



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

¿Qué hemos aprendido de falla respiratoria catastrófica?

What we have learned about catastrophic respiratory failure?

Daniel Morales ^{a✉}, Pablo Tapia^b, Pablo Mercado^b, Carol Ortiz^b.

^a Médico Jefe Unidad de Paciente Crítico, Hospital Clínico de la Florida. Santiago, Chile.

^b Médico Jefe Técnico de la Unidad de Paciente Crítico, Hospital Clínico de la Florida. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 30 08 2018.

Aceptado: 28 02 2019.

Palabras clave:

Síndrome de distrés respiratorio agudo, falla respiratoria catastrófica, ventilación en posición prono, ventilación oscilatoria de alta frecuencia, ECMO, ventilación mecánica, ECCO2R.

Key words:

Acute respiratory distress syndrome, catastrophic respiratory failure, prone position, High-frequency ventilation, ECMO, mechanical ventilation, ECCO2R.

RESUMEN

La falla respiratoria catastrófica corresponde a una condición crítica de alta mortalidad que puede llegar hasta el 50%. Su expresión clínica más importante es el síndrome de distrés respiratorio agudo. Durante los últimos años, se ha avanzado notablemente en el conocimiento de la fisiopatología del distrés, así como también en el conocimiento de los mecanismos de daño en relación a la ventilación mecánica invasiva. Así también, existe nueva evidencia en la literatura en relación al uso de ventilación en posición prono, ventilación oscilatoria de alta frecuencia, oxigenación de membrana extracorpórea y extracción extracorpórea de dióxido de carbono. En esta revisión, se analizan los últimos avances en el manejo de estos pacientes, haciendo hincapié en el manejo basado no sólo en la evidencia, sino en la fisiopatología de cada condición clínica individual.

ABSTRACT

Catastrophic pulmonary failure is a critic condition with a high mortality that can reach up to 50%. It has its more relevant clinical expression in the acute respiratory distress syndrome. Over the past several years a remarkable advance in the physiopathology of the knowledge of this condition has been done, likewise knowledge of the mechanism related to invasive mechanical ventilation. There is new evidence related to the use of prone position, high-frequency oscillation, extracorporeal membrane oxygenation and extracorporeal carbon dioxide removal. In this review we analyze the last advances in the management of these patients, we emphasize not only in the evidenced based medicine, but in the physiopathological management of each individual clinical condition.

INTRODUCCIÓN

El diccionario de la Real Academia Española define catástrofe como un suceso que produce gran destrucción o daño. El término falla respiratoria catastrófica fue utilizado por primera vez, por el Dr. William Briscoe en 1976 y la definió como una "enfermedad pulmonar tan grave que, mientras se respira oxígeno a concentración de 80% o más, la tensión arterial de oxígeno es 50mmHg o menos"¹. A esta presión parcial y a nivel del mar, la hemoglobina

se encuentra saturada apenas por sobre el 80%, disminuyendo considerablemente el transporte de oxígeno hacia los tejidos.

En la tierra, las condiciones mínimas de oxígeno a las que un ser humano puede estar expuesto corresponden a 20mmHg². Exposiciones a estos entornos sin oxígeno suplementario no están exentas de riesgo y estudios en escaladores profesionales han detectado alteraciones en la resonancia nuclear magnética

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: d.morales.md@outlook.com

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2019.02.001>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2019 Revista Médica Clínica Las Condes. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



de encéfalo³. Los pacientes que desarrollan insuficiencia respiratoria grave hipoxémica también están en riesgo de desarrollar lesiones similares, sin embargo, esto no ha sido claramente demostrado y su impacto clínico no es del todo claro⁴.

Parece juicioso definir falla o insuficiencia respiratoria catastrófica, como la condición clínica que provoca una disminución persistente en la $paO_2 \leq 50\text{mmHg}$, la cual no puede ser corregida mediante ventilación mecánica invasiva convencional y, por lo tanto, el manejo del paciente necesita no sólo de la pericia de un especialista, sino que también, muy probablemente de maniobras complementarias o terapias poco habituales. Una definición basada en los pacientes con mayor riesgo de fallecer mediante terapias convencionales se presenta en la Tabla 1⁵.

Siendo el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) la condición más grave de insuficiencia respiratoria, a continuación, nos referiremos sobre cómo debemos enfrentar una falla respiratoria aguda grave secundaria a un SDRA.

Tabla 1. Definición de falla respiratoria catastrófica

Diferencia alveolo arterial de oxígeno	>470*
Índice de oxigenación	>20
Compliance	< 0.5 ml/cmH ₂ O
Shunt intrapulmonar	Mayor a 30-50% con $FiO_2 > 0.6$
Score de Murray	$\geq 3^{**}$
Falla ventilatoria	pH <7.0 persistente pese a terapias
pa/FiO_2	<100

*Se ha utilizado principalmente en pacientes pediátricos

**El score se basa en Pa/FiO_2 , PEEP, compliance y número de cuadrantes afectados en la radiografía de tórax.

SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO

Descrito en el año 1967⁶, el SDRA corresponde a una forma de edema pulmonar no cardiogénico, causado por inflamación que genera aumento de la permeabilidad vascular pulmonar, con la correspondiente pérdida del tejido aireado. Corresponde a una vía final común de varias patologías y condiciones precipitantes (Tabla 2). Al no ser una enfermedad en sí, el manejo del SDRA es complejo e involucra varios aspectos del conocimiento médico. Desde el año 1967, el SDRA ha tenido cuatro definiciones, siendo la última la propuesta en el año 2012, llamada la definición de Berlín (Tabla 3)⁷.

Pese a los avances en los últimos 20 años, tanto en el conocimiento de su fisiopatología como en los tratamientos asociados, la mortalidad del SDRA sigue siendo cercana al 50%, concentrándose principalmente en los pacientes con mayor deterioro del

Tabla 2. Factores de riesgo para desarrollo de SDRA

Factores directos de daño	Factores indirectos de daño
Neumonía grave	Sepsis y shock séptico (sin foco pulmonar)
Contusión pulmonar	Shock hipovolémico y politransfusiones
Quemadura de vía aérea	Pancreatitis aguda grave
Aspiración gástrica masiva	Gran quemado
Contusión pulmonar	

*No olvidar lo importante de obtener una anatomía clara del daño pulmonar, para clasificar el SDRA como potencialmente o no reclutable.

Tabla 3. Definición de Berlín del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo

Tiempo	Menos de 7 días de evolución o síntomas respiratorios nuevos o empeoramiento.
Imágenes torácicas	Opacidades bilaterales, no explicadas completamente por derrame, colapso lobar/pulmonar o nódulos.
Origen del edema	Insuficiencia respiratoria no completamente explicada por insuficiencia cardíaca o exceso de volemización.
Oxigenación PaO_2/FiO_2	Incluye PEEP $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$ o CPAP $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$ (puede incluir VMNI)
Leve	$200\text{mmHg} < PaO_2/FiO_2 \leq 300\text{mmHg}$
Moderado	$100\text{mmHg} < PaO_2/FiO_2 \leq 200\text{mmHg}$
Grave	$PaO_2/FiO_2 \leq 100\text{mmHg}$

*No olvidar lo importante de obtener una anatomía clara del daño pulmonar, para clasificar el SDRA como potencialmente o no reclutable.

intercambio gaseoso, caracterizados por relaciones PaO_2/FiO_2 menores a 150mmHg ⁸.

Al ser una enfermedad heterogénea, los modelos experimentales animales son complejos y diversos, no existiendo modelos perfectos. Es necesario, por lo tanto, que para lograr entender la base de los estudios clínicos en pacientes con SDRA, tengamos un conocimiento de los modelos animales que sustentan las teorías actuales de la fisiopatología del SDRA en el adulto, ya que muchos de estos, no necesariamente traducen lo que verdaderamente sucede en los seres humanos.

MODELOS ANIMALES EN EL SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO

Los modelos animales en el SDRA se pueden dividir en dos grupos, dependiendo si el daño inducido es directo o indirecto.

Los modelos directos son a base de remoción del surfactante. Dentro de estos, los más utilizados son el lavado alveolar repetido y el daño por humo/quemadura, también existe la instilación directa de lipopolisacárido o ácido hidrociorhídrico, pero en general son menos utilizados. En los modelos indirectos están la producción de sepsis mediante inyección endovenosa de endotoxina, el modelo de ácido oleico, la ligación y punción cecal o isquemia/reperfusión mesentérica.

Realizar una revisión exhaustiva de los modelos animales en el SDRA está más allá de los fines de esta revisión, sin embargo, describiremos brevemente los más utilizados.

El modelo de lavado repetido consiste en un lavado pulmonar con 30-40ml/Kg de solución salina isotónica a temperatura corporal. Este procedimiento se repite alrededor de 8 veces⁹. El mecanismo de daño es debido a depleción de surfactante, la cual causa aumento en la tensión superficial alveolar con el consiguiente colapso de éste. El problema fundamental de este modelo es que no logra reproducir fehacientemente la fisiopatología del SDRA del humano adulto. Los cambios en la permeabilidad vascular son modestos y no hay reclutamiento de neutrófilos a nivel pulmonar¹⁰. Este es uno de los modelos en los que se basa, por ejemplo, la teoría del *open lung approach*.

Los modelos que se basan en la creación de sepsis son más complejos y los animales pueden fallecer si el inóculo bacteriano o la respuesta inflamatoria desarrollada es demasiado elevada. La respuesta inflamatoria sistémica desarrollada produce secuestro de polimorfonucleares y aumento de la permeabilidad vascular a nivel pulmonar, edema intersticial, aumento de la presión de arteria pulmonar y trombosis intravascular¹¹, por lo que es notablemente similar al SDRA desarrollado en humanos adultos.

Finalmente, el modelo del ácido oleico, corresponde a un modo indirecto de desarrollo de SDRA en animales y simula la falla respiratoria asociada a la embolia grasa. Se inyecta una dosis de ácido oleico entre 0,06 a 0,15ml/kg lentamente en la aurícula derecha, con el objetivo de desarrollar una falla respiratoria hipoxémica. El mecanismo de daño es poco claro, se piensa que se debe a la unión de este ácido a las membranas biológicas, aunque también es directamente tóxico a las células endoteliales. Las limitaciones de este modelo son en relación al desconocido rol de la inflamación en el desarrollo de la falla respiratoria, el daño pulmonar tiende a mejorar en algunas horas y el daño producido es imprevisible¹².

VENTILACIÓN MECÁNICA EN EL SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO

Mecanismos de daño en la ventilación mecánica

La ventilación normal pulmonar se realiza mediante la activación

de la musculatura respiratoria, generando presión negativa a nivel pleural y provocando que el aire de la atmósfera ingrese a la vía aérea de forma pasiva.

En la ventilación a presión positiva, el excesivo estrés mecánico desarrollado, puede infringir daño tanto en los pulmones sanos como en los enfermos¹³. Este daño es producido mediante dos mecanismos principales: a) Sobredistensión de las unidades (tejido) abiertas, b) percusión repetida de vías aéreas terminales cerradas (apertura y cierre cíclico), también conocida como atelectrauma.

La aplicación repetida de presión positiva por sobre la capacidad de distensión de las unidades alveolares, genera rotura de la barrera epitelial¹⁴ (Figura 1), fenómeno que aparece principalmente cuando no se utiliza presión positiva al final de la espiración (PEEP) la cual tiende a disminuir la inestabilidad alveolar¹⁵.

Cuando una fuerza externa se aplica a un objeto que tiene características elásticas se generan dos tipos de fuerza: el **stress** y el **strain**. El **stress**, corresponde a la fuerza interna, definida como la presión aplicada por unidad de área y que tiene su equivalente clínico con la presión transpulmonar. El barotrauma es consecuencia de un **stress** excesivo.

Por otro lado, la microestructura pulmonar se deforma más cuando se moviliza desde el colapso hacia su apertura (Figura 1), independiente si esta apertura genera o no sobredistensión. Esta "deformación" o **strain** causa daño a nivel citoesquelético, generando fracturas a nivel endotelial, epitelial y en la matriz intercelular¹⁶. El equivalente clínico del strain corresponde a la relación entre el volumen corriente y la capacidad residual funcional (Vt/CRF).

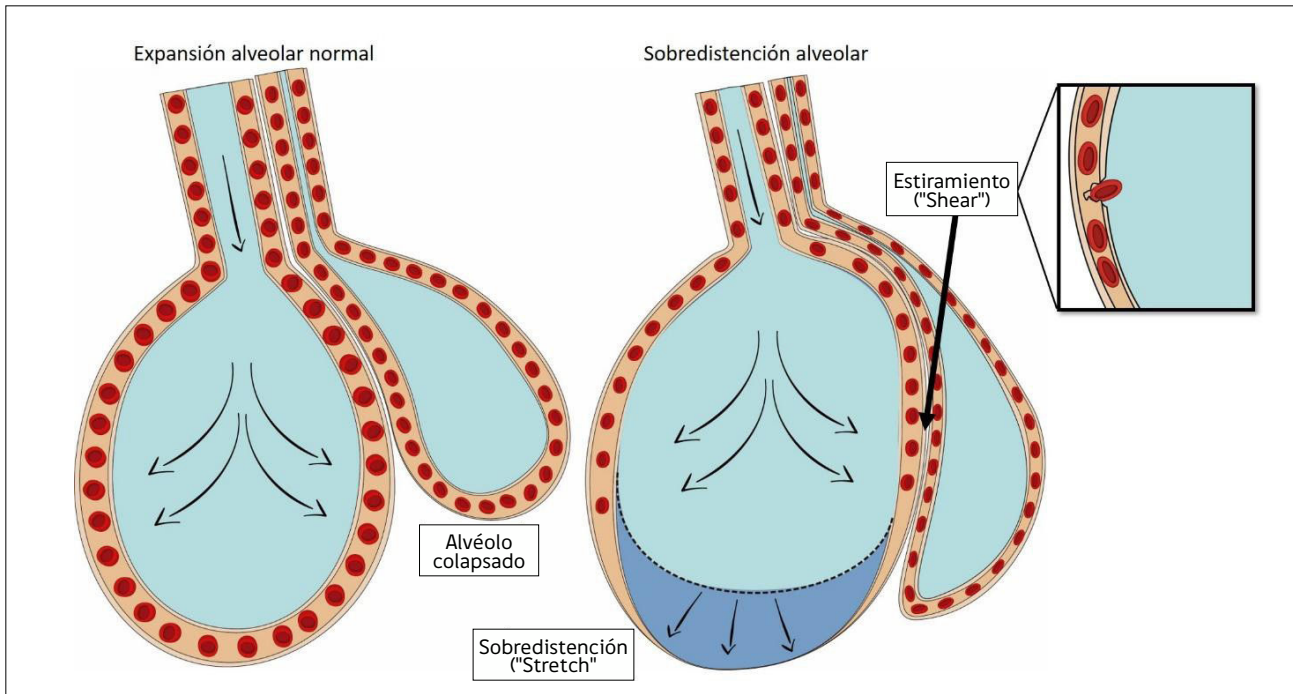
Las zonas dependientes del pulmón son las más expuestas a estas fuerzas mecánicas, debido a la presencia de mayor inestabilidad alveolar. Específicamente en estas zonas, actúa una tercera fuerza mecánica de estiramiento o "**shear**" (Figura 1), que son fuerzas aplicadas de forma tangencial a la arquitectura alveolar¹⁷.

Durante la aplicación del volumen corriente, existen 2 etapas principales donde se puede generar daño. La primera corresponde a la aplicación del flujo, cuya velocidad puede generar mayores fuerzas de estiramiento en el tejido colapsado. La segunda corresponde a la presión transpulmonar generada al final de la inspiración, la cual debido a la heterogeneidad del compromiso en el SDRA afecta más a algunas zonas que otras¹⁸. La aproximación clínica más a mano corresponde a la presión de distensión o **driving pressure** (diferencia entre el PEEP total y la presión meseta), la cual debe mantenerse en valores menores a 15cmH₂O¹⁹.

Terapia ventilatoria

La limitación de las presiones meseta de la vía aérea Presión de distensión o *driving pressure* <15cmH₂O y la limitación del volumen corriente (6-8ml/Kg peso ideal), son pilares fundamentales en el otorgamiento de una ventilación mecánica que tienda a disminuir el daño producido por ésta.

FIGURA 1. FORMAS DE DAÑO A NIVEL ALVEOLAR.



A la izquierda de la figura se aprecia un alvéolo normalmente expandido junto a un alvéolo colapsado a su derecha. Tanto un exceso de volumen corriente (volutrauma) como exceso de presión (altos niveles de PEEP) pueden generar sobredistensión o "stretch", nótese en la figura el colapso a nivel capilar, que provoca redistribución del flujo sanguíneo en la figura de la derecha. El mecanismo de atelectrauma se basa en el estiramiento o "shear" anormal y repetitivo de los alvéolos colapsados, mediante fuerzas que actúan de forma tangencial, en este caso el alvéolo que se distiende más allá de su capacidad normal, debido a que comparte parte del citoesqueleto con el alvéolo colapsado adyacente, genera fuerzas de cizallamiento. Esta fuerza afecta principalmente a las células del endotelio, provocando incluso ruptura de éste.

Para lograr optimizar esta ventilación protectora, se han propuesto dos terapias fundamentales: la ventilación en posición prono y la ventilación oscilatoria de alta frecuencia.

Ventilación en posición prono

El uso exitoso de la posición prono en pacientes con falla respiratoria aguda grave hipoxémica fue descrito en el año 1976²⁰. Se describieron 4 casos de pacientes politraumatizados y quirúrgicos que desarrollaron insuficiencia respiratoria hipoxémica grave, que respondió a los cambios de posición. Tal como lo describen los autores, era popularmente conocida la relación entre cambios de posición y la oxigenación de los pacientes.

Durante la ventilación en posición prono, tanto en pacientes normales como en pacientes con SDRA, la distribución de la aireación es más heterogénea, en una compleja mezcla entre la forma del pulmón y fuerza gravitacional, lo que genera una disminución de la relación entre gas/tejido desde el esternón hacia las vértebras²¹. Esto se traduce no sólo en una mejoría de la oxigenación, sino que también en una mejoría de la ventilación, disminuyendo a su vez la sobredistensión y la inestabilidad alveolar.

Varios estudios publicados entre los años 2001 y 2009, con más de 1500 pacientes reclutados en total, no encontraron mejoría

en la mortalidad. Sin embargo, el metanálisis de estos y otros estudios menores, reclutando 1867 pacientes en total, sugería un beneficio significativo en la mortalidad en pacientes con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor a 140mmHg²².

Recientemente, en el estudio PROSEVA²³, Guérin y cols. estudiaron un total de 474 pacientes con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150\text{mmHg}$, $\text{PEEP} \geq 5\text{cmH}_2\text{O}$ y $\text{FiO}_2 \geq 0.6$, ventilados con un volumen corriente promedio de 6.1mL/kg de peso corporal previsto. El estudio demostró una disminución notable en la mortalidad a 28 y 90 días en el grupo de pacientes ventilados en prono (23.6% vs 41%, $p < 0.001$, a 90 días), con una reducción absoluta en la mortalidad del 17% y una reducción del riesgo relativo del 50%.

¿Cuál es la explicación para tan drástico cambio? En primer lugar, está el tiempo en que los pacientes se mantuvieron en posición prono, en el primer estudio de Gattinoni y cols²⁴, los pacientes mantuvieron la posición en prono sólo por 7-9hrs. diarias, en cambio en el estudio de Guerin y cols. se mantuvieron por 17hrs. y durante aproximadamente 4 días.

El limitado tiempo de uso de prono en los primeros estudios, se basa en disminuir la exposición de los pacientes a úlceras por

presión en cara, torso y pelvis. El grupo de Gattinoni en su primer estudio de pacientes en posición prono encontró que hasta el 36% desarrollaban úlceras por presión en sitios expuestos²⁴. Con el advenimiento de mejores técnicas de cuidados de prevención es posible disminuir el desarrollo de úlceras por presión en este grupo de pacientes²⁵. En el estudio APRONET²⁶ sobre prevalencia del uso de la posición prono en paciente con SDRA, menos del 6% de los pacientes desarrollaron úlceras por presión, sin embargo, este porcentaje tan bajo se debe muy probablemente no sólo al incorrecto diagnóstico de estas condiciones, sino que además el bajo reporte que se realiza²⁷.

En segundo lugar, destaca que la estrategia de ventilación protectora fue aplicada en forma más estricta, incluyendo un alto porcentaje de pacientes con uso de bloqueadores neuromusculares, finalmente el estudio PROSEVA se concentró en el grupo de pacientes con SDRA más grave, el grupo de pacientes más beneficiados por esta maniobra según el metaanálisis antes publicado.

Ventilación de alta frecuencia oscilatoria

La ventilación de alta frecuencia oscilatoria o VAFO, corresponde a un tipo de ventilación que presuriza el sistema ventilatorio mediante una presión media de vía aérea relativamente constante, entrega pequeños volúmenes corrientes a altas frecuencias entre 3 a 15 Hz. La VAFO limita, por lo tanto, no sólo la sobredistensión durante la aplicación del volumen corriente, sino que además, mediante una mayor presión de vía aérea aplicada casi de forma constante, mitiga el atelectrauma²⁸. Corresponde a un tipo de ventilación que se fundamenta en el *open lung approach*, en donde se pretende realizar un reclutamiento máximo de las unidades alveolares, manteniéndolas abiertas a la menor presión posible (PEEP decreciente).

Hasta el año 2013 existían dos estudios aleatorizados. El estudio de Derdak y cols²⁹, incluyó 148 pacientes distribuidos para las ramas de VAFO vs ventilación convencional. Se incluyeron pacientes que tenían un valor de $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ menor a 200 con más de $10\text{cmH}_2\text{O}$ de PEEP en ventilación convencional. La mortalidad del grupo de ventilación convencional fue notablemente alta (63% vs 48%), pese a esto, ninguna de las metas estudiadas obtuvo diferencias estadísticamente significativas. En el segundo estudio, Bollen y cols³⁰, estudiaron 61 pacientes que cumplieran con los criterios de SDRA. El estudio tuvo problemas de enrolamiento y tuvo que ser detenido antes. No hubo diferencias en términos de mortalidad a los 30 días, ambas mortalidades eran notablemente altas, siendo para el grupo control de 67% vs 77% en el grupo VAFO.

Recientemente se han publicado dos grandes estudios de uso de VAFO en pacientes con SDRA.

El estudio OSCILLATE³¹ enroló pacientes con SDRA moderado

a grave, en un total de 39 Unidades de Cuidados Intensivos de Canadá, EE.UU., Arabia Saudita, India, México, Reino Unido y Chile. Se aplicó una maniobra de reclutamiento a $40\text{cmH}_2\text{O}$ de presión media de vía aérea (PMVA) por 40 segundos y posteriormente se aplicaron PMVA relativamente elevadas (media de $31\text{cmH}_2\text{O}$ en el día 1), la cual se tituló de acuerdo a la gravedad de la hipoxemia. Esto, lamentablemente fue un grave error, ya que la potencial sobredistensión impuesta a los pacientes, no solamente interponía un trabajo extra al corazón derecho, sino que también podía oscurecer un potencial beneficio de la limitación del atelectrauma, es decir, se podían estar reclutando y manejando pacientes con bajo potencial de respuesta a estas maniobras.

El estudio fue detenido antes, debido a la alta mortalidad en el grupo VAFO 47% vs el grupo de ventilación convencional 35% (RR 1.33, 95% IC 1.09-1.64), es más, el uso de vasopresores y de reanimación con fluidos fue mayor en el grupo estudio, lo que también pudo haber mermado en la sobrevida de estos pacientes.

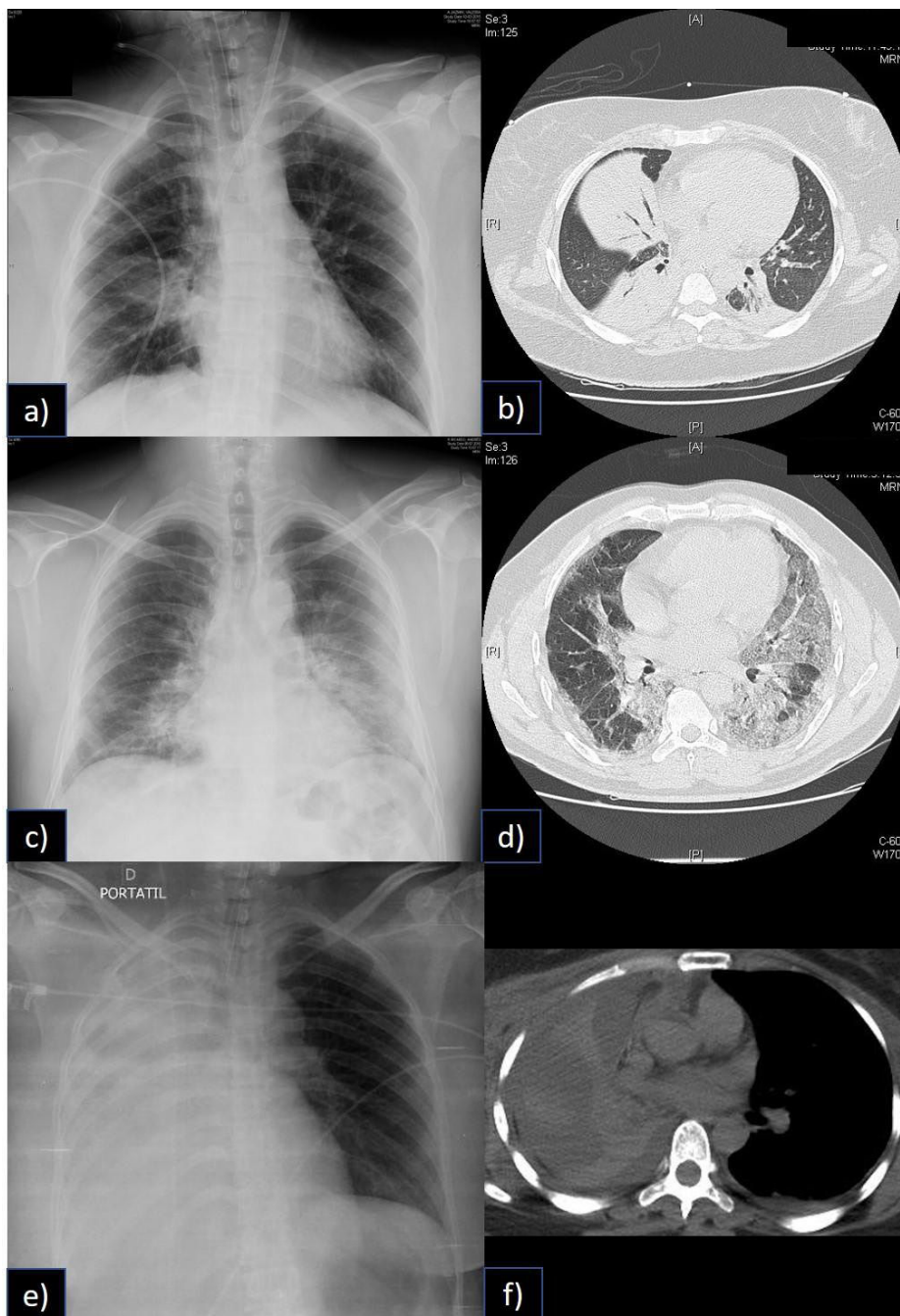
El estudio OSCAR³² publicado en el mismo número de la revista *The New England Journal of Medicine* logró enrolar 795 pacientes con criterios de SDRA en 29 UCIs exclusivamente en el Reino Unido. Los pacientes fueron manejados según dos algoritmos que manejaban de manera independiente la oxigenación (en base a FiO_2 y aumento de las presiones de vía aérea) y la ventilación (en base a cambios en la frecuencia en Hz y en el volumen ciclado), intentando mantener un $\text{pH} \geq 7.25$. Al final del estudio no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos VAFO y ventilación convencional (41.7% vs 41.1% RR 1.02, 95% IC 0.86-1.20). Entre ambos estudios destaca la gran diferencia en términos de mortalidad, lo que podría estar en relación a las menores presiones de vía aérea utilizadas entre el estudio OSCAR (media de $26.9\text{cmH}_2\text{O}$) vs el estudio OSCILLATE ($31\text{cmH}_2\text{O}$) lo que pudo haberse relacionado a sobredistensión alveolar. Además, sólo entre el 27-29% de los pacientes en el estudio OSCILLATE utilizó bloqueadores neuromusculares al inicio del estudio, lo que aumentó a un 46% en el grupo VAFO y a un 31% en el grupo control en el primer día. En cambio, en el estudio OSCAR el 52.5% de los pacientes en el grupo VAFO y el 41.6% de los pacientes en el grupo control utilizaron bloqueadores neuromusculares en el primer día. El uso de bloqueadores neuromusculares, como se verá más adelante, se ha relacionado a mejoría en la mortalidad.

Un metaanálisis publicado recientemente, con participación de varios miembros del grupo OSCILLATE no logró asociar la utilización del VAFO con mejoría de la mortalidad en pacientes con SDRA³³, donde el mismo grupo insiste en que aún hay posibilidades de utilizar exitosamente la VAFO en el subgrupo de pacientes más graves. En nuestro grupo creemos que los pacientes con mayor potencial de reclutamiento, es decir, pacientes cuyo SDRA en el TAC de tórax es difuso o los pacientes

que mejoran la *compliance* del sistema respiratorio luego de una maniobra de reclutamiento, podrían beneficiarse de esta terapia,

limitando así el uso de PEEP elevados a morfologías pulmonares que respondan a PEEP (Figura 2).

Figura 2. Heterogeneidad del Síndrome de distrés Respiratorio Agudo y la falla respiratoria catastrófica



En la figura, a) se aprecia una condensación en el lóbulo inferior derecho del paciente, sin embargo, en b) la tomografía computada muestra tres condensaciones, rodeadas de parénquima pulmonar normal. En un paciente que no tenía potencial de reclutamiento y que, por lo tanto, altos niveles de PEEP provocaban sobredistensión. Fue manejado con volúmenes corrientes y PEEP bajos, además de ECCO₂R.

En c) se aprecia una condensación en lóbulo inferior y superior izquierdos, así como también en base derecha. En la tomografía computada (d), se aprecia que el componente no es tan denso como en b, este paciente mostró buena respuesta al reclutamiento y a la ventilación en posición prono. Ambos pacientes desarrollaron una falla respiratoria catastrófica, sin embargo, las aproximaciones terapéuticas fueron notablemente distintas. En el tercer caso en e) podemos apreciar una atelectasia completa de todo el pulmón derecho (f), que también llevó al paciente a falla respiratoria catastrófica, sin ser un SDRA.

Sin embargo, y pese al razonamiento lógico anterior, actualmente no se ha encontrado ninguna evidencia de que el uso de VAFO disminuya la mortalidad en pacientes con SDRA, más aún, existen otras terapias que pueden ofrecerse a estos pacientes, mucho antes de pensar en la utilización de VAFO.

TERAPIAS EXTRACORPÓREAS

Pese a los grandes avances en materia de ventilación mecánica, aún existe un grupo de pacientes con SDRA cuya mortalidad es elevada. En este grupo de pacientes se debe pensar en realizar una oxigenación extracorpórea con la finalidad de lograr un reposo pulmonar total en una ventilación casi apneica. A continuación, discutiremos la oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO) y la extracción extracorpórea de dióxido de carbono.

Oxigenación de membrana extracorpórea

Mucho tiempo ha pasado de la primera publicación de uso de ECMO en pacientes adultos del año 1979, cuya mortalidad tanto en el grupo de ventilación mecánica como de ECMO bordeaba el 90%. No sólo el entendimiento de la fisiopatología del SDRA ha mejorado, sino que también la tecnología asociada, haciendo que un procedimiento limitado a casos de salvataje sea ahora notablemente más asequible y con menores complicaciones asociadas³⁴.

En el estudio CESAR³⁵ realizado en el Reino Unido, un total de 180 pacientes en 68 centros fueron aleatorizados a recibir ventilación mecánica convencional o ECMO. Uno de los hallazgos más notables de este estudio fue que de los 90 pacientes asignados a ECMO, una vez transferidos al centro de referencia, sólo 68 recibieron ECMO, es decir, 22 pacientes mejoraron sin su uso. Del grupo de pacientes que recibieron ECMO 57 de 90 alcanzaron el objetivo doble de supervivencia o ausencia de incapacidad comparado con 41 de 87 pacientes en el grupo de ventilación convencional (RR 0.69 95% IC 0.05-0.97, p=0.03). La mortalidad a los 6 meses, sin embargo, fue similar en ambos grupos ECMO vs ventilación convencional (57/90 vs 47/87, p=0.07).

En relación a la pandemia de influenza A H1N1 del año 2009, se publicaron un sinnúmero de estudios mostrando la experiencia a nivel mundial del uso de ECMO en este grupo de pacientes, sin embargo, ninguno de ellos corresponde a un RCT.

Otros grupos han demostrado éxito con el manejo en ventilación mecánica convencional en este mismo grupo de pacientes. Grasso y cols³⁶, asumiendo que la forma más correcta de adecuar la ventilación protectora es en relación a la elastancia pulmonar, en vez de la elastancia torácica que habitualmente medimos, midieron la presión transpulmonar a través del uso de un catéter esofágico en un grupo de pacientes con SDRA grave secundario a influenza A H1N1. De los 14 pacientes transferidos al centro

coordinador de ECMO, 7 de ellos tenían presiones meseta transpulmonares menores a 25cmH₂O (16.6±2.9), pese a que el grupo total tenía niveles de presión meseta del sistema respiratorio por sobre los 31cmH₂O. En estos 7 pacientes se aumentó el PEEP hasta 25cmH₂O (±1.7cmH₂O) mejorando notablemente la oxigenación. Para poder lograr mantener esta ventilación protectora, el volumen corriente de los pacientes se tuvo que restringir aún más, por lo que fueron sometidos a extracción extracorpórea de CO₂, la presión de distensión o *driving pressure* era de un promedio aproximado de 15cmH₂O, pero la presión de distensión transpulmonar de sólo 3cmH₂O.

Recientemente se ha publicado el estudio EOLIA³⁷ en donde se aleatorizaron un total de 240 pacientes con SDRA grave (PaO₂/FiO₂ <80mmHg o <50mmHg dependiendo del tiempo y acidosis grave), a recibir tratamiento mediante ventilación mecánica protectora vs ECMO.

El estudio se detuvo antes de lograr reclutar los 331 pacientes debido a futilidad concluida a través de un análisis interino. Cuando el estudio se detuvo, la mortalidad del grupo ECMO fue 35% vs 46% del grupo de ventilación mecánica protectora (RR 0.76, 95% IC 0.55-1.04, p=0.09). Sin embargo, se destaca en este estudio que un total de 35 (28%) pacientes del grupo control debieron recibir ECMO debido a hipoxemia refractaria, el promedio de días en que se demoraron en conectar al paciente a ECMO fue de 4 días (mediada 6.5±9.7 días), este grupo de pacientes no sólo tenía mayor mortalidad a 60 días (57%), sino que además tenían presiones de distensión mayores que el grupo control (20.2±6.1 vs 16.6±5.3 cmH₂O).

Si bien es cierto, el estudio concluye que el uso de ECMO no se relaciona a mejoría de la mortalidad a los 60 días, existió un alto porcentaje de entrecruzamiento de pacientes graves, lo que puede limitar las conclusiones. En el manejo de estos pacientes en extremo graves, las terapias previas al uso de ECMO no deben mantenerse por más de 48-72hrs., sin antes tomar la decisión de trasladar al paciente a un establecimiento con experiencia en terapias de circulación extracorpóreas o de instaurar su uso.

Remoción extracorpórea de CO₂ y ventilación mecánica ultraprotectora

Como se ha mencionado, la restricción del volumen corriente es fundamental en el manejo SDRA. Respecto a esto, es importante recalcar que el ajuste del volumen corriente se realiza por "kilo de peso ideal" del paciente y no en relación a la capacidad residual funcional del pulmón enfermo, dada la posibilidad de provocar hiperinsuflación pese a tener volúmenes corrientes restringidos³⁸. Debido a esto, algunos grupos han acuñado el término ventilación mecánica ultraprotectora para referirse al uso de volúmenes corrientes menores a 6mL/kg ideal.

La extracción extracorpórea de CO₂ (ECCO2R) se ha propuesto no solamente como una estrategia para minimizar el daño

pulmonar inducido por la ventilación mecánica, sino que también para evitar, por ejemplo, que pacientes con enfermedad bronquial obstructiva crónica (EPOC) sean ventilados de forma invasiva.

Terragni y cols³⁹. usando un método extracorpóreo de extracción de CO₂ demostraron que disminuyendo el volumen corriente a menos de 6ml/kg se logra disminuir notablemente las presiones meseta, correlacionándose con mejoría de la oxigenación y mejor compliance del sistema respiratorio. La extracción de CO₂ también se relaciona con disminución de la presión de arteria pulmonar, disminuyendo el estrés del ventrículo derecho y el trabajo respiratorio.

El CO₂ debido a sus propiedades de difusión, puede ser extraído rápidamente de la sangre a través del paso por una membrana de polimetilpenteno, la cual actúa como una membrana alveolar. Los flujos necesarios para extraerlo son habitualmente bajos y más cercanos a los que necesita una terapia de reemplazo renal continuo, es decir, cercanos a 500mL/min. Evidentemente la tasa de extracción del CO₂ dependerá de la producción de CO₂ (VCO₂) y los equipos habitualmente extraen cerca del 25% de la VCO₂. Debido al bajo flujo necesario para su extracción, se han introducido equipos sin bomba arterio venosa, los cuales dan flujos mayores a 500mL/min, sin embargo, necesitan mayor presión arterial media, índices cardíacos mayores y anticoagulación. A su vez, generan más hemólisis y activación de la coagulación. También se han intentado métodos extracorpóreos no dependiente de membrana para extraer el CO₂, mediante el uso del buffer tris-hidroximetil aminometano o THAM. Sin embargo, la osmolaridad del plasma aumenta notablemente y, por lo tanto, es necesario regularizar la osmolaridad mediante ultrafiltración continua⁴⁰.

En un estudio aleatorizado, Bein y cols.⁴¹ estudiaron un total de 79 pacientes, dividiéndolos en grupos de ventilación convencional con volúmenes corrientes de 6ml/kg(n=39) y otro grupo con una estrategia más agresiva de limitación del volumen corriente (3ml/kg) en el cual debieron utilizar un extractor extracorpóreo de CO₂ para evitar la acidosis respiratoria grave (n=40). Los pacientes sometidos a ECCO₂R tuvieron PaO₂/FiO₂ levemente más bajas que el grupo control (152±37 vs 168±37, p=0.04), y en ambos grupos la presión meseta de vía aérea era menor a 30cmH₂O, con una presión de distensión menor a 13cmH₂O. Se estudiaron factor de necrosis tumoral alfa, IL-6 e IL-8 en suero de pacientes sometidos a ECCO₂R (n=20) y al grupo control (n=15), la única citocina en demostrar caída significativa entre ambos grupos fue la IL-6 a las 24 y 48h post inicio de la aleatorización, sin embargo, a las 72hrs. los niveles en ambos grupos de pacientes eran similares. No hubo diferencia estadísticamente significativa en días libres de ventilador a los 28 o 60 días, tampoco en mortalidad hospitalaria.

Actualmente, es difícil conocer el rol futuro que tendrá el ECCO₂R, básicamente por que los equipos, las cánulas, los circuitos y el oxigenador utilizados tienen altos costos, salvo en condiciones de arriendo. Debido a esto, las instituciones que disponen de equipo de ECMO, pueden preferir la instalación de cánulas de ECMO monolumen y así obtener los flujos necesarios para extraer el dióxido de carbono. Por otro lado, la evidencia aún no es satisfactoria y debería limitarse su uso a casos específicos graves, principalmente fallas respiratorias catastróficas ventilatorias, donde una ventilación mecánica protectora sea poco sustentable.

TERAPIAS FARMACOLÓGICAS EN EL MANEJO DEL SDRA

Bloqueadores neuromusculares

la justificación detrás del uso de bloqueadores neuromusculares (BNM) es debido a los efectos en la disminución de la inflamación sistémica y pulmonar, consumo de oxígeno, gasto cardíaco y al aumento del reclutamiento alveolar⁴². Eliminando el esfuerzo ventilatorio del paciente, se pretende disminuir la asincronía paciente-ventilador, la cual se ha asociado a colapso alveolar, aumento de las presiones alveolares y transpulmonares, lo que a su vez puede causar sobredistensión en zonas no dependientes y daño pulmonar⁴³.

El estudio ACURASYS⁴⁴, evaluó el uso de BNM en 340 pacientes con SDRA y PaO₂/FiO₂ <150mmHg. Se aleatorizaron los pacientes a recibir infusión de cisatracurio (37,5mg/h) o placebo por un total de 48 horas, junto a ventilación mecánica protectora. Las mortalidades a 28 días, UCI e intrahospitalarias no demostraron diferencias estadísticamente significativas, el *Hazard ratio* de mortalidad a los 90 días fue de 0.68 (95% IC 0.48-0.98, p=0,04), aunque la mortalidad absoluta a los 90 días no tuvo diferencia estadísticamente significativa (31.6% grupo BNM vs 40.7% placebo, p= 0,08).

Un metaanálisis publicado posteriormente concluye que las infusiones cortas de BNM (cisatracurio) se asocia a menor mortalidad intrahospitalaria (RR, 0.72; 95% IC, 0.580.91, p= 0,005; I2=0), sin embargo, hay que destacar que los tres estudios analizados en este metaanálisis provenían del mismo grupo⁴⁵.

La mantención de la ventilación espontánea en pacientes ventilados, principalmente en pacientes con SDRA se ha asociado a mayores presiones transpulmonares y asincronía, ambos fenómenos asociados a mayor daño pulmonar⁴⁶. El uso por tiempos cortos de BNM parece no estar asociado, por otro lado, a mayor debilidad muscular⁴⁴.

Corticoides

El razonamiento del uso de los corticoides se basa en limitar la fase proliferativa del SDRA disminuyendo el daño que genera la cicatrización de esta fase a nivel pulmonar⁴⁷. El estudio LaSRS, el

mayor de los estudios publicados hasta ahora, evaluó el tratamiento con metilprednisolona en 180 pacientes con diagnóstico de SDRA entre los días 7 y 21 de evolución. El uso de metilprednisolona se asoció a mejoría en la oxigenación y días libres de ventilador, sin embargo, no hubo diferencias entre la mortalidad a los 60 ni 180 días⁴⁸.

Los metaanálisis más recientes no han demostrado mejoría en la mortalidad⁴⁹, no obstante incorporan estudios donde se utilizaban dosis elevadas de corticoides (120mg/kg de metilprednisolona o su equivalente), intervención actualmente considerada obsoleta⁵⁰. Si bien es cierto, en el estudio LaSRS no hubo mayor incidencia de infecciones en el grupo de pacientes tratados con metilprednisolona, en los pacientes sometidos a este tratamiento de manera tardía (>14 días) hubo mayor desarrollo de debilidad muscular y mortalidad⁴⁸.

Óxido nítrico

El óxido nítrico (NO) inhalado, actúa como un vasodilatador selectivo a nivel pulmonar. Atraviesa rápidamente la barrera de la célula epitelial alveolar, entrando en la célula muscular lisa estimulando la guanilciclase (GMPc). Esta vasodilatación selectiva redistribuye el flujo de las áreas no ventiladas hacia áreas ventiladas, disminuyendo el shunt intrapulmonar. El NO que difunde a la circulación se une rápidamente a la hemoglobina siendo inactivado, por lo que no genera vasodilatación sistémica⁵¹.

Pese a la concordancia demostrada, en términos de mejoría de la oxigenación y disminución de la presión de arteria pulmonar, lamentablemente no se ha logrado demostrar mejoría en términos de mortalidad, asociándose además a insuficiencia renal aguda^{52,53}. Aún así, es posible considerarlo en pacientes hipoxémicos refractarios que tengan contraindicación a otro tipo de terapias como ventilación en posición prono o ECMO, aunque su costo se mantiene aún elevado⁵⁴.

CONCLUSIÓN

La falla respiratoria catastrófica corresponde a un cuadro clínico de alta mortalidad, teniendo su expresión clínica más relevante en el síndrome de distrés respiratorio agudo, cuya mortalidad es cercana al 50%⁸. En las últimas décadas se ha avanzado notablemente en el conocimiento de su fisiopatología como también en los mecanismos del daño asociados a la ventilación mecánica invasiva.

Los modelos de experimentación animal tienen sus limitaciones, muchos de ellos se basan en la depleción de surfactante, que genera básicamente colapso alveolar, condición clínica que no necesariamente se expresa en los adultos. Aun así, en el último tiempo se ha podido determinar que el sistema respiratorio bajo presión positiva se expone a dos mecanismos principales de daño, por un lado, la sobredistensión de unidades alveolares

abiertas y por otro la apertura y cierre de unidades alveolares de forma cíclica. En estos mecanismos actúan al menos tres fuerzas generadoras de daño *strain*, *stress* y *shear*.

En la aplicación de terapias, probablemente la intervención más importante en la actualidad, en conjunto con limitar las presiones meseta y volumen corriente del paciente, es la ventilación en posición prono, donde la fisiopatología es congruente y estudios recientes han demostrado mejoría en la sobrevida, principalmente en los pacientes más graves.

Las terapias extracorpóreas han ido desarrollándose enormemente, principalmente al amparo de la pandemia de influenza A H1N1. Con equipos cada vez más compactos, mejores tecnologías en la creación de membranas de intercambio gaseoso y eventualmente menores costos. Es posible que a futuro el ECMO pueda masificarse, a pesar de que las potenciales complicaciones de estos pacientes hacen necesario que siempre sean manejados en un centro asistencial de alta complejidad con experiencia. Como alternativa, el ECCO₂R requiere de menor equipamiento, menor necesidad de anticoagulación y es más económico; pero sólo nos permite optimizar la ventilación protectora, no permitiendo oxigenar al paciente.

La ventilación oscilatoria de alta frecuencia, exitosa en el manejo del SDRA del niño, lamentablemente no ha tenido el éxito esperado en adultos. Sin embargo, la evidencia es baja y además, es posible plantear la apertura y cierre cíclico de las unidades alveolares no sea el mecanismo fundamental de daño en el adulto.

Entre las alternativas farmacológicas de manejo del SDRA existen los bloqueadores neuromusculares, los cuales si bien es cierto tienen estudios limitados, en general se acepta su utilización dentro de los primeros días del SDRA, con la idea de maximizar la adaptación del paciente al ventilador, evitando de esta forma que el esfuerzo del paciente cree presiones transpulmonares elevadas. El uso de corticoides es aún controversial, pese a que parece adecuado plantearlo en los pacientes con SDRA prolongado. El óxido nítrico no ha demostrado mejoría en la mortalidad, tiene costo elevado y está asociado a insuficiencia renal, por lo tanto, debería reservarse para pacientes que no han respondido a terapias previas como ventilación en posición prono, relajo neuromuscular, o que tengan contraindicación para soporte extracorpóreo.

Los equipos locales deben definir pautas claras en el manejo del SDRA, dando énfasis en limitar las presiones de vía aérea (presión meseta, driving pressure), evitar esfuerzos respiratorios inefectivos del paciente, no exceder el uso de BNM y limitar el uso de infusiones endovenosas. Junto con lo anterior, otorgar ventilación en posición prono temprano al paciente con SDRA grave y saber cuando han fracasado los esfuerzos locales, para instalar o derivar a un paciente para soporte avanzado, es esencial.

Agradecimientos

Se agradece el aporte de Natalia Torres, por su trabajo y creación de la figura 1.

Declaración Conflicto de Interés

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Briscoe WA, Bergofsky E, King TC. Catastrophic pulmonary failure. *Am J Med* 1976; 60:248-58.
- Grocott MP, Martin DS, Levett DZ, McMorrow R, Windsor J, Montgomery HE, Caudwell Xtreme Everest Research Group. Arterial blood gases and oxygen content in climbers on mount Everest. *N Engl J Med* 2009; 360: 140-49.
- Yaed N, Modrego PJ, Morales H. Evidence of brain damage after high-altitude climbing by means of magnetic resonance imaging. *Am J Med* 2006; 119: 168e-168e6.
- Holzgraefe B, Anderson C, Kalzén H, von Bahr V, Mosskin M, Larsson EM, et al. Does permissive hypoxaemia during extracorporeal membrane oxygenation cause long-term neurological impairment?. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34: 98-103.
- Dalton HJ, Garcia-Filion PC. Extracorporeal life support for cardiopulmonary failure. En: Tobin MJ, ed. *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*. New York, McGraw-Hill, 2013, pp 517-541.
- Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2: 319-323.
- Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1573-1582.
- Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA* 2016; 315: 788-800.
- Ballard-Croft C, Wnag D, Sumpter R, Zhou X, Zwischenberger JB. Large-Animal models of acute respiratory distress syndrome. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 1331-39.
- Fujino Y, Goddon S, Dolhnikoff M, Hess D, Amato BP, Kacmarek RM. Repetitive high-pressure recruitment maneuvers required to maximally recruit lung in a sheep model of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2001; 29:1579-86.
- Mutate-Bello G, Downey G, Moore BB, Groshong SD, Matthay MA, Slutsky AS, et al. on behalf of the Acute Lung Injury in Animals Study Group. An official American Thoracic Society Workshop Report: Features and measurements of experimental acute lung injury in animals. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;44: 725-38.
- Schuster DP. ARDS clinical lessons from the oleic acid model of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149: 245-60.
- Kolobow T, Moretti MP, Fumagalli R, Mascheroni D, Prato P, Chen V, et al. Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressuring during mechanical ventilation. An experimental study. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 135: 312-315.
- Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high pressures. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110: 556.
- McCulloch PR, Forkert PG, Froese AB. Lung volumen maintenance prevents lung injury during high frequency oscillatory ventilation in surfactant-deficient rabbits. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 312-315.
- Hotchkiss JR, Simonson DA, Marek DJ, et al. Pulmonary microvascular fracture in a patient with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2002;30(10):2368-2370.
- Mead J, Takishima T, Leith D (1970) Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol* 28:596-608.
- Marini JJ. Mechanical ventilation in the acute respiratory distress syndrome. En: Tobin MJ, ed. *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*. New York, McGraw-Hill, 2013, pp 699-726.
- Morales D, Laghi F. Measuring respiratory mechanics in ARDS. *Shortness of Breath* 2012; 1: 7-12.
- Piehl MA, Brown RS. Use of extreme position changes in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 1976; 4: 13-14.
- Gattinoni L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, D'Andrea L, Mascheroni D. Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1991;74: 15-23.
- LSud S, Friedrich JO, Taccone P, Polli F, Adhikari NKJ, Latini R, 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: 585-599.
- Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al.; PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2159-2168.
- Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta et al. Prone-Supine Study Group. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;345:568- 573.
- Kim RS, Mullins K. Preventing facial pressure ulcers in acute respiratory distress syndrome (ARDS). *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2016; 43: 427-429.
- Guérin C, Beuret P, Constantin JM, Bellani G, Garcia-Olivares P, Roca O, et al. A prospective international observational prevalence study on prone positioning of ARDS patients: the APRONET (ARDS Prone Position Network) study. *Intensive Care Med* 2018; 44: 22-37.
- Barakat-Johnson M, Lai M, Barnett C, Wand T, Lidia Wolak D, Chan C, et al. Hospital-acquired pressure injuries: are they accurately reported? A prospective descriptive study in a large tertiary hospital in Australia. *J Tissue Viability* 2018; in press.
- Ferguson ND, Slutsky AS. Point: Counterpoint: High-frequency ventilation is/in not the optimal physiological approach to ventilate ARDS patients. *J Appl Physiol* 2008; 104:1230-1231.
- Derdak S, Mehta S, Stewart TE, Smith T, Rogers M, Buchman TG, et al. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 801- 808.
- Bollen CW, van Well TJJ, Sherry T, Beale RJ, Shah S, Findlay G, et al. High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2005; 9: 430-439.
- Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, Mehta S, Hand L, Austin P, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 795-805.
- Young D, Lamb SE, Shah S, MacKenzie I, Tunnicliffe W, Lall R, et al.

- High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:806-813.
33. Goligher EC, Munshi L, Adhikari NK, Meade MO, Hodgson CL, Wunsch H, et al. High-frequency oscillation for adult patients with acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14:S289-S296.
 34. Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med* 2011; 365: 1905-1914.
 35. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. 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: 1351-63.
 36. Grasso S, Terragni P, Birocco A, Urbino R, Del Sorbo L, Filippini C, et al. ECMO criteria for influenza A (H1N1)-associated ARDS: role of transpulmonary pressure. *Intensive Care Med* 2012; 38: 395-403.
 37. Combes A, Hajage D, Capellier A, Demoule S, Lavoué C, Guervilly D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378: 1965-75.
 38. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL and Brower RG. for the ARDS Clinical Trials Network. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressure are not high. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1241-45.
 39. Terragni PP, Del Sorbo L, Mascia L, Urbino R, Martin EL, Birocco A, et al. Tidal volumen lower than 6ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal. *Anesthesiology* 2009; 111: 826-35.
 40. Tapia P, Lillo F, Soto D, Escobar L, Simon F, Hernández K, et al. Liquid extracorporeal carbón dioxide removal: use of THAM (tris-hydroxymethyl aminomethane) coupled to hemofiltration to control hypercapnic acidosis in a porcine model of protective mechanical ventilation. *Am J Transl Res* 2016; 8:3493-502.
 41. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, Müller T, Staudinger T, Brederlau J, et al. Lower tidal volume strategy (=ml/kg) combined with extracorporeal CO2 removal versus "conventional" protective ventilation (6ml/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med* 2013; 39: 847-56.
 42. Torbic H, Duggal A. Neuromuscular blocking agents for acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care* 2019; 49: 179-184.
 43. Slusky AS. Neuromuscular blocking agents in ARDS. *N Engl J Med* 2010; 363: 1176-80.
 44. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363: 1107-1116.
 45. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, Forel JM, Papazian L, Secransky J, et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2013; 17: R43.
 46. Yoshida T, Fujino Y, Amato MB, Kavanagh BP. Fifty years of research in ARDS. Spontaneous breathing during mechanical ventilation. Risk, Mechanisms, and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 985-992.
 47. Meduri GU, Tolley EA, Chrousos GP, Stentz F. Prolonged methylprednisolone treatment suppresses systemic inflammation in patients with un resolving acute respiratory distress syndrome: evidence for inadequate endogenous glucocorticoid secretion and inflammation-induced immune cell resistance to glucocorticoids. *Am J Respi Crit Care Med* 2002; 165: 983-991.
 48. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354: 1671-1684.
 49. Ruan SY, Lin HH, Huang CT, Kuo PH, Wu HD, Yu CJ. Exploring the heterogeneity of effects of corticosteroids on acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2014; 18: R63.
 50. Meduri G, Rochweg B, Annane D, Pastores S and on behalf of the Corticosteroid Guideline Task Force of SSCM and ESICM. Prolonged corticosteroid treatment in acute respiratory distress syndrome: impact on mortality and ventilator-free days. *Crit Care* 2018; 22: 135.
 51. Griffiths MJ, Evans TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Eng J Med* 2005; 353:2683-2695.
 52. Adhikari NKJ, Burns KEA, Friedrich JO, Granton JT, Cook D, Meade MO. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334:779-786.
 53. Adhikari NK, Dellinger RP, Lundin S, Payen D, Vallet B, Gerlach H, et al. INhaled nitric oxide does not reduce mortality in patients with acute respiratory distress síndrome regardless of severity: systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2014; 42: 404-412.
 54. Germann P, Braschi A, Della RG, Dinh-Xuan AT, Falke K, Frostell C, et al. Inhaled nitric oxide therapy in adults: European expert recommendations. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1029-41.