecánica. Un metanálisis (43) confirmó estas observaciones. En un análisis post-hoc del ensayo de Gattinoni et al. (44), observó una significativa reducción de mortalidad a 10 días en el cuartil de peor $\text{PAFIO}_2 (< 88)$. Dado estos hallazgos, se investigó

prospectivamente (45) a pacientes con SDRA moderado/severo (subdividiendo los grupos con PAFiO_2 100 a 200 y los con $\text{PAFiO}_2 < 100$), manejados con un protocolo de VM protectora de beneficio conocido, y con prono precoz (< 72 h) por un tiempo diario de prono hasta de 20 h. No se demostró beneficio significativo en mortalidad para ninguno de los grupos predefinidos, con un número mayor de complicaciones para los pacientes pronados. Al analizar a la mayoría de los pacientes adultos y pediátricos reclutados en ensayos aleatorizados hasta ahora, un meta-análisis reciente (46) encontró beneficio de sobrevida para el subgrupo de pacientes de mayor hipoxemia ($\text{PAFiO}_2 < 100$), con mayor frecuencia en el grupo de prono de complicaciones mecánicas como úlceras por presión, oclusión o retiro del tubo endotraqueal, o desplazamiento/retiro de aparatos invasivos, y mayor uso de sedación.

Por lo laborioso y riesgoso del proceso de pronar un paciente (que requiere de un entrenamiento continuo de todo el equipo al cuidado de los pacientes críticos), y por los beneficios conocidos del método, debe reservarse esta modalidad terapéutica sólo a los pacientes con $\text{PAFiO}_2 < 100$ en los que un ensayo de prono demuestre mejoría sostenida de oxigenación e, idealmente, ventilación.

SOPORTE VITAL EXTRACORPÓREO (ECLS)

Se denomina ECLS a un conjunto de sistemas mecánicos de oxigenación y/o remoción extracorpórea de CO_2 , reduciendo la necesidad de carga de presión/volumen sobre los pulmones injuriados, reduciendo así la VILI en espera de la recuperación pulmonar. El más utilizado de estos sistemas es el denominado ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) (47), existiendo también otros dispositivos dedicados principalmente a la remoción extracorpórea de CO_2 , como la Asistencia Pulmonar Intravascular (iLA, NovaLung GmbH, Talheim, Alemania) (48) u otros sistemas descritos (49).

La mayor y más documentada experiencia mundial existente con ECMO es en población neonatal, pero su uso se ha ido extendiendo progresivamente hacia falla respiratoria aguda severa en población adulta, siendo éste aún controversial.

En 2008, el registro ELSO (extracorporeal life support organization) contabilizó cerca de 2000 adultos tratados con ECMO en 145 centros

en el mundo. Los criterios clásicos de inclusión son falla respiratoria severa de causa reversible, tiempo previo de ventilación mecánica < 7 días, y ausencia de comorbilidad significativa y de contraindicación a la anticoagulación.

Si bien los reportes iniciales con ECMO adulto indicado para falla respiratoria fueron desalentadores, el ensayo CESAR completado en 2008 en Reino Unido (50), consistente en el manejo en un solo centro de los pacientes asignados a terapia ECMO (contra manejo en cada centro regional de los pacientes control), mostró una mejoría en sobrevida de 47% a 63% en el análisis por intención de tratamiento. Por la escasa estandarización en el manejo del grupo control, se hace difícil extrapolar esta técnica a la práctica general, y lo que se recoge de este estudio es meramente enfatizar la necesidad de realizar esta técnica en centros especializados y con experiencia. Además de cara, es una técnica con una alta tasa de complicaciones (hemorrágicas e infecciosas, principalmente).

Promisoriamente, estas técnicas extracorpóreas podrían permitir reposar completamente los pulmones durante la falla aguda, con lo que se elimina virtualmente la VILI y sus consecuencias sistémicas (51-53).

MANEJO DE FLUIDOS

La sobrecarga de fluidos aumenta la presión hidrostática en el capilar pulmonar y promueve la formación de edema, particularmente en estados de permeabilidad aumentada. Además, está claramente demostrada la influencia negativa de las transfusiones de producto sanguíneo, ya sea por sobrecarga de volumen o por mecanismo inmunológico (54). El uso concomitante de albúmina con diuréticos para conseguir balance negativo en estos pacientes ha conseguido demostrar mejoría en variables tales como oxigenación y agua extravascular pulmonar, pero en un análisis del subgrupo con SDRA de un gran ensayo clínico reciente (55), el uso de albúmina no demostró beneficio de sobrevida comparado con salino isotónico.

La estrategia ideal de manejo de volumen en SDRA está por definirse, pero, como regla general, en el paciente con injuria pulmonar se debe evitar el balance hídrico positivo a menos que existan evidencias de hipoperfusión (14).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-24.
2. Taccone P, Pesenti A, Latini R, et al. (2009) Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 302:1977-1984
3. Esan A, Hess DR, Raouf S, et al. Severe Hypoxemic Respiratory Failure Part 1 - Ventilatory Strategies. *Chest* 2010;137(5):1203-16
4. Gattinoni L, Pelosi P, Suter P et al, Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by Pulmonary and Extrapulmonary Disease. Different Syndromes? *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:3-11
5. Phua J, Stewart TE, Ferguson ND: Acute respiratory distress syndrome 40 years

later: Time to revisit its definition. *Crit Care Med* 2008; 36:2912-2921

6. Artigas A, Bernard GR, Carlet J, et al, The American-European Consensus Conference on ARDS, Part 2. *AJRCCM* 1998;157:1332-47.
7. Grasso S, Mascia L, Del Turco M, et al. Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. *Anesthesiology* 2002;96(4):795-802.
8. Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, et al. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *AJRCCM* 2006;174(3):268-78
9. Uhlig S. Ventilation-induced lung injury: Stretching it too far? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;282:L892-6
10. Pugin J. Molecular mechanisms of lung cell activation induced by cyclic stretch. *Crit Care Med* 2003; 31:S200-6
11. Crotti s, Mascheroni D, Caironi P, et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: A clinical study. *AJRCCM* 2001;164:131-40
12. Pelosi P, Goldner M, McKibben A, et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: An experimental study. *AJRCCM* 2001;164:122-30
13. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Pulmonary artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2213-24.
14. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2564-75
15. Ranieri VM, Suter P, Tortorella C, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 1999;282:54-61
16. Vincent JL, Zamboni M. Why Do Patients Who Have Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome Die from Multiple Organ Dysfunction Syndrome? Implications for Management. *Clin Chest Med* 2006;27:725-31
17. 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; 342:1301-8
18. Girard TD, Bernard GR. Mechanical ventilation in ARDS: a state-of-the-art review. *Chest* 2007;131(3):921-9
19. Girgis K , Hamed H , Khater Y , Kacmarek RM . A decremental PEEP trial identifies the PEEP level that maintains oxygenation after lung recruitment. *Respir Care* 2006;51(10):1132-9
20. Suter PM, Fairley HB, Isenberg MD. Optimal end expiratory pressure in patients with acute pulmonary failure. *NEJM* 1975;292:284-9
21. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. Lung Open Ventilation Study Investigators. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299(6):637-45
22. Mercat A, Richard JC, Vieille B, et al. Expiratory Pressure (Express) Study Group. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299(6):646-55
23. National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *NEJM* 2004;351(4):327-36
24. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al. Lung Recruitment in Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *NEJM* 2006;354:1775-86
25. Fan E, Wilcox ME, Brower RG, et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *AJRCCM* 2008;178(11):1156-63
26. Tugrul S, Akinci O, Ozcan PE, et al. Effects of sustained inflation and postinflation positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome: focusing on pulmonary and extrapulmonary forms. *Crit Care Med* 2003;31(3):738-44
27. Stock MC, Downs JB, Frolicher DA. Airway pressure release ventilation. *Crit Care Med* 1987;15(5):462-6
28. Wrigge H, Zinserling J, Neumann P, et al. Spontaneous Breathing Improves Lung Aeration in Oleic Acid-induced Lung Injury. *Anesthesiology* 2003;99:376-84
29. Putensen C, Mutz NJ, Putensen-Himmer G, et al. Spontaneous Breathing During Ventilatory Support Improves Ventilation-Perfusion Distributions in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *AJRCCM* 1999;159:1241-8
30. Hedenstierna G, Lattuada M. Lymphatics and lymph in acute lung injury. *Curr Op Crit Care* 2008;14:31-6
31. Putensen C, Zech S, Wrigge H, et al. Long-Term Effects of Spontaneous Breathing During Ventilatory Support in Patients with Acute Lung Injury. *AJRCCM* 2001;164:43-9
32. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:126-34
33. Chan KP, Stewart TE. Clinical use of high-frequency oscillatory ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005; 33(3): S170-S174
34. Derdak S, Mehta S, Stewart TE, et al; Multicenter Oscillatory Ventilation For Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (MOAT) Study Investigators. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial. *AJRCCM* 2002;166(6):801-8
35. Bollen CW, van Well GT, Sherry T, et al. High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2005;9(4):R430-R439
36. Wunsch H , Mapstone J, Takala J. High-frequency ventilation versus conventional ventilation for the treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and cochrane analysis. *Anesth Analg* 2005; 100(6):1765-72
37. Slutsky AS. Neuromuscular Blocking Agents in ARDS. *NEJM* 2010; 363(12): 1176-9
38. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *NEJM* 2010;363(12):1107-16
39. Sokol J , Jacobs SE , Bohn D . Inhaled nitric oxide for acute hypoxemic respiratory failure in children and adults . *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD002787
40. Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, et al. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2007;334(7597):779
41. Glauser FL, Polatty RC, Sessler CN. Worsening oxygenation in the mechanically ventilated patient. Causes, mechanisms, and early detection. *Am Rev Respir Dis* 1988;138(2):458-65
42. Chatte G, Sab JM, Dubois JM, et al. Prone position in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory failure. *AJRCCM* 1997;155(2):473-8
43. Alsaghir AH , Martin CM. Effect of prone positioning in patients with acute

respiratory distress syndrome: a metaanalysis. *Crit Care Med* 2008;36(2):603-9

- 44.** Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al. Prone-Supine Study Group. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *NEJM* 2001;345(8):568-73
- 45.** Taccone P, Pesenti A, Latini R, et al. Prone-Supine II Study Group. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302(18):1977-84
- 46.** Sud S, Friedrich JO, Taccone P, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2010;36:585-99
- 47.** Allen S, Holena D, McCunn M, et al. A Review of the Fundamental Principles and Evidence Base in the Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) in Critically Ill Adult Patients. *J Intensive Care Med* 2011;26(1)13-26
- 48.** Müller T, Lubnow M, Philipp A, et al. Extracorporeal pumpless interventional lung assist in clinical practice: determinants of efficacy. *Eur Respir J* 2009;33:551-58
- 49.** Terragni PP, Del Sorbo L, Mascia L, et al. Tidal Volume Lower than 6 ml/kg Enhances Lung Protection. Role of Extracorporeal Carbon Dioxide Removal. *Anesthesiology* 2009;111:826-35
- 50.** Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. CESAR trial collaboration. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374(9698):1351-63
- 51.** Bigatello LM, Pesenti A. Ventilator-induced Lung Injury Less Ventilation, Less Injury. *Anesthesiology* 2009;111:699-700
- 52.** Del Sorbo L, Ranieri M. We do not need mechanical ventilation any more. *Crit Care Med* 2010;38[Suppl.]:S555-S558
- 53.** Pesenti A, Patroniti N, Fumagalli R. Carbon dioxide dialysis will save the lung. *Crit Care Med* 2010;38[Suppl.]:S549 -S554
- 54.** Toy P, Popovsky MA, Abraham E, et al. Transfusion-related acute lung injury: Definition and review. *Crit Care Med* 2005;33:721-6
- 55.** SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *NEJM* 2004;350(22):2247-56

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.