

Insuficiencia Respiratoria Aguda en el paciente crítico

Conferencia
de Expertos
de la SOCMIC
2012

Coordinadores
Francisco Baigorri
Roser Anglès

EDIKAMED

Insuficiencia Respiratoria Aguda en el paciente crítico



Coordinadores

Francisco Baigorri

Área de Críticos

Hospital de Sabadell. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell (Barcelona)

Roser Anglès

Seguridad de Pacientes. Dirección de Procesos y Calidad

Hospital Universitari Vall d'Hebron

EDIKAMED

© 2012 Francisco Baigorri y Roser Anglès

Edita: EdikaMed, S.L.
Josep Tarradellas, 52 - 08029 Barcelona

ISBN: 978-84-7877-716-7

Impreso por: Open Print, S.L.

Depósito legal: B-10.424-2012

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita de los titulares del Copyright, la reproducción parcial o total de esta obra. Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Díjase a EdikaMed, S.L. o a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar, escanear o hacer copias digitales de algún fragmento de esta obra.

Relación de autores

Acosta, Marialbert

Unidad de Investigación
Hospital Universitario Nuestra Señora
de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Alomar, Daniel

Better Care, S.L.

Artigas, Antonio

Área de Críticos. CIBER de Enfermedades
Respiratorias. Hospital de Sabadell
Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell
(Barcelona)
Institut Universitari Parc Taulí
Universitat Autònoma de Barcelona

Balcells, Joan

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Blanch, Lluís

Área de Críticos
Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell
(Barcelona)
Universitat Autònoma de Barcelona. CEI/UAB
CIBER de Enfermedades Respiratorias
(CIBERES). Instituto de Salud Carlos III. Madrid

Chacón, Encarna

Área de Críticos
Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell
(Barcelona)
Universitat Autònoma de Barcelona. CEI/UAB

De Haro, Candelaria

Área de Críticos. CIBER de Enfermedades
Respiratorias. Hospital de Sabadell
Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell
(Barcelona)
Institut Universitari Parc Taulí
Universitat Autònoma de Barcelona

Estruga, Ana

Área de Críticos. Corporació Sanitària Parc
Taulí. Sabadell (Barcelona)
Universitat Autònoma de Barcelona. CEI/UAB

Fernández, Rafael

Servicio de Medicina Intensiva
Hospital Sant Joan de Déu
Fundació Althaia. Manresa (Barcelona)

Ferrer, Miquel

Unidad de Cuidados Intensivos e Intermedios
Respiratorios

Servicio de Pneumología. Hospital Clínic IDIBAPS. Barcelona
CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Instituto de Salud Carlos III. Madrid

Flóres, Carlos

Unidad de Investigación
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife
CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES)
Instituto de Salud Carlos III. Madrid

Gimeno, Gemma

Servicio de Medicina Intensiva
SCIAS-Hospital de Barcelona

Hidalgo, Miguel Ángel

Profesor Colaborador
Escuela Universitaria de Enfermería.
Universidad de Barcelona
Departamento de Enfermería Fundamental
y Médico-Quirúrgica

Laborda, César

Servicio de Medicina Intensiva
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR)
Barcelona
Universitat Autònoma de Barcelona

Leal, Sandra

Servicio de Medicina Intensiva
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR)
Barcelona
Universitat Autònoma de Barcelona

Martí, Lidia

Diplomada en Enfermería
Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell (Barcelona)

Martín-Loeches, Ignacio

Centro de Críticos. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell (Barcelona)

Masclans, Joan R.

Servicio de Medicina Intensiva
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR)
Barcelona
Universitat Autònoma de Barcelona

Montanyà, Jaume

Better Care, S.L.

Murià, Gastón

Clínica Bazterrica y Clínica Santa Isabel
Buenos Aires (Argentina)

Ochagavía, Ana

Centro de Críticos. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell (Barcelona)

Pérez, Purificación

Servicio de Medicina Intensiva
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR)
Barcelona
Universitat Autònoma de Barcelona

Raurich, Joan M.^a

Hospital Universitari Son Espases
Palma de Mallorca

Rello, Jordi

Servicio de Medicina Intensiva
Hospital Vall d'Hebron. Vall d'Hebron Institut
de Recerca (VHIR). Barcelona
Universitat Autònoma de Barcelona

Riera, Jordi

Servicio de Medicina Intensiva
Hospital Vall d'Hebron. Vall d'Hebron Institut
de Recerca (VHIR). Barcelona
Universitat Autònoma de Barcelona

Roca, Oriol

Servicio de Medicina Intensiva
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR)
Barcelona
Universitat Autònoma de Barcelona
CIBER de Enfermedades Respiratorias
(CIBERES)
Instituto de Salud Carlos III. Madrid

Sales, Bernat

Better Care, S.L.

Villagrá, Ana

Área de Críticos. Corporació Sanitària Parc
Taulí. Sabadell (Barcelona)
Universitat Autònoma de Barcelona.
CEI/UAB
CIBER de Enfermedades Respiratorias
(CIBERES)
Instituto de Salud Carlos III. Madrid

Villar, Jesús

Multidisciplinary Organ Dysfunction
Evaluation Research Network. Unidad de
Investigación
Hospital Universitario Dr. Negrín
Las Palmas de Gran Canaria
CIBER de Enfermedades Respiratorias
(CIBERES)
Instituto de Salud Carlos III. Madrid

Índice

| | |
|---|----|
| 1. Infección por gripe y SDRA: ¿qué hemos aprendido? | 1 |
| César Laborda, Purificación Pérez, Jordi Riera, Jordi Rello y CRIPS Investigadores | |
| 2. Efecto inflamatorio del oxígeno | 15 |
| Rafael Fernández | |
| 3. Epidemiología y pronóstico del SDRA | 23 |
| Candelaria de Haro, Antonio Artigas | |
| 4. Predisposición genética a la lesión pulmonar aguda | 33 |
| Marialbert Acosta, Carlos Flores, Jesús Villar | |
| 5. Evaluación del paciente grave con SDRA: radiografía de tórax, TC pulmonar o ultrasonidos | 45 |
| Ignacio Martín-Loeches, Ana Ochagavía | |
| 6. Ventilación alveolar como índice pronóstico en el SDRA | 63 |
| Joan M. ^a Raurich | |
| 7. Condensado de aire exhalado en pacientes críticos ventilados mecánicamente | 73 |
| Oriol Roca, Sandra Leal, Joan R. Masclans | |
| 8. Monitorización inteligente de la ventilación mecánica | 87 |
| Gastón Murias, Bernat Sales, Ana Villagrá, Jaume Montanyà, Encarna Chacón, Ana Estruga, Daniel Alomar, Lluís Blanch | |

| | |
|---|-----|
| 9. Insuficiencia respiratoria aguda grave: ventilación no invasiva o intubación traqueal | 99 |
| Miquel Ferrer | |
| 10. Confort en el paciente ventilado | 113 |
| Miguel Ángel Hidalgo, Gemma Gimeno | |
| 11. Cuidados al paciente con ventilación no invasiva | 121 |
| Lídia Martí | |
| 12. Oxigenoterapia con altos flujos de gas en la insuficiencia respiratoria aguda | 129 |
| Joan R. Masclans, Purificación Pérez, Oriol Roca | |
| 13. Soporte vital extracorpóreo respiratorio: ECMO | 135 |
| Joan Balcells | |

1

Infeción por gripe y SDRA: ¿qué hemos aprendido?

César Laborda, Purificación Pérez, Jordi Riera, Jordi Rello y CRIPS Investigadores

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR).
Universitat Autònoma de Barcelona

Introducción

En la primavera de 2009, un brote de un nuevo patógeno viral dio lugar a un número significativo de casos de insuficiencia respiratoria hipoxémica grave. Este brote tuvo su origen en el sureste de Estados Unidos y México, con una rápida propagación hacia el resto de Estados Unidos, Canadá y el mundo entero. Esto llevó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a declarar la fase 6 de alerta pandémica global el 11 de junio de 2009 [1].

Las primeras descripciones [2-6] de pacientes críticos con gripe A (H1N1) pandémica 2009 muestran unas características que diferían del comportamiento de la gripe estacional y que, por tanto, requerían un enfoque diferenciado. En Australia y Nueva Zelanda, el ingreso por casos de gripe A en unidades de cuidados intensivos (UCI) durante la primera

ola en el invierno austral se multiplicó por más de 15 con respecto a los años anteriores [5].

Durante la pandemia por influenza A (H1N1) v, una minoría de pacientes desarrollaron cuadros de neumonía grave y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) junto con disfunción multiorgánica (SDMO), lo cual se asoció con estancias prolongadas en las UCI y una elevada mortalidad (14-46%) [3, 4, 6, 7]; en España, la mortalidad descrita durante la primera pandemia fue del 25% [6].

La secuencia clínica típica es tos seca, seguida de fiebre elevada, a la que 72 horas después se asocia hipoxemia. Son pacientes con una historia de 3 a 5 días de síndrome gripeal que desarrollan hipoxemia con signos de compromiso respiratorio progresivo que, en menos de 24 horas, pueden requerir intubación orotraqueal y ventilación mecánica (VM). El que estemos delante de un paciente joven,

con buena salud y ausencia de comorbilidades no son factores tranquilizadores, ya que estas características no excluyen el rápido desarrollo de insuficiencia respiratoria grave y muerte [4]. Algunas comorbilidades, como el asma, la obesidad o el embarazo, parecen incrementar el riesgo de presentar complicaciones graves [4-6]. La vigilancia cuidadosa del desarrollo de sobreinfección bacteriana, embolia pulmonar y complicaciones asociadas a la VM son fundamentales. El adecuado aislamiento respiratorio es una prioridad, dado que la transmisión nosocomial es causa de hasta el 10% de los ingresos en UCI [5].

Epidemiología

Desde el inicio de la pandemia, en marzo de 2009, más de 214 países comunicaron casos de gripe A. En Australia, aproximadamente el 5% de la población sufrió la enfermedad y un 0,3% de los pacientes infectados requirieron ingreso hospitalario; de éstos, hasta el 20% requirieron ingreso en la UCI. En Canadá se presentaron datos similares. En el Reino Unido, el 13% de las personas infectadas requirieron ingreso en UCI y un 5% fallecieron. En cuanto a la tasa de mortalidad, hubo una alta variabilidad entre las distintas series [8].

En la primera ola pandémica, entre el 10 y el 30% de los pacientes hospitalizados requirieron ingreso en UCI. Los pacientes críticos incluyeron a los que experimentaban enfermedad respiratoria de tracto inferior rápidamente progresiva, insuficiencia respiratoria y SDRA con hipoxemia refractaria [4, 6].

La frecuencia de ingresos en las UCI españolas debidos a neumonía primaria fue significa-

tivamente superior (90%) a la observada en Canadá o Australia (44-48%) [4, 5]; en contrapartida, el porcentaje de neumonía bacteriana en ambas series fue significativamente mayor a la observada en España [6], mientras que la exacerbación de la obstrucción al flujo aéreo fue superior en el hemisferio sur y Canadá, sin llegar a la significación. La mayoría de los pacientes fallecidos presentó neumonía viral primaria, que afectó particularmente a la población joven (mediana global de edad de 35 años); muchos de ellos no presentaban comorbilidades.

Factores de riesgo

En general, los casos de gripe A se caracterizaron por presentar un inicio agudo y auto-limitado. La mayor tasa de ataque tuvo lugar en la población pediátrica y en los adultos jóvenes [8], a pesar de lo cual la mortalidad se produjo normalmente entre los pacientes de más de 50 años [10]. Habitualmente, los pacientes presentaban al menos una comorbilidad, la mayoría patologías pulmonares crónicas (asma, EPOC, displasia broncopulmonar), obesidad, hipertensión arterial, hábito del tabaco, cardiopatía o diabetes [4-6]. Es interesante el hecho de que la obesidad se identificó como un factor de riesgo destacado a la hora de desarrollar insuficiencia respiratoria por H1N1 y en cambio no así en la infección por gripe estacional, probablemente asociado al desarrollo de neumonitis viral primaria, sobre todo en gente joven [6]. Aunque el embarazo aumenta el riesgo de complicaciones en la infección por gripe estacional, el número de neumonitis por H1N1 en pacientes embarazadas fue desproporcionadamente mayor y con una mortalidad en este grupo muy aumentada [4, 10, 11].

Mecanismos de transmisión

El mecanismo de transmisión persona a persona en la gripe A parece ser similar al de la gripe estacional, pero la contribución relativa de las pequeñas partículas de aerosoles, gotas de gran tamaño y fómites es incierta. La transmisión fue mayor entre niños y menor en los adultos de más de 50 años [12].

Patogénesis

Replicación viral

El virus influenza A (H1N1) 2009 presenta una mayor replicación *ex vivo* en epitelio bronquial a 33 °C que el virus de la gripe estacional [13]. Estas observaciones podrían ayudar a explicar la capacidad del virus para producir neumonitis graves en humanos.

En pacientes sin enfermedad grave, la carga de ARN viral nasofaríngea presenta su pico el día de inicio de los síntomas y, posteriormente, desciende de modo gradual. Sin embargo, la replicación viral parece ser más prolongada que en el caso del virus de la gripe estacional y, así, el día 8 después del inicio de los síntomas se puede encontrar ARN viral en el 74% de los pacientes y virus en el 13% [14]. La carga viral nasofaríngea en los pacientes con neumonía grave es mayor que en el resto de pacientes y su descenso es mucho más lento [15]. En los pacientes intubados, el ARN viral puede detectarse en la vía aérea superior y también en la vía aérea inferior durante un periodo de tiempo mayor. El ARN viral ha sido detectado en secreciones del tracto respiratorio inferior más allá del día 28 tras el inicio de los síntomas.

Patogénesis del daño pulmonar

No está claro si el SDRA debido a la infección por virus influenza A (H1N1) 2009 es secundario a un daño directo por parte del virus o a la respuesta inmunitaria por parte del huésped. Una de las características fundamentales del virus es su capacidad para replicar tanto en el tracto respiratorio superior como en el inferior, a diferencia del virus de gripe estacional que replica de forma predominante en el tracto superior.

En los casos con resultado fatal, los cambios histopatológicos más consistentes evidenciados fueron distintos grados de daño alveolar difuso con formación de membranas hialinas y edema septal, traqueítis y bronquiolitis necrosante. Otros cambios precoces observados fueron la congestión vascular pulmonar y, en algunos casos, la hemorragia alveolar. En cuanto a los hallazgos anatopatológicos en muestras de autopsias, se detectó hemofagocitosis, tromboembolismo y hemorragias pulmonares y miocarditis. Se evidenció bronconeumonía, con evidencia de coinfección bacteriana en el 26-38% de los casos con resultado fatal [8].

Clínica

Periodo de incubación

El virus influenza A (H1N1) 2009 tiene un periodo de incubación de entre 1,5 a 3 días, muy similar al de la gripe estacional. En una minoría de pacientes este periodo se puede alargar hasta 7 días [8].

Presentación clínica

Aunque la mayoría de los pacientes con infección por influenza A (H1N1) 2009 presentan cuadros clínicos de gravedad leve-moderada y autolimitados, existe un número no despreciable de pacientes que desarrollan insuficiencia respiratoria hipoxémica grave.

Se han descrito 5 presentaciones respiratorias distintas de gripe A: neumonitis viral, exacerbaciones de asma o EPOC, descompensación de otras patologías basales (insuficiencia cardíaca), neumonía bacteriana secundaria y bronquiolitis en la población pediátrica [16].

La presentación clínica que más frecuentemente requiere de ingreso en UCI es la neumonitis viral. Estos pacientes presentan inicialmente tos seca, seguida de fiebre alta durante 3-5 días y posterior desarrollo de hipoxemia progresiva con infiltrados alveolares

bilaterales en la radiografía de tórax. La progresión suele ser muy rápida (menos de 24 horas) y la asociación de deposiciones diafreicas debe hacer pensar en una alta carga viral. Es importante estar atentos e identificar signos de progresión de la enfermedad (**tabla 1**), ya que estos pacientes, aun cuando impresionan por encontrarse en una situación estable, requieren ingreso hospitalario y monitorización continua para un rápido diagnóstico de las complicaciones [17]. Muchos de ellos requieren ingreso en la UCI, al cumplir criterios de lesión pulmonar aguda (LPA) o de SDRA (**tabla 2**). En la mayoría de las series de casos, entre el 70 y el 80% de los pacientes que ingresan en UCI requieren de ventilación mecánica [4, 12, 16]. El hallazgo radiológico más frecuente son condensaciones bilaterales y/o opacidades en vidrio deslustrado de predominio bibasal; hasta el 40% de los pacientes presentaron infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax a su ingreso en la UCI [4, 6].

Tabla 1. Indicadores clínicos de «progresión» que requieren ingreso hospitalario urgente con monitorización continua

- Síntomas y signos sugestivos de alteración de la oxigenación o insuficiencia cardiopulmonar (taquipnea > 25 rpm o pulsioximetría $< 95\%$ respirando en aire ambiente)
- Síntomas y signos sugestivos de complicaciones del sistema nervioso central (convulsiones o disminución del nivel de conciencia)
- Persistencia o aumento de la fiebre después de 3 días, como evidencia de replicación acelerada o infección bacteriana secundaria
- Deshidratación

De: Rodríguez A, et al. [17].

Tabla 2. Criterios de lesión pulmonar aguda (LPA) y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)

- Inicio agudo (menos de 7 días)
- Hipoxemia grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ para LPA, o < 200 para SDRA)
- Infiltrados pulmonares difusos bilaterales en la radiografía de tórax (éstos pueden ser parcheados y asimétricos y puede existir derrame pleural)
- Ausencia de aumento de presión en aurícula izquierda ($\text{PCP} < 18 \text{ mmHg}$)

Según la Conferencia de Consenso Americana-Europea (1949). Criterios de LPA y SDRA actualmente en revisión: ESICM Berlín 2011. PaO_2 : presión arterial de oxígeno. FiO_2 : fracción inspiratoria de oxígeno. PCP : presión capilar pulmonar.

Según las series canadienses, los pacientes que ingresan en las UCI por neumonitis por influenza A (H1N1) 2009 presentan de media una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (presión arterial de O_2 /fracción inspiratoria de O_2) de 147 mmHg, manteniendo una media menor de 200 en el día 14 de ingreso en la UCI [4]. En el resto de series de los distintos países se ha puesto de manifiesto un grado similar de hipoxemia [18]. En estos pacientes se evidencia, además, una disminución en la compliancia pulmonar, la cual llega a reducir la media hasta 22 ml/cmH₂O.

Cuando se ha comparado el SDRA asociado a H1H1 con SDRA no asociado a la infección por el virus se ha visto que los pacientes con SDRA asociado a influenza A (H1N1) 2009 eran más jóvenes, tenían mayor probabilidad de presentar un índice de masa corporal superior y aparecía rápidamente una peor oxigenación. La mayor gravedad que mostraban estos pacientes se atribuyó a la peor oxigenación. También tuvieron un peor *lung injury score* (LIS) y hubo un mayor empleo de terapias de rescate de oxigenación, como decúbito prono, VAFO (ventilación de alta frecuencia osculatoria) o la oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) en los pacientes con H1N1 [19].

La presencia de coinfección bacteriana ha sido infrecuente en España (3%) [22], a diferencia de lo observado en otras series (20-30%) [4, 5]. Los patógenos más frecuentemente implicados son *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* [4, 10]. Dado que al ingreso no se dispone de confirmación microbiológica, cuando la infección se presenta en forma de SDRA con neumonía hay que iniciar tratamiento

antibiótico concomitante con el tratamiento antiviral [17].

Es importante destacar también en estos pacientes otras complicaciones graves, como, por ejemplo, la miocarditis. Llamativamente, estos cuadros se evidencian en pacientes jóvenes y embarazadas, en los cuales la ecocardiografía inicial es normal, pero en menos de 24-48 horas pueden desarrollar shock cardiogénico por miocarditis fulminante y muerte. La insuficiencia renal aguda grave no es infrecuente (5-20%) y podría estar en relación con el shock y la rabdomiólisis. Otra complicación grave, aunque menos frecuente, fue la encefalitis [17].

La causa más frecuente de muerte en estos pacientes fue la hipoxemia refractaria y las complicaciones relacionadas, como son la infección, la sepsis o la disfunción multiorgánica.

Diagnóstico

La sospecha clínica es de suma importancia para poder realizar un diagnóstico y un tratamiento precoz. Para ello es fundamental el establecer unos criterios claros de sospecha (**tabla 3**).

El diagnóstico se establece basándose en muestras del tracto respiratorio superior: frotis nasal y faríngeo. Múltiples estudios sugieren que el rendimiento del test de ELISA para el diagnóstico de influenza A (H1N1) 2009 es muy pobre si lo comparamos con el rendimiento de la RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa en transcripción reversa) en tiempo real.

Está claro que la RT-PCR es la técnica de elección para el diagnóstico; sin embargo, 1 de cada 6 pacientes intubados con neumonía viral primaria mostró una RT-PCR inicial negativa en frotis nasofaríngeo, que, posteriormente, fue positiva en muestra de secreciones profundas [5, 20].

El virus influenza A (H1N1) 2009 tiene especial tropismo por el tracto respiratorio inferior, de tal manera que las muestras respiratorias (aspirado traqueal o lavado broncoalveolar) parecen tener un rendimiento mayor en presencia de neumonía [21].

La negatividad de la primera determinación de RT-PCR no excluye el diagnóstico de neumonía viral primaria. Se ha relacionado hasta un 20% de falsos negativos, por lo que, ante una RT-PCR negativa en un paciente con alta sospecha clínica, se debe mantener el tratamiento y aislamiento hasta confirmar el diagnóstico con una segunda determinación, realizada preferentemente de muestras del tracto respiratorio inferior, a las 48-72 horas. Algunos pacientes

Tabla 3. Criterios de sospecha de caso de gripe A

Cuando existe:

- Fiebre > 38 °C
- Síntomatología respiratoria: tos, expectoración, disnea, ronquera, dolor torácico, malestar general, mialgias, cefalea
- Diarreas y vómitos

O presencia de neumonía:

- Infección respiratoria: fiebre, tos, expectoración, dolor pleurítico, leucocitosis/leucopenia
- Más infiltrados pulmonares

requieren incluso una tercera determinación si la sospecha clínica es muy alta [21].

Como ya se ha dicho anteriormente, la infección por influenza A (H1N1) 2009 puede asociarse con disfunción cardiaca severa por miocarditis e incluso puede ser ésta la sintomatología principal. En períodos de epidemia estaría indicado realizar una prueba para determinar la infección por el virus en pacientes con fallo cardíaco, al igual que los pacientes que tengan las presentaciones respiratorias clásicas de infección por influenza A (H1N1) (**tabla 4**).

Tratamiento

Tratamiento antiviral

El virus de la influenza A (H1N1) 2009 es susceptible a los antivirales inhibidores de la

Tabla 4. Diagnóstico y tratamiento empírico inicial

Ante sospecha de caso de gripe A o neumonía comunitaria grave sin etiología filiada:

- Determinación urgente de PCR en tiempo real específica de virus influenza A (H1N1) 2009. Realizar además cultivo viral
- Realizar hemocultivos y cultivo de muestra respiratoria (esputo, aspirado traqueal o BAS/BAL)
- Análisis y cultivo de líquido pleural, si existe derrame pleural
- Iniciar tratamiento empírico con oseltamivir 75 mg/12 horas, vía oral
- Iniciar tratamiento antibiótico empírico para neumonía comunitaria grave

PCR: proteína C reactiva. BAS: broncoaspirado de secreciones. BAL: lavado broncoalveolar.

neuraminidasa, como oseltamivir y zanamivir, pero es resistente a amantadina y rimantadina.

El inicio del tratamiento de forma temprana reduce la duración de la hospitalización, el riesgo de progresión de la enfermedad hacia formas graves y la necesidad de ingreso en UCI, así como la mortalidad [8].

Deben recibir tratamiento todos los pacientes con sospecha clínica y presentación grave antes de tener el resultado de las muestras para virus. El tratamiento es más efectivo si se inicia dentro de las primeras 48 horas desde el inicio de los síntomas, aunque este hecho no debe limitar su inicio más allá de este periodo [22]. Se tratarán, por tanto, todos los casos con sospecha clínica independientemente del tiempo de presentación desde el inicio de los síntomas.

La dosis estándar de oseltamivir es de 75 mg cada 12 horas por vía oral y la duración habitual del tratamiento es de 5 días. No se ha demostrado que dosis mayores mejoren la evolución del paciente: con 75 mg/12 horas se obtienen niveles del fármaco en plasma correctos en pacientes críticos; tampoco es necesario aumentar la dosis en casos de sobrepeso u obesidad. Los principales efectos adversos del oseltamivir son náuseas, vómitos, insomnio, reacciones neuropsiquiátricas y reacciones cutáneas eritematosas, que no deben limitar su administración. En pacientes sedados se puede emplear la presentación en forma de jarabe y administrar por sonda nasogástrica.

En pacientes con intolerancia al oseltamivir por vía enteral o en los que exista sospecha

de resistencia del virus, el zanamivir, administrado por vía intravenosa en dosis de 600 mg/12 horas, puede ser una opción de tratamiento. Por el momento sólo puede utilizarse como uso compasivo o mediante ensayo clínico.

En pacientes con fracaso renal y enfermedad grave se debe ajustar la dosis en función del aclaramiento de creatinina y la necesidad de depuración extrarrenal. En caso de fracaso renal agudo, se considerará iniciar la depuración extrarrenal de forma temprana y, entonces, no se debe reducir la dosis (**tabla 5**).

La duración del tratamiento es otro punto a considerar. La evidencia sugiere que el aclaramiento del virus se correlaciona con la resolución del cuadro. La gravedad general, las comorbilidades y la edad son factores relacionados con un mayor tiempo de eliminación.

Una medida recomendable sería tomar muestras respiratorias (secreciones bronquiales o frotis nasofaríngeo) a los 7 días en pacientes ventilados mecánicamente o inmunodeprimidos para determinación de PCR en tiempo real del virus. Si las muestras resultan negativas se parará el tratamiento. Si la RT-PCR de seguimiento es positiva se mantendrá el tratamiento 14 días y se detendrá, pero siempre individualizando la situación del paciente.

Si tras suspender el tratamiento aparece deterioro clínico, se considerará realizar una nueva toma de muestras y una nueva tanda de tratamiento antiviral (asociado a tratamiento antibiótico para neumonía relacionada con ventilación mecánica), mientras se descartan

otras posibles causas del deterioro clínico. Se han descrito varios casos de empeoramiento tras la retirada del tratamiento antiviral.

En pacientes embarazadas no se puede asegurar la seguridad del fármaco sobre el feto (clase C), por lo que debe considerarse la extracción del feto (previa maduración pulmonar con corticoides). Aun así, dado que el embarazo es un factor de riesgo de presentación grave y complicada, se debe administrar el tratamiento, dado que los beneficios superan a los riesgos potenciales. Se administrará la dosis estándar (75 mg/12 horas).

Manejo de la insuficiencia respiratoria

Al tratarse la mayoría de pacientes jóvenes con gran reserva funcional cardiorrespiratoria, pueden no tener utilidad los signos clásicos de gravedad y criterios de intubación orotraqueal. Además, hay que tener presente que son pacientes que pueden desarrollar en pocas horas un SDRA grave con hipoxemia refractaria, requiriendo estrategias de rescate ventilatorio.

Se recomienda administrar oxigenoterapia de forma precoz para mantener saturaciones por encima del 90%. La optimización de la oxigenoterapia mediante el empleo de la oxigenoterapia de altos flujos de gas con cánulas nasales, la cual permite administrar flujos de hasta 50 lpm de aire calentado a temperatura corporal y humidificado (Optiflow®), podría tener un papel importante en estos pacientes [23, 24], ya que puede llegar a evitar, en algunos casos, la intubación orotraqueal y la ventilación mecánica.

Si la saturación no mejora, no debe demorarse la intubación orotraqueal y la conexión a ventilación mecánica, realizándose estrategias de ventilación protectora del pulmón. De cada 10 pacientes ingresados en UCI, 6 o 7 requirieron ventilación mecánica invasiva (VMI) por hipoxemia grave [4-6].

La función que desempeña la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) ha sido motivo de controversia: entre el 25,6 y el 33,4% de los pacientes ingresados en UCI recibieron esta modalidad de ventilación, observándose una elevada tasa de fracaso ($> 75\%$). Actualmente, la SEMICYUC continúa sin recomendar la VMNI a los pacientes que requieren soporte respiratorio con alta sospecha de infección por influenza A (H1N1) 2009 debido al riesgo de generación de aerosoles, que aumentan el riesgo de transmisión al personal sanitario –así como a sus pobres resultados clínicos en este tipo de pacientes-. A pesar de ello, los datos del registro del GTEI (Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la SEMICYUC) muestran que la VMNI se utilizó en el 40% de pacientes, evitando la intubación al menos en un 15% [25] de los pacientes ingresados en UCI. Si se decide utilizar VMNI se deberá evaluar el riesgo-beneficio, considerando especialmente: reservar esta modalidad ventilatoria para pacientes sin criterios de SDRA; realizar VMNI preferentemente en habitaciones con presión negativa; utilizar preferentemente respiradores de doble circuito; utilizar accesorios para vía aérea con mayor seguridad; cumplir estrictamente con todas las medidas de protección del personal (aislamiento por aire); nunca realizar VMNI en urgencias o en habitaciones compartidas [26].

Hay que recordar que los procedimientos que generan aerosoles, como la ventilación mecánica o las broncoscopias para obtener el lavado broncoalveolar (BAL), deberían llevarse a cabo en habitaciones bien ventiladas, preferentemente de presión negativa y manteniendo una estricta protección personal completa (máscaras FFP2-3) del personal que asiste al paciente. El ambú y la vía espiratoria del ventilador deben estar protegidos con un filtro de alta eficiencia.

Manejo del síndrome de distrés respiratorio agudo

Existen varios estudios que relacionan el desarrollo de SDRA con el retraso en el inicio del tratamiento antiviral [11].

El tratamiento del SDRA debe basarse en la optimización de las medidas de soporte, como, por ejemplo, la aplicación de estrategias de ventilación protectora (con volúmenes corrientes bajos, 6-8 ml/kg de peso ideal, y PEEP elevada). Los pacientes con hipoxemia refractaria pueden beneficiarse de medidas como forzar el balance negativo, decúbito prono u otros modos ventilatorios, como pueden ser la VAFO o incluso la ECMO.

La ECMO ha sido descrita como una terapia de soporte efectiva en el subgrupo de enfermos más graves. La indicación para la implementación de la técnica en un centro con experiencia es la insuficiencia respiratoria progresiva (PaO_2 por debajo de 80 con FiO_2 de 1,0) o shock (hipotensión con 2 fármacos vasoactivos) a pesar del tratamiento adecuado. Los resultados son mejores cuando la ECMO se aplica dentro de los 6 primeros

días de la intubación y se realiza en un centro de excelencia.

Una revisión de los datos del registro de H1N1 de la Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) muestra una supervivencia del 72% cuando la terapia se inicia en los primeros 6 días de intubación, y una supervivencia del 31% cuando se instaura a partir del día 7. La infección por influenza A (H1N1) suele progresar rápidamente en los casos graves, por lo que el traslado precoz a centros especializados con soporte extracorpóreo se ha de hacer durante el primer o segundo día de ingreso en UCI.

La terapia con oxigenación extracorpórea, además de asegurar un correcto intercambio gaseoso, posibilita el ajuste de los parámetros del ventilador (VT, $P_{plateau}$, FiO_2) para minimizar el daño asociado a la ventilación mecánica (VILI). La oxigenación extracorpórea con canulación venovenosa (VV), con soporte exclusivamente respiratorio, ha sido la más empleada en los enfermos infectados por influenza A (H1N1), reservando la venoarterial (VA) para los casos con compromiso hemodinámico grave. Es importante la elección de la canulación adecuada, siendo el soporte VV el menos invasivo: se puede realizar con sólo una canulación de vena yugular con catéter de doble luz (31 Fr normalmente) y los riesgos inherentes asociados a la técnica son menos peligrosos (fundamentalmente problemas embólicos). Asimismo, la llegada de sangre con más contenido de oxígeno a la circulación pulmonar aumenta la apertura de capilares pulmonares, optimizando la función del ventrículo derecho; se observa así cierta estabilización hemodinámica al iniciar este tipo de soporte. De ahí la tendencia actual a

intentar siempre la terapia VV en este tipo de enfermos.

Otro inconveniente importante de la técnica es el requerimiento de anticoagulación que, a pesar de la optimización del material en los últimos años, actualmente es imprescindible. Hay que tener esto en cuenta en los enfermos con coagulopatía asociada o hemorragia alveolar. Es evidente el impulso que la pandemia por influenza A (H1N1) ha supuesto en la mayor implementación de la técnica, dadas las características de los enfermos (jóvenes, muy hipoxémicos, con afectación marcada de la mecánica ventilatoria, con patología reversible) como lo demuestran las numerosas publicaciones con supervivencias al alta hospitalaria, que oscilan entre el 44 y el 86% (como se muestra en la **tabla 6**). Sin embargo, la experiencia del centro en el manejo del SDRA y de esta compleja terapia es un elemento clave en la optimización de la aplicación de la técnica, característica particular de sólo algunos centros de excelencia.

Tabla 5. Dosis de oseltamivir en el fallo renal

| Aclaramiento de creatinina | Dosis |
|-------------------------------|--|
| > 30 ml/min | 75 mg/12 horas |
| 10-30 ml/min | 75 mg/24 horas |
| < 10 ml/min (hemodiálisis) | 75 mg, dosis de carga 30 mg después de cada sesión de diálisis |
| Reemplazo renal continuo | 75 mg/12 horas |

No se deben administrar corticoides para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria por neumonía viral primaria. Su utilización de forma precoz en la infección por influenza A (H1N1) 2009 no mejora la evolución y se ha asociado a un mayor riesgo de sobreinfecciones, de miopatía y a un aumento en la ventilación mecánica [27].

Comparación de la primera epidemia de gripe estacional

Después de la pandemia por gripe A en 2009, en el otoño de 2010 volvió a presentarse una nueva ola de gripe, produciendo de nuevo elevada ocupación de las UCI de España con pacientes con insuficiencia respiratoria grave y SDRA.

En un estudio prospectivo, observacional y multicéntrico realizado en 148 UCI españolas entre el periodo epidémico 2010-1011, se incluyeron 300 pacientes con infección confirmada. La presentación clínica más habitual siguió siendo la neumonía viral con hipoxemia severa, y el 18% de los pacientes presentaban coinfección. Mostraban una mayor gravedad, una mayor frecuencia de comorbilidades y una mayor mortalidad con respecto a la pandemia de 2009 [30]. Los principales errores cometidos según este estudio prospectivo multicéntrico fueron tres:

1. Todos los pacientes habían recibido tratamiento antivírico de forma empírica, pero sólo el 17,3% recibieron el tratamiento antiviral de forma precoz.

2. Solamente el 7,3% de los pacientes estaban vacunados.
3. Uso inapropiado de esteroides en pacientes con neumonía vírica, a pesar de haberse demostrado su peor evolución [28].

Entre sus limitaciones destaca que no se incluían niños, no se analizaba la presencia de otros virus respiratorios y no quedaba clara la distribución por centros ni se comparaba con los episodios reportados en los mismos centros en el año 2009 [23].

Los estudios pospandemia realizados en el Hospital Universitari Vall d'Hebron durante el periodo de epidemia 2010-2011 confirman que la forma de presentación de gripe en las UCI más frecuente sigue siendo la neumonía viral. A diferencia del año 2009, se presentó más tarde (el pico apareció a finales de diciembre en lugar de octubre) y coexistió con casos de influenza B, así como con frecuentes coinfecciones bacterianas (neumococo en adultos 39,1%) y otros virus (virus respiratorio sincitial en niños, 42%). También se observaron casos

Tabla 6. Publicaciones principales sobre terapia de oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) en infección por H1N1

| Referencia | Centro/país | Año | Número de casos | y supervivencia hospitalaria |
|--|---|------|-----------------|---|
| Davies A, et al. JAMA. 2009;302: 1888-95. | Australia y Nueva Zelanda | 2009 | 61 | 47% |
| Freed DH, et al. Can J Anaesth. 2010;57: 240-7. | Canadá | 2009 | 6 | 77% (a 28 días) |
| Roch A, et al. Intensive Care Med. 2010; 36:1899-905. | Marseille South Hospital (Francia) | 2009 | 9 | 44% |
| Holzgraefe B, et al. Minerva Anestesiol. 2010;76:1043-51. | Centro Karolinska Estocolmo (Suecia) | 2009 | 13 | 92% (a 3 meses de alta de unidad de ECMO) |
| Chan KKC, et al. Hong Kong Med J. 2010; 16:447-54. | Hong Kong (China) | 2009 | 7 | 86% |
| Patroniti N, et al. Intensive Care Med. 2011;37:1447-57. | Italia | 2009 | 49 | 71% |
| Cianchi G, et al. BMC Pulm Med. 2011;11:2. http://www.biomedcentral.com/1471-2466/11/2 | Careggi Teaching Hospital. Florencia (Italia) | 2009 | 7 | 85,7% |
| Noah MA, et al. JAMA. 2011;306: 1659-68. | Reino Unido | 2009 | 69 | 76% |
| Doi: 10.1001/jama.2011.1471. | | | | |

de presentación en forma de broncoespasmo o bronquiolitis con radiología normal. Comparando los 2 años, los porcentajes de SDRA fueron similares pero los pacientes eran más graves. A pesar del aumento de gravedad en la presentación, la mortalidad no se incrementó significativamente y la estancia media en UCI se redujo 5 días [9]. Esta mejora en los resultados puede ser debida a la experiencia acumulada en el centro, a la desaparición de la prescripción de corticoides para la neumonía, a la utilización de forma precoz y prolongada de antivíricos, a la optimización de la ventilación, a la incorporación de la oxigenoterapia de alto flujo (Optiflow®) en el manejo inicial y al uso de la VAFO en los casos más graves [23].

Puntos principales para mejorar la evolución

1. Determinar de forma sistemática la presencia de virus gripales y otros virus respiratorios en pacientes que ingresan en UCI con insuficiencia respiratoria.
2. Utilizar de forma precoz antivíricos que disminuyen la carga viral y mejoran el pronóstico.
3. Sustituir la oxigenoterapia convencional por dispositivos capaces de administrar alto flujo de oxígeno humidificado y con calentamiento óptimo (Optiflow®).
4. Aumentar la tasa de vacunación en grupos de riesgo.

Conclusiones

- La mayoría de ingresos en UCI se deben a neumonía viral primaria en pacientes jóve-

nes, aunque también se presentan cuadros de broncoespasmo grave con radiología normal, y bronquiolitis, principalmente en menores de 2 años. Esto ha representado un índice de ocupación elevado de las UCI en otoño 2009 e invierno 2010-2011, durante las 6 semanas de niveles epidémicos de gripe.

- Los casos de SDRA se deben mayoritariamente a gripe A. En niños, la coinfección por VRS es frecuente. Parecen estar relacionados con la existencia de una carga viral elevada y facilitados por una respuesta inmunitaria aberrante, lo que da lugar a un extenso daño pulmonar.
- Los pacientes con infección por gripe A deberían recibir tratamiento antiviral con oseltamivir de forma precoz. El inicio precoz se asocia a una reducción en la gravedad de la insuficiencia respiratoria y en la mortalidad. Si se presenta neumonía, debe prolongarse durante, al menos, 2 semanas, ya que persiste la elevada replicación viral. Los corticoides empeoran el pronóstico.
- La negatividad de la RT-PCR no excluye la infección, y debe repetirse en caso de sospecha, ya que el virus tiene tropismo por las vías respiratorias bajas y hay al menos un 15% de falsos negativos en el frotis nasofaríngeo. Las muestras de tracto respiratorio inferior presentan una mayor rentabilidad diagnóstica en el caso de la gripe A.
- La ECMO ha demostrado su efectividad en centros especializados con alta experiencia. Se ha utilizado VMNI en un 40% de los pacientes en España, evitando la intubación en 1 de cada 6 ingresos en UCI. En ausencia de hipercapnia, el empleo de cánulas nasales de alto flujo con humidificación activa (Optiflow®) proporciona con-

fort a pacientes con saturaciones < 92% a pesar de recibir más de 9 l/min de oxígeno. Su utilización precoz permite evitar la intubación y sería de ayuda en caso de que los recursos se vieran desbordados.

Bibliografía

1. World Health Organization. Pandemic (H1N1) 2009. <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/>
2. Pérez Padilla R, De la Rosa Zamboni D, Ponce de León S, Hernández M, Quiñones Falconi F, Bautista E, et al; the INER Working Group on influenza. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Eng J Med.* 2009;361:680-9.
3. Domínguez Cherit G, Lapinsky SE, Macías AE, Pinto R, Espinosa Pérez L, De la Torre A, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico. *JAMA.* 2009;302:1880-7.
4. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshal J, Lacroix J, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A /H1N1/ infection in Canada. *JAMA.* 2009;302:1872-9.
5. The ANZIC Influenza Investigators. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med.* 2009;361:1925-34.
6. Rello J, Rodríguez A, Ibáñez P, Socías L, Cebrián J, Marqués A, et al; the H1N1 SEMICYUC Working Group. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit Care.* 2009;13:R148.
7. Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med.* 2009;360:2605-15.
8. Bautista E, Chotpitayasanondh T, Gao Z, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med.* 2010;362:1708-19.
9. Poulakou G, Souto J, Balcells J, Pérez M, Laborda C, Roca O, et al. First influenza season after the 2009 pandemic influenza: characteristics of intensive care unit admissions in adults and children in Vall d'Hebron Hospital. *Clin Microbiol Infect.* 2011, Jun 27. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03617.
10. Louie JK, Acosta M, Winter K, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection in California. *JAMA.* 2009;302:1896-902.
11. Zarychanski R, Stuart TL, Kumar A, et al. Correlates of severe disease in patients with 2009 pandemic influenza (H1N1) virus infection. *CMAJ.* 2010;182:257-64.
12. Bautista E, Chotpitayasanondh T, Gao Z, Harper SA, Shaw M, Uyeki TM, et al.; Writing Committee of the WHO Consultation on clinical aspects of pandemic (H1N1) 2009 influenza. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med.* 2010;362(18):1708-19.
13. Chan MC, Chan RW, Yu WC, et al. Tropism and innate host responses of the pandemic H1N1 influenza virus in *ex vivo* and *in vitro* cultures of human conjunctiva and respiratory tract. *Am J Pathol.* 2010;176:1828.
14. De Serres G, Rouleau I, Hamelin ME, Quach C, Skowronski D, Flamand L, et al. Contagious period for pandemic (H1N1) 2009. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(5):783-8.
15. To KK, Hung IF, Li IW, et al. Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection. *Clin Infect Dis.* 2010;50:850-9.
16. Ramsey C, Kumar A. H1N1: viral pneumonia as a cause of acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care.* 2011;17(1):64-71.
17. Rodríguez A, Lisboa T, Rello J; Grupo Español de Trabajo de Gripe A Grave/SEMICYUC. Gripe A (H1N1)v pandémica en UCI: ¿qué hemos aprendido? *Arch Bronconeumol.* 2010;46 Supl 2:24-31.
18. Nin N, Solo L, Hurtado J, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with 2009 influenza A(H1N1) virus infection with respiratory failure requiring mechanical ventilation. *J Crit Care.* 2011;26(2):186-92.
19. Riscili BP, Anderson TB, Prescott HC, Exline MC, Sopirala MM, Phillips GS, et al. An assessment of H1N1 influenza-associated acute respiratory distress syndrome severity after adjustment for treatment characteristics. *PLoS One.* 2011;6(3):e18166.

20. The InFACT global H1N1 Collaboration. InFACT: a global critical care research response to H1N1. *Lancet*. 2010;375.
21. Rodríguez A, Sirvent JM, Socias L, Martínez Cueillar S, Rello J; the H1N1 SEMICYUC working Group. Real-time reverse-transcription PCR in the diagnosis of influenza A (H1N1)v in intensive care unit adult patients. *Crit Care*. 2009;13:428.
22. Lee N, Chan PK, Hui DS, Rainer TH, Wong E, Choi KW, et al. Loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis*. 2009;200:492-500.
23. Rello J, Balcells J. El retorno de la gripe: liderazgo, trabajo en equipo y anticipación. *Med Intensiva*. 2011;35(8):460-2.
24. Roca O, Riera J, Torres, Mascláns JR. High flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Respir Care*. 2010;55:408-13.
25. Pereira JM, Moreno RP, Matos R, Rhodes A, Martín-Loeches I, Cecconi M, Lisboa T, Rello J; on behalf of the ESICM H1N1 Registry Steering Committee and the ESICM H1N1 Registry Contributors. Severity assessment tools in ICU patients with 2009 Influenza A (H1N1) pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Nov 26.
26. Gómez Grande ML. Noninvasive ventilation in pneumonia due to N1H1 virus. *Med Intensiva*. 2011;35(8):457-9.
27. Martín Loeches I, Lisboa T, Rhodes A, Moreno RP, Silva E, Sprung C, et al. Use of early corticosteroid therapy on ICU admission in patients affected by severe pandemic (H1N1)v influenza A infection. *Intensive Care Med*. 2011;37:277-83.
28. Rodríguez AH, Martín Loeches I, Bonastre J, Olaechea P, Álvarez Lerma F, Zaragoza R, et al. First influenza season after the 2009 pandemic influenza. Report of the 300 first cases in Spain. *Med Intensiva*. 2011;35:208-16.

ANEXO. INTEGRANTES DEL EQUIPO CRIPS

J. Rello, R. Anglès, J. Balcells, E. Gallart, R.M. Gracia, C. Laborda, J.R. Masclans, M. Palomar, M. Pérez, T. Pont, I. Porta, M.A. Riera, J. Sacanell, B. Borgatta, M. Fernández, S. Gattarello, E. Papiol, A. Parra, P. Pérez, J. Riera, L. Ruano, A. Sánchez, A. Senna, J. Souto.

2

Efecto inflamatorio del oxígeno

Rafael Fernández

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Sant Joan de Déu. Fundació Althaia. Manresa (Barcelona)

Resumen

El oxígeno es un componente añadido al aire en proporciones controladas durante la ventilación mecánica (VM). Inicialmente sólo se empleaba para evitar la hipoxemia, pero actualmente se usa rutinariamente en todo paciente ventilado, principalmente como medida de seguridad ante incidentes críticos. No obstante, se sabe del efecto deletéreo, principalmente inflamatorio, del oxígeno sobre el parénquima pulmonar, especialmente a concentraciones elevadas ($> 50\%$). Recientemente se ha planteado la posibilidad que el oxígeno a dosis bajas también pueda tener un efecto inflamatorio de baja intensidad. Nuestro equipo ha estudiado este efecto sin ser capaz de encontrar una acción significativa del oxígeno al 40% sobre los marcadores inflamatorios en pacientes críticos. Concluimos que sigue siendo prudente sopesar el posible efecto beneficioso de evitar los episodios de hipoxemia frente a los posibles efectos indeseables del oxígeno.

Introducción

Desde su descubrimiento, hace más de 200 años, el oxígeno se ha incorporado al armamento terapéutico médico de forma generalizada. Inicialmente se añadía en las situaciones en las que claramente se preveía una falta de este gas vital, como en los casos de ahogamiento. Su empleo, no obstante, consiguió diseminarse con la fabricación masiva del oxígeno, en la segunda guerra mundial, al descubrir que el oxígeno era la única forma de permitir a los pilotos de combate aumentar la altitud de vuelo.

En la actualidad podemos decir que la imagen más habitual de cualquier paciente hospitalizado se asocia a alguien recibiendo oxígeno suplementario, sea a través de sondas nasales o de mascarillas de concentración de oxígeno regulable.

En los pacientes sometidos a VM, la rutina asistencial suele incluir la administración de

oxígeno a dosis moderadas del 30 al 40%, dando por hecho que a estas concentraciones no es un gas tóxico, ni siquiera con exposiciones prolongadas.

Por el contrario, está claramente descrita la toxicidad del oxígeno puro o en concentraciones elevadas (70-80%), principalmente por inflamación.

La toxicidad por hiperoxia afecta no sólo al pulmón, sino también a órganos distantes, como la retina en los recién nacidos. No obstante, parece que, en el día a día de las unidades de cuidados intensivos (UCI), los pacientes reciben más oxígeno del estrictamente imprescindible. Como muestra, en el estudio de decúbito prono para el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) realizado por Mancebo et al. [1], la presión arterial de oxígeno (PaO_2) promedio de los pacientes durante la fase aguda fue de 120 mmHg, a pesar de un protocolo estricto de tratamiento. Probablemente, el hecho de que la toxicidad por oxígeno sea indistinguible clínicamente del SDRA hace muy poco aparente para los médicos su desarrollo en pacientes que ya sufren SDRA.

Fisiopatología de la lesión por oxígeno

La exposición a la hiperoxia de forma prolongada en animales ha demostrado cambios histopatológicos similares a los que se ven en el SDRA y en la lesión inducida por el ventilador, incluyendo edema por permeabilidad elevada, formación de membranas hialinas, lesiones vasculares pulmonares y, finalmente,

fibrosis pulmonar. Se ha demostrado que estas lesiones están mediadas por un exceso en la producción de radicales libres de oxígeno. Algunos de estos compuestos, como el ozono, el peróxido de hidrógeno y los radicales hidroxilo son muy tóxicos, produciendo estrés oxidativo. El cuerpo humano posee mecanismos de protección contra estas especies tóxicas; por ejemplo, las enzimas superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa actúan como antioxidantes enzimáticos, al igual que la bilirrubina (un producto derivado del metabolismo de la hemoglobina), la vitamina C, la vitamina E, etc., que actúan como antioxidantes no enzimáticos o barreductores de radicales libres [2].

No obstante, modelos animales que sobreexpresan la producción de un nuevo antioxidante (la peroxiredoxina 6) o la superóxido dismutasa muestran muy poca reducción de la lesión tóxica por oxígeno, planteando que tal vez esta vía sea poco eficaz en la prevención.

El proceso de muerte celular es prominente en la lesión inducida por oxígeno, tanto por apoptosis como por necrosis. La apoptosis se produce tras la activación directa de las mitocondrias o por medio de receptores específicos, y ambos inducen la activación de diferentes caspasas. De la misma manera, se ha descrito cómo distintas especies animales con sobreexpresión de diferentes componentes de las vías que contrabalancean la apoptosis también demuestran cierto grado de protección frente a la lesión inducida por oxígeno. Una descripción más detallada de estos procesos está fuera del alcance de este resumen.

Un aspecto diferente de la lesión inducida por oxígeno radica en la activación de citocinas,

incluyendo las interleucinas 1 y 6 (IL-1, IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el factor estimulador de colonias de granulocitos/macrófagos (GM-CSF) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). La mayoría de estas citocinas de estrés en realidad protegen de la toxicidad por oxígeno, ya sea por atenuación de las vías que activan la muerte celular como por aumento de la actividad antioxidante; pero, para complicarlo más, también atraen a polimorfonucleares con actividad lítica. En la literatura médica se encuentran multitud de modelos animales deficitarios de alguna de estas vías o con sobreexpresión de otras y de cómo ello modifica la lesión oxidativa.

Un aspecto complementario es el papel de las diferentes concentraciones de oxígeno asociadas a la VM. Cabe destacar que la mayoría de los estudios en hiperoxia han empleado oxígeno puro o mínimamente menor (fracción inspiratoria de oxígeno, FiO₂, 0,90-0,80), lo que conlleva efectos mucho más exagerados que las dosis habitualmente utilizadas en clínica. Bailey et al. [3] encontraron que los ratones sometidos a FiO₂ > 0,90 durante 48 horas eran mucho más susceptibles a la lesión inducida por el ventilador que los ventilados con aire ambiente (FiO₂ 0,21); este exceso de lesión se asoció a alteraciones severas del surfactante pulmonar y a niveles mayores de TNF- α en el fluido del lavado alveolar. Otros investigadores también han encontrado mayor susceptibilidad a la lesión por VM si, además, eran ventilados con concentraciones elevadas de oxígeno por medio de la vía del MIP-2 (el equivalente murino de la IL-8 humana), y cómo el bloqueo farmacológico de la MIP-2 reducía el grado de lesión inducida por el ventilador. Otros investigadores encontraron inicialmente disfunción de la

barrera alveolocapilar que, posteriormente, incluso evolucionaba hasta la lesión histológica completa, con una FiO₂ de 0,50.

Un último factor del efecto deletéreo del oxígeno radica en la alteración de la respuesta inmunitaria innata. Como ejemplo, Tateda et al. [4], en un modelo animal de infección pulmonar por *Legionella*, encontraron que la lesión pulmonar era mucho mayor si los animales habían recibido oxígeno previamente. Pero no sólo esto, sino que la mortalidad a los 7 días se disparaba del 20 al 80%.

Possibles ventajas de usar oxígeno en críticos

En el ámbito de la VM, el uso de oxígeno adicional es un hábito prácticamente universal. Seguramente dicha conducta se originó en los inicios de la VM, tanto en quirófano como en la UCI, al observar que con cierta frecuencia los pacientes presentaban bradicardia extrema y paro cardíaco y, si se practicaba una gasometría, se obtenía hipoxemia severa. Tras añadir oxígeno de forma rutinaria, esos problemas se redujeron claramente. Mientras que tal conducta tenía toda la lógica del mundo en aquella época, la disponibilidad actual de pulsioxímetros permite anticipar la aparición de hipoxemia, sin correr los posibles riesgos del oxígeno.

Otro motivo que justificaría dosis de oxígeno por encima de las normales sería la intención de hacer llegar oxígeno a células y tejidos en hipoxia relativa, ya sea por reducción del aporte sanguíneo (shock, estenosis vasculares, etc.), por hiperconsumo metabólico

(sepsis, trauma craneal, etc.) o por reducción del transporte de oxígeno (anemia severa, metahemoglobinemia, etc.). Si revisamos la fisiología, podemos ver como en el caso de la circulación cerebral (uno de los territorios más dependientes del aporte continuo de oxígeno), si bien la PaO₂ en la carótida sube de 100 a 500 mmHg al pasar de aire ambiente a oxígeno puro, la PvO₂ yugular, que expresa mejor el contenido cerebral de oxígeno, sólo sube de 37 a 40 mmHg, es decir, un mínimo efecto celular a pesar de un gran aporte de oxígeno.

No obstante, existen multitud de modelos animales que muestran cómo la hiperoxia puede aumentar marcadores sugestivos de un mayor aprovechamiento metabólico celular. Como ejemplo, revisaremos el estudio de Barth et al. [5], que analizaron un modelo porcino de peritonitis fecal caracterizado por un estado hiperdinámico. Los animales fueron distribuidos de modo aleatorio a ser ventilados con aire ambiente o con oxígeno puro. Uno de los resultados positivos fue que el porcentaje del gasto cardiaco que se enviaba hacia el hígado fue del 30% si recibían oxígeno y del 20% si recibían aire. Nuevamente, queda por confirmar cuál sería el beneficio para la evolución de los pacientes si este efecto sucediera en pacientes críticos.

Con un efecto mucho más aplicable a nuestros pacientes, existe la controversia sobre si la adición de oxígeno puede reducir las complicaciones postoperatorias, principalmente las infecciones. Un estudio con gran repercusión fue el de Belda et al. [6], publicado en JAMA, que empleó oxígeno al 80% en la fase perioperatoria comparado con un estándar del 30%; encontraron una reducción importantísima de la infección quirúrgica, del

25 al 15%, sin objetivar efectos secundarios de relevancia clínica. No obstante, en el año 2009, el grupo de Meyhoff et al. [7] encontró, en una muestra mucho mayor, exactamente, la misma incidencia de infección postquirúrgica tanto en el grupo con el 30% como en el del 80%. Quedan por definir hasta qué punto otros factores de confusión, como la sedación, la pericia quirúrgica, la nutrición o la profilaxis antibiótica, hayan podido evolucionar entre esos dos períodos. En el área de pacientes críticos no hay ninguna prueba sólida que haga recomendable la administración de dosis mayores de oxígeno para intentar reducir la incidencia de infecciones adquiridas.

Posibles inconvenientes de usar oxígeno en críticos

Es posible que tanto la hipoxemia como la hiperoxia, incluso moderadas, puedan empeorar el pronóstico de los pacientes. En un estudio retrospectivo, De Jonghe et al. [8] estudiaron los valores de PaO₂ de las primeras 24 horas en una unidad de cuidados intensivos (UCI) de 36.307 pacientes en 50 UCI holandesas. Encontraron un patrón en forma de U entre la PaO₂ y la mortalidad, tras ajustar por edad, tipo de ingreso, escala de Glasgow y puntuación de gravedad SAPS II. La mejor supervivencia se obtuvo en los pacientes con PaO₂ entre 70 y 80 mmHg, llegando a ser un 10% mayor si la PaO₂ era superior a 125 mmHg. No obstante, se puede especular que, si no fue por azar, tal vez los médicos buscaron una mayor PaO₂ en pacientes con hipoperfusión o con órganos en riesgo de hipoxia, como neurocríticos, sépticos, coronarios o síndromes compartimentales.

Otro inconveniente de aplicar más oxígeno del imprescindible para compensar la hipoxemia radica en la mala clasificación de pacientes, como ocurre cuando calculamos la fracción $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. En una excelente revisión, Aboab et al. [9] describieron cómo podemos catalogar de insuficiencia respiratoria aguda (IRA) el mismo nivel de insuficiencia respiratoria de *shunt* 20% si lo ventilamos con FiO_2 de 0,35 (PaO_2 75 mmHg) o de SDRA si lo ventilamos con FiO_2 de 0,60 (PaO_2 105 mmHg). Si de tal clasificación se derivasen tratamientos con mayores efectos secundarios (presión positiva al final de la inspiración –PEEP– elevada, parálisis, etc.), se verían claros los inconvenientes de dicho exceso de oxígeno.

Hay múltiples ejemplos sobre un efecto paradojico del empleo suplementario de oxígeno. Como muestra, Rønning et al. [10] estudiaron a pacientes con accidente vascular cerebral (ACV) y observaron que añadir oxígeno suplementario no mejoraba ni la supervivencia ni el resultado funcional. Lo más sorprendente fue descubrir que, en los pacientes con AVC de menor gravedad, los resultados eran peores con oxígeno que sin él. Podríamos elucubrar que el tratamiento con oxígeno puede retrasar la aparición de hipoxemia en casos de broncoplejía y retención de secreciones, que en realidad retrasaran la práctica de fisioterapia, tos asistida u otras maniobras que sí podrían evitar problemas mayores, como atelectasias, fatiga respiratoria y paro respiratorio.

Hay situaciones en las que, en contra de lo que parecería de sentido común, la adición de oxígeno suplementario no sólo no mejora los resultados, sino que incluso parece empeorarlos, como en modelos animales de re-

sucitación tras shock hemorrágico [11] o en la reanimación de neonatos inmediatamente tras el nacimiento.

¿Es realmente inflamatorio el oxígeno a dosis moderadas?

Al analizar la toxicidad por oxígeno en situaciones clínicas, parece claramente aceptado que el oxígeno puro produce inflamación y fibrosis pulmonar tras exposición prolongada. Más difícil es encontrar datos cuando los pacientes reciben oxígeno en dosis entre el 50 y el 70%. Para intentar estudiar este tema, la ARDS Network llevó a cabo un estudio [12], en el que distribuyó aleatoriamente a pacientes con SDRA a recibir niveles moderados de PEEP o niveles más elevados, buscando poder reducir la FiO_2 . En promedio, la FiO_2 fue del 0,52 en los primeros y de 0,40 en los que recibían PEEP elevada, pero esto no se tradujo en ninguna reducción ni de la mortalidad ni de ningún marcador que pudiera sugerir reducción de la lesión inducida por oxígeno, como la compliance pulmonar, la lesión de órganos a distancia o la duración de la VM.

A finales de la década de 1990, con la posibilidad de analizar el contenido de marcadores en el aire exhalado por los pacientes, apareció una nueva línea de investigación. Para ello, se condensa la humedad contenida en el aire exhalado, haciéndolo pasar por un circuito refrigerado. Se ha sugerido este «condensado del aire exhalado» como un marcador no invasivo de lo que ocurre en el interior de los pulmones. No obstante, hay que tener en

cuenta que sólo podremos esperar obtener un tipo de compuestos que sean volátiles para ir vehiculizados en el agua en suspensión que presenta el aire exhalado.

En el año 2004, un equipo de investigación londinense publicó una serie de artículos con la descripción de las concentraciones de diferentes marcadores inflamatorios en el aire exhalado. El más llamativo, el de Carpagnano et al. [13], estudió a voluntarios sanos y pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) estable y los analizó respirando aire ambiente tras añadirles oxígeno tan sólo al 28% durante un corto periodo de tiempo. Aunque los pacientes con EPOC mostraban marcadores inflamatorios basales superiores a los voluntarios sanos, el resultado global fue que ambos grupos duplicaban los niveles de marcadores tras ser expuestos a dosis tan bajas de oxígeno.

Ello nos llevó a plantearnos que, si este efecto ocurría con dosis tan bajas de oxígeno, cuál sería el efecto del oxígeno que rutinariamente aplicamos a la mayoría de pacientes que precisan VM por enfermedades no hipoxémicas. Para ello estudiamos a los mismos pacientes [14] mientras eran ventilados con FiO₂ de 0,40 y, posteriormente, al aplicar FiO₂ de 0,21, y medimos marcadores inflamatorios en el aire exhalado y en plasma. Nuestros resultados no llegaron a demostrar un efecto homogéneo atribuible a las diferentes dosis de oxígeno, aunque hay que destacar que el modelo probablemente fue poco estable para poder extraer conclusiones definitivas.

Como resumen, concluiríamos que sigue siendo prudente sopesar el posible efecto beneficioso de evitar los episodios de hipoxe-

mia frente a los posibles efectos indeseables del oxígeno.

Bibliografía

1. Mancebo J, Fernández R, Blanch L, et al. A multi-center trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1233-9.
2. Altemeier WA, Sinclair SE. Hyperoxia in the intensive care unit: why more is not always better. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13:73-8.
3. Bailey TC, Martin EL, Zhao L, Veldhuizen RA. High oxygen concentrations predispose mouse lungs to the deleterious effects of high stretch ventilation. *J Appl Physiol.* 2003;94:975-82.
4. Tateda K, Deng JC, Moore TA, et al. Hyperoxia mediates acute lung injury and increased lethality in murine Legionella pneumonia: the role of apoptosis. *J Immunol.* 2003;170:4209-16.
5. Barth E, Bassi G, Maybauer DM, et al. Effects of ventilation with 100% oxygen during early hyperdynamic porcine fecal peritonitis. *Crit Care Med.* 2008;36:495-503.
6. Belda FJ, Aguilera L, García de la Asunción J, et al. Supplemental perioperative oxygen and the risk of surgical wound infection: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294:2035-42.
7. Meyhoff CS, Wetterslev J, Jorgensen LN, et al. Effect of high perioperative oxygen fraction on surgical site infection and pulmonary complications after abdominal surgery: the PROXI randomized clinical trial. *JAMA.* 2009;302:1543-50.
8. De Jonge E, Peelen L, Keijzers PJ, et al. Association between administered oxygen, arterial partial oxygen pressure and mortality in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care.* 2008;12(6):R156.
9. Aboab J, Louis B, Jonson B, Brochard L. Relation between PaO₂/FIO₂ ratio and FIO₂: a mathematical description. *Intensive Care Med.* 2006;32:1494-7.
10. Rønning OM, Gulvog B. Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. *Stroke.* 1999;30:2033-7

11. Douzinas EE, Livaditi O, Xiarchos AG, et al. The effect of hypoxicemic resuscitation of hemorrhagic shock on hemodynamic stabilization and inflammatory response: a pilot study in a rat experimental model. *J Trauma*. 2006;61:918-23.
12. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. Higher *versus* lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351:327-36.
13. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Foschino-Barbaro MP, et al. Supplementary oxygen in healthy subjects and those with COPD increases oxidative stress and airway inflammation. *Thorax*. 2004;59:1016-9.
14. Fernández R, Gili G, Villagra A, et al. Assessment of the inflammatory effect of the low-dose oxygen routinely administered in mechanically ventilated patients without respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2011;134:S84.

3

Epidemiología y pronóstico del SDRA

Candelaria de Haro, Antonio Artigas

Área de Críticos. CIBER Enfermedades Respiratorias. Hospital de Sabadell.
Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell (Barcelona). Institut Universitari Parc Taulí.
Universitat Autònoma de Barcelona

Introducción

La lesión pulmonar aguda (LPA) y su forma más severa, el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), son problemas comunes en los pacientes admitidos en las unidades de cuidados intensivos (UCI). El SDRA se caracteriza por una hipoxemia que aparece de forma aguda e infiltrados pulmonares bilaterales compatibles con edema pulmonar, pero sin evidencia de fallo cardiaco izquierdo. El SDRA supone un coste sanitario elevado y la mortalidad global permanece alta (35-40%) [1].

Una identificación precoz de los pacientes con riesgo de desarrollar SDRA puede proporcionar una oportunidad a estrategias preventivas. Siguiendo el paradigma de la «*early-goal directed therapy*» en la sepsis, una identificación y tratamiento precoz de los pacientes con SDRA puede mejorar los resultados.

Definición y diagnóstico

En 1994, la American-European Consensus Conference (AECC) unificó las definiciones de LPA y SDRA [2]. Recomendó que la LPA/SDRA se definiera como un síndrome inflamatorio y con aumento de la permeabilidad que está asociado a una serie de hallazgos clínicos, radiológicos y fisiológicos que no pueden ser explicados, aunque pueden coexistir, por hipertensión de la aurícula izquierda o hipertensión capilar pulmonar. La diferencia en su severidad se basa en la oxigenación. Como criterios diagnósticos propusieron un inicio agudo, con una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$ en LPA y $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$ en SDRA, presencia de infiltrados pulmonares bilaterales en la radiografía de tórax y una presión de oclusión de la arteria pulmonar (PoAP) $< 18 \text{ mmHg}$. Esteban et al., en el año 2004 [3], en un estudio retrospectivo con 382 pacientes, compararon los criterios clínicos de la definición con los hallazgos en

la autopsia. En el global de pacientes, la sensibilidad de la definición clínica fue del 75% y la especificidad del 84%; en los pacientes con factores de riesgo, la sensibilidad fue del 76% y la especificidad del 75%, concluyendo que esta definición presenta únicamente una precisión moderada.

Esta definición muestra algunas limitaciones con referencia al inicio, sin especificar qué periodo de tiempo se considera agudo, no tiene en cuenta el efecto que puede tener la presión positiva al final de la espiración (PEEP) en el criterio de la oxigenación ni tampoco la variabilidad interobservador en el criterio de infiltrados pulmonares bilaterales. Asimismo, al considerar como criterio una PoAP < 18 mmHg, no tiene en cuenta a los pacientes en los que puede coexistir SDRA y aumento de la PoAP; tampoco hace referencia a ningún factor de riesgo.

Posteriormente se realizaron varias actualizaciones en la definición de la AECC, y en la tercera conferencia de consenso del año 2000 se incluyeron 7 días como inicio agudo, el criterio de una PEEP \geq 5 cmH₂O en la variable de la hipoxemia, la utilización de la ecocardiografía para poder descartar la presencia de fallo cardiaco izquierdo y la valoración de los infiltrados en la radiografía de tórax, descartando la presencia de condensaciones o nódulos pulmonares.

Hay autores que consideran necesario incluir alteraciones funcionales y patológicas para poder realizar un diagnóstico más preciso del SDRA, siendo esencial tanto para estudios epidemiológicos como para la estandarización de criterios para estudios clínicos. Se ha propuesto emplear el término de LPA para descri-

bir un deterioro agudo de la función pulmonar con anomalías características en la arquitectura pulmonar, y el SDRA como una forma específica de LPA que patológicamente se caracteriza por daño alveolar difuso y disfunción de la barrera y del intercambio gaseoso del pulmón, con edema alveolar e hipoxemia [4]. Para un diagnóstico definitivo de SDRA son necesarios criterios específicos, como infiltrados difusos, edema alveolar, incremento de la permeabilidad vascular pulmonar y daño difuso alveolar, aunque muchos de ellos son poco prácticos, ya que la obtención de tejido pulmonar en cada caso con sospecha de SDRA es inaccesible. La medida de la permeabilidad vascular pulmonar se correlaciona con la gravedad del daño patológico, por lo que unos posibles criterios para la definición serían la presencia de infiltrados alveolares en la radiología, el aumento de la permeabilidad vascular pulmonar y un contexto clínico adecuado. Monnet et al. [5] publicaron un trabajo (2007) en el que observaron la permeabilidad pulmonar e identificaron a pacientes con SDRA mediante el empleo de un índice obtenido por termodilución transpulmonar (agua pulmonar extravascular/volumen sanguíneo pulmonar: índice de permeabilidad vascular pulmonar [PVPI]), y mediante el cálculo de la ratio entre el índice de agua extravascular pulmonar y el índice del volumen global telediastólico. Un PVPI \geq 3 y una ratio entre el índice de agua extravascular pulmonar y el índice del volumen global telediastólico $\geq 1,8 \times 10^{-2}$ permite el diagnóstico de SDRA con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 100%.

Recientemente, como resultado de una nueva reunión de expertos en Berlín, se propuso una nueva definición para el SDRA –todas las modificaciones se basan en el principio de

que las definiciones sindrómicas deben cumplir los criterios de viabilidad, fiabilidad y validez-. En cuanto a las variables de viabilidad, incluyen el tiempo de inicio, la hipoxemia, el origen del edema, las alteraciones radiológicas y otras alteraciones fisiológicas. Con esta base, el SDRA se caracteriza por un inicio agudo en la primera semana tras la presencia de un factor de riesgo o nuevos síntomas respiratorios, insuficiencia respiratoria que no se explica de forma completa por fallo cardíaco o sobrecarga de fluidos y opacidades bilaterales en la radiografía de tórax. La variable de la hipoxemia estratifica al SDRA en tres categorías de gravedad diferentes, con una forma leve que incluye a los pacientes con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ desde 201 hasta 300 mmHg con $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, una forma moderada de SDRA en la que la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ va de 101 hasta 200 mmHg con $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ y una forma severa con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ con $\text{PEEP} \geq 10 \text{ cmH}_2\text{O}$ e infiltrados pulmonares que ocupan tres o más cuadrantes en la radiografía de tórax, añadiendo en este grupo el criterio de una complianza pulmonar $< 40 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$ y un volumen minuto $> 10 \text{ l/min}$ para normoventilar. Para eliminar la variabilidad interobservador y dar fiabilidad a su definición proponen un entrenamiento en la interpretación de las radiografías de tórax. Sin embargo, en esta definición siguen sin resolverse interrogantes como el papel de la permeabilidad pulmonar en el diagnóstico, el edema pulmonar y la inflamación pulmonar, que son parte fundamental de la definición.

Por todo ello, se propone un algoritmo para el diagnóstico del SDRA donde se incluye el criterio del agua vascular extrapulmonar, la inflamación pulmonar (número de polimorfonucleares en el lavado broncoalveolar) o la presencia de biomarcadores en el condensa-

do de aire exhalado, y el índice de permeabilidad vascular (**fig. 1**).

Incidencia

Como consecuencia de los interrogantes en la definición y criterios diagnósticos del SDRA, hay varios factores que hacen que los estudios epidemiológicos sean complicados. Principalmente se encuentra el problema de la fiabilidad del diagnóstico y la codificación de estos pacientes para poder llevar a cabo un estudio epidemiológico, que lo convierten en algo costoso y difícil, al ser necesario un control de calidad y una validación prospectiva de las cohortes.

Estudios realizados en Estados Unidos comunican una incidencia del SDRA de 58,7 casos por 100.000 habitantes y año [6]. Recientemente se ha publicado el estudio ALIEN, de Villar et al. [7] que muestra una incidencia en España de 7,2 casos por 100.000 habitantes/año. Estas cifras son más parecidas a las de otros trabajos europeos, como el realizado en Finlandia, que informa de 5 casos/100.000 habitantes/año [8] o en Suecia, Dinamarca e Islandia, que obtienen cifras de 13,5 casos/100.000 habitantes/año [9]. Todos estos estudios utilizan la definición de la AECC.

Las diferencias demográficas, culturales, económicas y del sistema sanitario entre Europa y Estados Unidos podrían tener un papel importante en la enorme diferencia entre el estudio ALIEN (y otros estudios europeos) y los datos presentados en EE.UU. El número de camas de UCI, los criterios de ingreso, el personal de trabajo y la gravedad que se requiere para el ingreso en UCI influyen también en el

número de pacientes que ingresan en ellas y en el diagnóstico de SDRA [10].

Un factor a tener en cuenta es que, en el estudio ALIEN, todos los pacientes incluidos estaban bajo ventilación mecánica protectora (volumen corriente inferior a 8 ml/kg de peso ideal y presión meseta inferior a 30 cmH₂O), mientras que en otros estudios estos datos no se comunican o presentan unos volúmenes corrientes superiores a 8 ml/kg de peso.

Mortalidad

Los datos comunicados sobre mortalidad en el SDRA varían ampliamente. Un estudio de

Krafft et al. publicado en 1996 [11] concluye que la mortalidad permaneció constante desde 1967 hasta 1994. En los últimos años, muchos autores sugieren que la mortalidad en el SDRA ha disminuido como consecuencia de implementación de estrategias ventilatorias protectivas.

En 2008, Zambon y Vincent [12] realizaron un análisis sistemático de la literatura médica acerca de LPA/SDRA intentando documentar las tendencias en la mortalidad entre 1994 y 2006. Seleccionaron todos los estudios que incluían a los pacientes basándose en la definición de la AECC, obteniendo un total de 72 estudios con 11.426 pacientes. Concluyeron que la mortalidad había disminuido en la última década, presentando una mortalidad

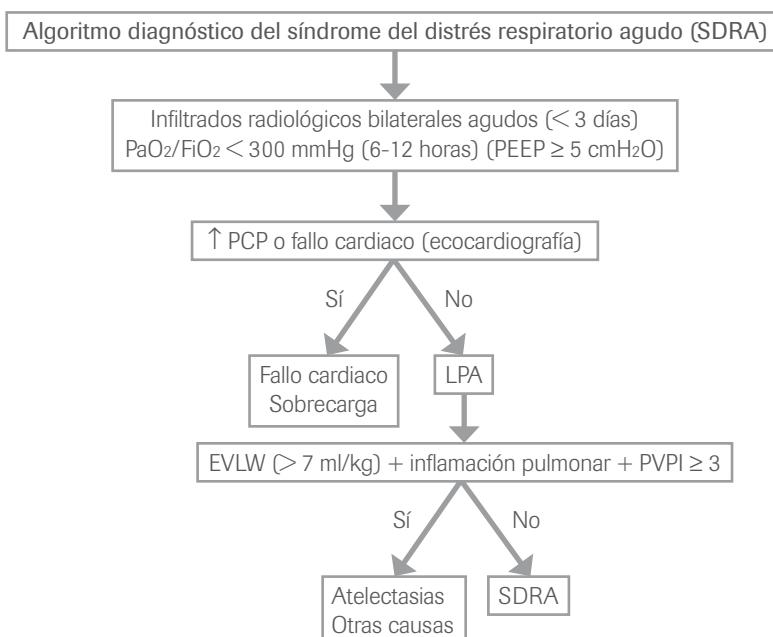


Figura 1. Algoritmo diagnóstico del SDRA. PEEP: presión positiva al final de la inspiración. PCP: presión capilar pulmonar. LPA: lesión pulmonar aguda. EVLW: agua extravascular pulmonar. PVPI: índice de permeabilidad vascular pulmonar.

global del 43%, una mortalidad hospitalaria del 48,7% e intra-UCI del 44,3%.

Sin embargo, otro metaanálisis de Phua et al. [13] mostró resultados contradictorios. Realizaron una búsqueda en bases médicas de estudios publicados entre 1984 y 2006 y examinaron la tendencia antes y después de 1994; incluyeron 89 estudios con un total de 18.900 pacientes. Determinaron la mortalidad al alta de la UCI, con una mortalidad global del 44,3%. Esta mortalidad disminuyó con el tiempo en los estudios observacionales realizados antes de 1994, pero no después de esta fecha ni en ningún estudio aleatorio. La mortalidad entre 1994 y 2006 en los estudios observacionales fue del 44%, y en los estudios randomizados del 36,2%.

Estos dos estudios no son comparables en cuanto a criterios de inclusión. Además, el último, al comunicar la mortalidad al alta de UCI, puede verse influido por criterios de alta o traslado de cada unidad.

Por lo tanto, los datos en mortalidad en el SDRA son conflictivos, aunque observaciones longitudinales en instituciones individuales y la experiencia de la NHLBI ARDS Clinical Trials Network informan de un descenso importante en las dos últimas décadas. Hay que tener en cuenta que la mortalidad suele ser mayor en estudios observacionales, ya que no excluyen a pacientes con más comorbilidades [14].

Estudios de la Network permiten comparar la mortalidad en pacientes con gravedad similar y mismo origen. En estos estudios, la mortalidad ha disminuido desde el 40% en estudios de mediados de la década de 1990

hasta aproximadamente un 25% en los más recientes (fig. 2).

Este descenso en la mortalidad se ha atribuido también en gran parte a la disminución de complicaciones en el SDRA o en el mejor manejo de éstas, como es el caso de la sepsis y su tratamiento estándar según las propuestas de la Surviving Sepsis Campaign [15, 16].

Pronóstico

Recientemente se han identificado varios indicadores de mal pronóstico en el SDRA. Los principales factores que se relacionan con la mortalidad son la edad, la gravedad (SAPS II) y la presencia de shock y fracaso multiorgánico —la mortalidad se relaciona directamente con el número de órganos en fracaso y se incrementa hasta el 83% con el de 3 o más órganos—.

Una vez iniciado el tratamiento, los factores pronósticos se relacionan con la respon-

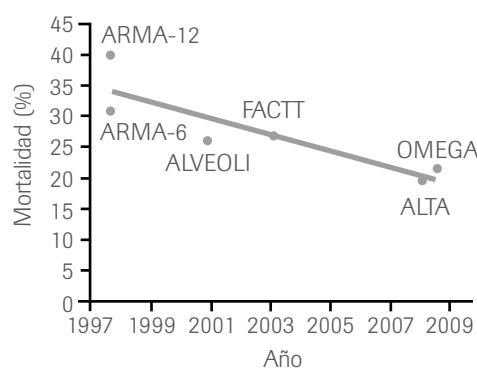


Figura 2. Mortalidad a los 60 días comunicada por la NHLBI ARDS Clinical Trials Network studies.

ta del paciente al tratamiento. La oxigenación ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) es un factor predictivo a las 24-48 horas después del inicio. Squara et al. [17] ya demostraron el 1998 una relación de la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ al ingreso con la mortalidad a los 60 días. Un incremento progresivo del CO_2 arterial (a pesar de un incremento en el volumen ventilatorio), un incremento del espacio muerto, un incremento del *end-tidal* arterial de CO_2 y unas resistencias vasculares pulmonares altas de forma persistente, también se asocian a un mal pronóstico [18].

Los cambios en los niveles de biomarcadores plasmáticos también son indicativos de una mala respuesta al tratamiento con una estrategia ventilatoria protectora. En 2005, Ware [19], en colaboración con la NIH ARDS Network, midió una serie de marcadores a día 0 y día 3, tras una distribución aleatoria a un volumen corriente 6 ml/kg frente a 12 ml/kg de peso ideal. También observó que varios biomarcadores eran claramente modulados por una estrategia ventilatoria protectora, encontrando que las citocinas IL-6, IL-8 y IL-10 se reducían en plasma a día 3 en el grupo de 6 ml/kg [19]. Más recientemente, en un trabajo del mismo grupo, combinan estos biomarcadores medidos al diagnóstico del SDRA con datos clínicos (APACHE III al ingreso), observando una mejora en la precisión de la predicción del pronóstico [20].

Un estudio anterior de Fowler et al. [21] comunicaba 4 variables que se asocian de forma significativa con la mortalidad del SDRA: la presencia de < 10% de bandas en sangre periférica inicial, acidosis persistente, una concentración de bicarbonato < 20 mg/dl y una concentración de urea > 65 mg/dl (úni-

camente los tres primeros se asocian de forma independiente con la mortalidad).

El desarrollo de segundos diagnósticos y la presencia de complicaciones tienen un impacto importante en la mortalidad y son una de las principales causas de muerte en estos pacientes [22]. La prevención y el tratamiento de estas complicaciones durante el SDRA es posiblemente una de las causas del descenso en la mortalidad.

Factores de riesgo y prevención

Una identificación precoz de los pacientes con riesgo de desarrollar SDRA puede ofrecer oportunidades a las estrategias preventivas.

Estudios previos apoyan la teoría de un modelo de desarrollo del SDRA basado en «dos impactos», donde la exposición a unos determinados factores de riesgo modifica el desarrollo de la expresión del SDRA en un huésped susceptible con factores predisponentes [23].

Los estudios sobre factores de riesgo para el SDRA son limitados, pero, si se revisa la literatura médica, hay muchos posibles factores potenciales. La mayoría de los estudios utilizan la definición de la AECC e identifican a los pacientes que han sido admitidos en las UCI. A pesar de esto, la asociación entre factor de riesgo y SDRA o entre factor de riesgo y mortalidad no está bien definida. Datos epidemiológicos sugieren que el SDRA raramente está presente al inicio de la admisión en el hospital,

pero se desarrolla en un periodo de horas a días. La probabilidad de desarrollar un SDRA no depende únicamente de factores de riesgo específicos, sino también de la presencia de modificadores específicos del riesgo [24].

Hudson et al. [25] evaluaron la presencia de una o más entre 8 condiciones clínicas (sepsis, aspiración, sobredosis de fármacos, aogo, contusión pulmonar, múltiples transfusiones, fracturas múltiples, traumatismo craneal), determinadas en estudios previos, para el desarrollo de SDRA, obteniendo una sensibilidad del 79% y una especificidad del 26%. Gong et al. [26] demostraron que una etiología pulmonar de la lesión, un fracaso hematológico, transfusión de 8 o más concentrados de hematíes, una frecuencia respiratoria > 33 resp/min, un hematocrito $> 37,5\%$, un pH ar-

terial $< 7,33$, una albúmina \leq a 2,3 g/dl y el traslado desde otro hospital, incrementan el riesgo de SDRA. En otro estudio, realizado en pacientes en planta de hospitalización convencional, Ferguson et al. [27] demostraron que los factores de riesgo de origen pulmonar tienen una ratio de progresión al SDRA mayor que factores de riesgo no pulmonares, aunque la presencia de shock es el factor predictor más potente. Trillo Álvarez et al. han desarrollado (2011) un índice predictivo para SDRA, llamado Lung Injury Prediction Score (LIPS), que identifica a pacientes con riesgo de desarrollo de SDRA antes de su ingreso en la UCI [28] (fig. 3). También Gajic et al. [29], en un estudio multicéntrico prospectivo observacional, han determinado que la aparición de SDRA varía en función de factores predisponentes y que el modelo LIPS

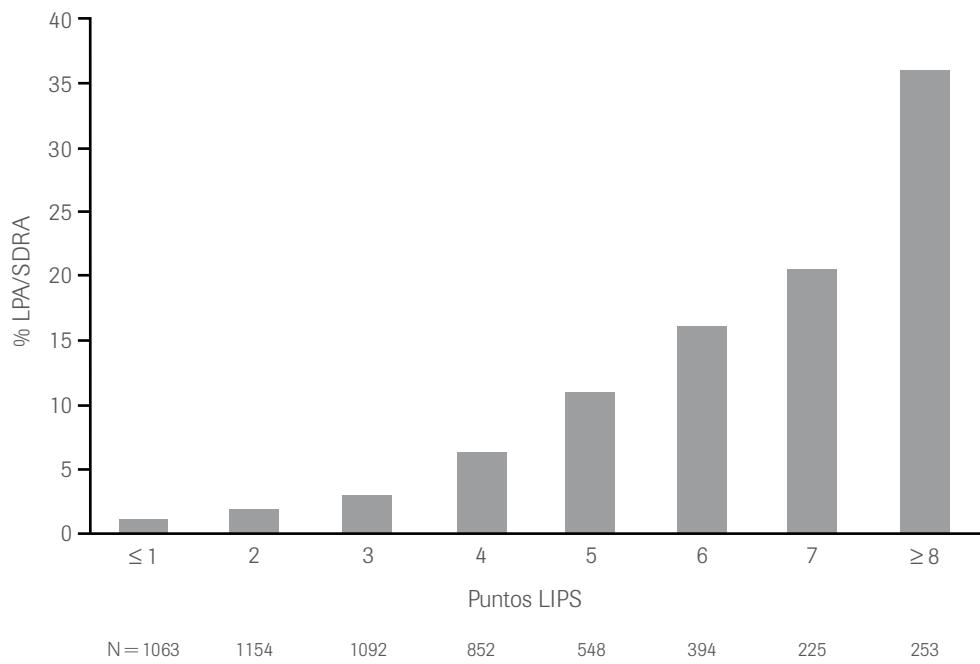


Figura 3. Frecuencia de desarrollo de SDRA según el valor del índice de predicción LIPS.

discrimina de forma eficiente entre los pacientes con bajo riesgo de desarrollar SDRA manteniendo a la vez una sensibilidad adecuada como herramienta de cribado (valor predictivo negativo del 0,97 y AUC de 0,80). Los investigadores modelan el desarrollo de SDRA según factores de riesgo publicados previamente y que se encuentran presentes en el momento de la admisión en el hospital. Dividen los factores de riesgo en condiciones predisponentes (sepsis, shock, neumonía, aspiración, traumatismo y cirugía de alto riesgo) y factores de riesgo modificadores (obesidad, abuso de alcohol, diabetes, hipoalbuminemia, acidosis, taquipnea y oxígeno suplementario).

Conclusiones

Desde 1967, los criterios diagnósticos empleados para definir el SDRA han evolucionado, pero la definición de SDRA se basa aún en las alteraciones fisiológicas básicas clásicas y las radiológicas. Estos criterios están sujetos a interpretaciones variables que llevan a una discrepancia en la epidemiología del SDRA entre los diferentes centros. Es necesario establecer unos criterios diagnósticos que permitan garantizar la fiabilidad y compatibilidad de los datos epidemiológicos de forma global. La identificación de biomarcadores en el diagnóstico representaría un avance importante en este campo.

La detección de factores de riesgo para su desarrollo plantea la posibilidad de implementar nuevas estrategias preventivas en el SDRA y evitar la progresión de la enfermedad.

En las últimas décadas se ha constatado un descenso en la mortalidad del SDRA, lo que

obligará a incrementar el número de pacientes y los centros en la realización de estudios prospectivos randomizados en el futuro para evaluar la eficacia de nuevas estrategias terapéuticas.

Con el soporte parcial del Instituto Carlos III FIS 08/0646 y Fundació Parc Taulí CIR 2010/065

Bibliografía

1. Rubenfeld GD, Herridge MS. Epidemiology and outcomes of acute lung injury. *Chest*. 2007;131:554-62.
2. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. Report of the American-European Consensus Conference on acute respiratory distress syndrome: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Consensus Committee. *J Crit Care*. 1994;9:72-81.
3. Esteban A, Fernández Segoviano P, Frutos Vivar F, et al. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med*. 2004;141:440-5.
4. Kollef MH, Schuster DP. The acute respiratory distress syndrome. *NEJM*. 1995;332:27-37.
5. Monnet X, Anguel N, Osman D, et al. Assessing pulmonary permeability by transpulmonary thermodilution allows differentiation of hydrostatic pulmonary edema from ALI/ARDS. *Intensive Care Med*. 2007;33:448-53.
6. Rubenfeld GD, Caldwell ES, Peabody E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *NEJM*. 2005;353:1685-93.
7. Villar J, Blanco J, Añón JM, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med*. 2011;37:1932-41.
8. Valta P, Uusaro A, Nunes S, et al. Acute respiratory distress syndrome: frequency, clinical course, and costs of care. *Crit Care Med*. 1999;27:2367-74.

9. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1849-61.
10. Wunsch H, Angus DC, Harrison DA, et al. Variation in critical care services across North America and Western Europe. *Crit Care Med.* 2008;36:2787-93,e1-9.
11. Kraft P, Fridrich P, Pernerstorfer T, et al. The acute respiratory distress syndrome: definitions, severity and clinical outcome. An analysis of 101 clinical investigations. *Intensive Care Med.* 1996;22:519-29.
12. Zambon M, Vincent JL. Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time. *Chest.* 2008;133:1120-7.
13. Phua J, Badia JR, Adhikari NK, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time? A systematic review. *Am J Resp Crit Care Med.* 2009;179:220-7.
14. Spragg RG, Bernard GR, Checkley W, et al. Beyond mortality: future clinical research in acute lung injury. *Am J Resp Crit Care Med.* 2010;181:1121-7.
15. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA.* 2008;299:2294-303.
16. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36:296-327.
17. Squara P, Dhainaut JF, Artigas A, et al. Hemodynamic profile in severe ARDS: results of the European Collaborative ARDS Study. *Intensive Care Med.* 1998;24:1018-28.
18. Nuckton TJ, Alonso JA, Kallet RH, et al. Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *NEJM.* 2002;346:1281-6.
19. Ware LB. Prognostic determinants of acute respiratory distress syndrome in adults: impact on clinical trial design. *Crit Care Med.* 2005;33:S217-22.
20. Calfee CS, Ware LB, Glidden DV, et al. Use of risk reclassification with multiple biomarkers improves mortality prediction in acute lung injury. *Crit Care Med.* 2011;39(4):711-7.
21. Fowler AA, Hamman RF, Good JT, et al. Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. *Ann Intern Med.* 1983;98:593-7.
22. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, et al. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest.* 2005;128:525-32.
23. Matthay MA, Zimmerman GA, Esmon C, et al. Future research directions in acute lung injury: summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group. *Am J Resp Crit Care Med.* 2003;167:1027-35.
24. Ferguson ND, Frutos Vivar F, Esteban A, et al. Acute respiratory distress syndrome: under recognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. *Crit Care Med.* 2005;33:2228-34.
25. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, et al. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Resp Crit Care Med.* 1995;151:293-301.
26. Gong MN, Thompson BT, Williams P, et al. Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syndrome: potential role of red cell transfusion. *Crit Care Med.* 2005;33:1191-8.
27. Ferguson ND, Frutos Vivar F, Esteban A, et al. Clinical risk conditions for acute lung injury in the intensive care unit and hospital ward: a prospective observational study. *Crit Care.* 2007;11:R96.
28. Trillo Álvarez C, Cartin Ceba R, Kor DJ, et al. Acute lung injury prediction score: derivation and validation in a population-based sample. *Eur Respir J.* 2011;37:604-9.
29. Gajic O, Dabbagh O, Park PK, et al. Early identification of patients at risk of acute lung injury: evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study. *Am J Resp Crit Care Med.* 2011;183:462-70.

4

Predisposición genética a la lesión pulmonar aguda

Marialbert Acosta¹, Carlos Flores^{1,3}, Jesús Villar^{2,3}

¹ Unidad de Investigación. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

² Multidisciplinary Organ Dysfunction Evaluation Research Network. Unidad de Investigación. Hospital Universitario Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria

³ CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Instituto de la Salud Carlos III. Madrid

Resumen

A pesar de la existencia de un gran arsenal de instrumentos terapéuticos y de su efectividad, una gran proporción de pacientes críticamente enfermos con características clínicas similares desarrollan lesión pulmonar aguda (LPA). Las evidencias actuales sugieren que, en parte, la existencia de factores genéticos podría mediar en la predisposición al desarrollo de LPA y en la mala evolución clínica de estos pacientes. Este capítulo revisa los hallazgos más importantes de los estudios genéticos y genómicos de esta complicación realizados hasta el momento. Dadas las limitaciones de los estudios actuales, se proponen direcciones para los futuros estudios en esta disciplina utilizando tecnologías de alto rendimiento para investigaciones genómicas de mayor alcance. Como conclusión, a pesar del limitado número de estudios y del redu-

cido tamaño de su muestra, algunos genes y procesos moleculares se postulan como firmes candidatos implicados en la susceptibilidad a LPA. La utilización definitiva de estos conocimientos en la cabecera del paciente será una herramienta clave para el desarrollo de futuros tratamientos personalizados en el paciente crítico.

Antecedentes epidemiológicos

La LPA y su forma más grave, el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), se definen como procesos agudos de inflamación pulmonar difusa y se presentan acompañados de la formación de edema pulmonar no cardiogénico, como resultado de un aumento de la permeabilidad alveolocapilar (fig. 1). LPA

y SDRA se manifiestan clínicamente con hipoxemia (presión parcial de oxígeno arterial/fracción de oxígeno inspirado ≤ 300 mmHg en el caso de LPA, y ≤ 200 mmHg en SDRA), infiltrados inflamatorios pulmonares bilaterales y disminución de la distensibilidad pulmonar [1]. Sus causas clínicas más frecuentes son la neumonía y la sepsis [2], probablemente como consecuencia de una respuesta inflamatoria pulmonar o sistémica exagerada frente a los microorganismos patógenos [3]. En España, la incidencia de SDRA se ha estimado en 7,2 casos/año por cada 100.000 habitantes, ocasionando una mortalidad hospitalaria de más del 40% [4]. Esta incidencia es similar a la de otros países de Europa [5], pero bastante inferior a las estimaciones para Estados Unidos, donde el LPA se asocia aproximadamente con 74.500 muertes y 3,6 millones de días de ingreso hospitalario [6].

El conocimiento de la patogénesis de LPA y SDRA se ha enriquecido considerablemente en estos últimos años al relacionarse la inflamación como componente esencial de la

fisiopatología de estas manifestaciones clínicas. Resulta cada vez más evidente que la diversidad de las manifestaciones de los pacientes que desarrollan estas dolencias, la respuesta al tratamiento y las complicaciones y el fallecimiento están influidas por la presencia de un componente de predisposición genética [8-10]. Las primeras evidencias que indicaron la existencia de un factor genético en el riesgo a padecer infecciones y sus complicaciones provienen de estudios epidemiológicos que mostraron que niños adoptados compartían mayor riesgo de complicaciones por infecciones con sus padres biológicos que con sus padres adoptivos, resaltando además la importancia del componente genético frente al ambiental [11]. Las disparidades en las tasas de mortalidad de las diferentes poblaciones de Estados Unidos también podrían tener su origen en las diferencias genéticas entre las etnias que componen estas poblaciones [12]. Sin ir más lejos, modelos animales de LPA utilizando cepas de roedores endogámicos han señalado igualmente la importancia del factor genético

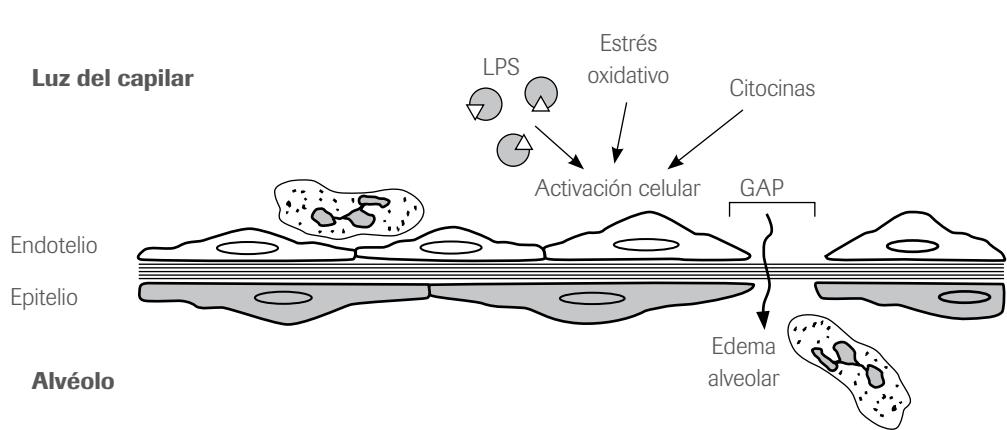


Figura 1. Disrupción de la barrera epitelial/endotelial en el pulmón y desarrollo del edema debido a procesos desencadenantes de inflamación. LPS: lipopolisacárido bacteriano.

en el desarrollo de esta condición, permitiendo además la identificación de algunas regiones del genoma de particular interés y apuntando a la vez hacia la naturaleza multigénica de la predisposición [13-15]. En los apartados siguientes mostraremos cómo se están utilizando las distintas aproximaciones de genómica funcional y epidemiología genética para elaborar una lista de genes y procesos moleculares implicados en la susceptibilidad a LPA.

Estudio de la expresión génica para la detección de genes involucrados en el desarrollo de LPA

En ausencia de metodologías que hayan permitido realizar estudios de epidemiología genética en LPA y SDRA libres de hipótesis, se han utilizado estudios de patrones de expresión génica en todo el genoma de forma simultánea y sistemática en modelos animales y aproximaciones en cultivos celulares (genómica funcional) [16]. Esto ha permitido extraer un gran número de genes candidatos con plausibilidad biológica en los que los polimorfismos podrían explicar el desarrollo de la enfermedad en algunos pacientes [17]. La genómica funcional ha brindado un enfoque integral en el conocimiento de los mecanismos moleculares de la enfermedad para la identificación de los cambios de expresión génica de las células de distintos tejidos u órganos, empleando metodologías experimentales en gran escala, combinadas con análisis estadísticos y computacionales [18]. Éstas, utilizando *chips* de ADN o *microarrays*,

permiten la caracterización y cuantificación de perfiles de expresión de miles de genes para detectar qué gen o conjunto de genes se encuentran diferencialmente expresados bajo determinadas condiciones y qué rutas moleculares pueden estar implicadas en las condiciones evaluadas.

Copland et al. [19] emplearon un modelo de VILI (del inglés *ventilator-induced lung injury*) para determinar los genes que cambiaban su expresión en respuesta a altos volúmenes inspiratorios en ratas de laboratorio. En su modelo, a pesar de la aplicación de ventilación mecánica lesiva por cortos períodos de tiempo, disminuyó la distensibilidad pulmonar, aumentó el edema alveolar intersticial y perivascular y se observaron infiltrados de células inflamatorias en los pulmones. Entre los genes que resultaron sobreexpresados se incluían *Nur77*, *Egr1*, *Btg2* y *c-Jun* [20, 21], sugiriendo que estaba teniendo lugar la activación de vías moleculares mediadas por la proteína cinasa C (Pkc), vías inflamatorias [22] y de apoptosis [23-25] y de un programa de producción de factor de crecimiento [26]. Entre los hallazgos más inesperados se observó la sobreexpresión de *Hsp70*, un mediador citoprotector [27], y de la *IL1b*, un conocido mediador en la LPA y la fibrosis pulmonar [7]. Curiosamente, los estudios realizados con modelos animales en los que la lesión pulmonar ha sido inducida por la aplicación de ventilación mecánica lesiva junto a la de lipopolisacárido bacteriano (LPS) intravenoso [28, 29], han demostrado un efecto sinérgico entre ambos inductores [30], sugiriendo que el VILI puede ser exacerbado o mantenido por la presencia de productos microbianos que activan la respuesta inflamatoria en el espacio alveolar. En consonancia

con estas observaciones, estudios de VILI en ratones [31, 32] han revelado un predominio de procesos relacionados con inmunidad e inflamación, con la expresión de genes como *Ccl3*, *Cxcl2*, *IL6*, *IL1b*, de respuesta al estrés como *Gadd45g*, factores de transcripción como *Irf7* y *Atf3*, así como la identificación de la activación de factores de transcripción que resultaron diferentes al aplicar ventilación mecánica lesiva o al aplicar LPS, sugiriendo nuevamente un efecto aditivo de ambos inductores para el daño pulmonar. Asimismo, los estudios de expresión génica debida a la distensión cíclica en cultivos de células alveolares en presencia de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) [33] sugieren que la presencia de ésta u otras citocinas proinflamatorias podría ser importante en la respuesta fisiopatológica del epitelio alveolar frente a estas distensiones, aportando un posible mecanismo que explique por qué la coadministración de LPS y de patrones de ventilación mecánica lesivos aumentan el grado de daño pulmonar por encima del daño provocado separadamente [31]. Uno de los estudios más exhaustivos y completos lo constituye el de Grigoryev et al. [34], en el que, cruzando los datos de expresión génica de varios modelos animales y celulares de VILI, fueron capaces de identificar 85 genes particularmente importantes en la patogénesis y de destacar 5 procesos biológicos (ontologías génicas) implicados en su desarrollo: inflamación, respuesta inmunitaria, quimiotaxis, proliferación celular y coagulación sanguínea (fig. 2). Por último, hay quien ha sugerido que estas observaciones podrían deberse a cambios en las poblaciones celulares dentro de los alvéolos durante la progresión de la lesión. Sin embargo, los estudios realizados empleando ventilación mecánica lesiva en un modelo de

pulmón aislado en una cámara con presión negativa [35], permitieron la identificación de cambios en la expresión génica del parénquima pulmonar de forma específica, revelando 27 genes diferencialmente regulados entre los que se encontró nuevamente *IL1b* e *IL6* y la activación de procesos de la respuesta inmunitaria, de factores de crecimiento, apoptosis, señales de transducción y actividad de citocinas.

Aún hoy se desconocen en profundidad los procesos moleculares por los que la ventilación mecánica *per se* puede iniciar el daño alveolar, intersticial y endotelial y es capaz de causar inflamación y daño pulmonar [36, 37].

Epidemiología genética del LPA

Hasta el momento, la hipótesis que ha guiado todos y cada uno de los estudios de susceptibilidad genética al LPA ha sido la de «variante común, enfermedad común». Bajo esta hipótesis, variantes genéticas frecuentes en la población serían responsables de explicar el riesgo de desarrollar las enfermedades comunes [38]. Estas variantes mostrarían efectos leves en la enfermedad, por lo que sería necesaria su acumulación para explicar el componente genético de las enfermedades [39, 40]. En estos estudios, denominados de asociación, se comparan las frecuencias de variantes genéticas comunes, normalmente cambios de un solo nucleótido (SNP, del inglés *single nucleotide polymorphisms*), entre pacientes (casos) e individuos sin la enfermedad (controles) sin relación de parentesco.

A pesar de que aún son pocos los estudios de asociación realizados con LPA o sus complicaciones, y de que han sido dirigidos a genes concretos (candidatos con plausibilidad biológica), han permitido comenzar a esclarecer los factores genéticos que afectan la susceptibilidad y la gravedad de la enfermedad.

Los daños celulares y moleculares en LPA implican daños a nivel endotelial y epitelial, inflamación mediada por citocinas, daños producidos por el estrés oxidativo y daños en las vías de coagulación sanguínea [41]. No es de extrañar con este trasfondo que muchos de los genes candidatos estudiados estén involucrados en estos procesos específí-

cos, como son los genes codificantes de las citocinas *TNF*, *IL6* y *IL10* (fig. 3) [42]. A pesar de ello, utilizando métodos para medir la expresión génica se han identificado nuevos genes candidatos que, posteriormente, se han relacionado con la enfermedad mediante estudios de asociación, como es el caso de *PBEF1* [17]. Otro gran conjunto de genes ligados al desarrollo de LPA lo constituyen los genes de receptores y moléculas de señalización del sistema inmunitario innato, como el *TLR4* [43-45], *MBL* [46-48], *TLR1* [49, 50] e *IRAK3* [42], inicialmente estudiados por la importancia de la sepsis como principal factor de riesgo de LPA [51]. Sin embargo, son pocos aún los genes estudiados que han sido asociados al LPA relacionados con el estrés

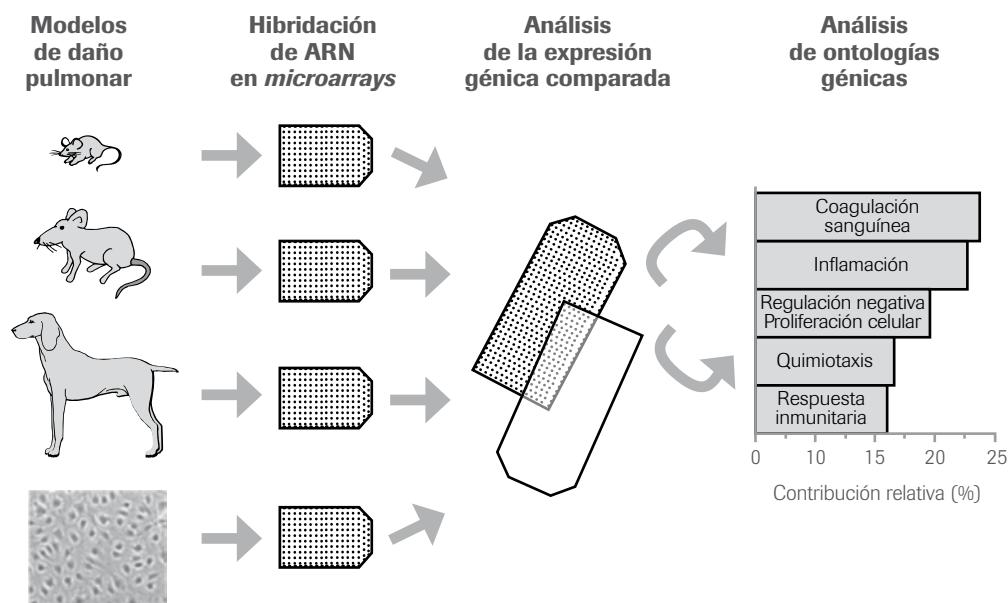


Figura 2. Representación esquemática de los estudios de expresión génica de varios modelos animales y celulares de VILI para la deducción de los procesos moleculares y obtención de genes candidatos involucrados en el desarrollo de LPA. VILI: *ventilator-induced lung injury*. LPA: lesión pulmonar aguda.

oxidativo, caso de *SOD3* [52], o en las vías de coagulación sanguínea, caso de *PLAU* [53]. Recientemente, en un estudio a gran escala de más de 2.000 genes candidatos en enfermedades cardiopulmonares, Meyer et al. [54] mostraron la importancia del gen codificante de la angiopoyetina 2 (*ANGPT2*), previamente asociado en otro estudio [52], sugiriendo la relevancia del daño epitelial en el desarrollo de LPA, tal y como otros autores habían apuntado al relacionar las variantes del gen *MYLK* con la susceptibilidad a la enfermedad [55].

A pesar de todas estas evidencias, no estamos aún en condiciones de afirmar que alguno de estos genes constituya un firme gen de susceptibilidad al LPA o de sus complicaciones, y no debemos obviar la necesidad de llevar a cabo muchos más estudios de asociación en genes candidatos, en más poblaciones y de forma independiente. La calidad de

los estudios de asociación en LPA se ha incrementado con el tiempo [42], pero se necesitan mejores diseños que incluyan procedimientos que permitan controlar la calidad de las técnicas de laboratorio para ser capaces de replicar los resultados en poblaciones independientes. La evidencia actual fomenta la elaboración de estos estudios, especialmente de los genes que han sido positivamente asociados en, al menos, dos. Concretamente, siguiendo consensos internacionales [56], será necesario:

- Realizar estudios de validación de hallazgos previos, pues la credibilidad de la implicación de un gen en la susceptibilidad aumenta cuando múltiples estudios detecten la asociación del mismo gen en estudios independientes.
- Aumentar los tamaños de las muestras, utilizando sujetos bien caracterizados clínicamente.



Figura 3. Genes que han mostrado asociación en, al menos, un estudio con susceptibilidad y/o gravedad de LPA o SDRA. Los detalles de los genes pueden encontrarse en la web <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>. LPA: lesión pulmonar aguda. SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.

- » Extender los estudios de asociación a poblaciones distintas a las de Europa, pues es muy probable que existan genes de susceptibilidad y/o alelos de riesgo con especificidad poblacional. Nótese que es de esperar que la interacción de los genes con el ambiente también contribuya a las diferencias en los efectos detectados en distintas poblaciones [57].
- » Entender las propiedades funcionales y patológicas de las variantes génicas asociadas a la susceptibilidad.
- » Determinar qué variante(s) del gen firmemente asociado es(son) causal(es), incluyendo el estudio de la contribución de variantes menos frecuentes.

Nuevos retos en la identificación de genes de susceptibilidad al LPA

Si se traslada a la LPA lo que se aprecia en otras enfermedades y caracteres complejos, es muy posible que la variación genética común en los genes asociados hasta este momento no sea capaz de explicar más que una pequeña proporción de los enfermos (< 5%) [58]. Una posibilidad es que el descubrimiento de más genes de susceptibilidad permita confirmar una mayor proporción del componente genético de la enfermedad. Por ello, distintos consorcios de investigadores han comenzado a aplicar los recientes avances tecnológicos para dirigir los estudios de asociación a todo el genoma (GWAS, del inglés *genome wide association study*) con el fin de descubrir nuevos genes de suscepti-

bilidad. Los GWAS retienen la eficacia de los estudios de asociación en genes candidatos para detectar alelos de riesgo con efectos leves en la enfermedad, pero tienen la ventaja de explorar todo el genoma sin la necesidad de disponer de una hipótesis sobre los procesos biológicos implicados. En la actualidad, los GWAS utilizan *microarrays* comerciales para la determinación simultánea de cientos de miles de SNP. Con ayuda de información pública del proyecto HapMap [59] y mediante inferencias estadísticas, la determinación de medio millón de SNP brindaría un poder excelente para inferir la variación en más del 80% de las variantes comunes en las poblaciones europeas. Los GWAS han permitido, y continuarán haciéndolo [60], la identificación de genes de susceptibilidad nunca anticipados en algunas enfermedades complejas, sugiriendo inmediatamente nuevas hipótesis para el desarrollo de la enfermedad [61, 62]. En la actualidad no existe ningún GWAS de LPA publicado, a pesar de que se están realizando esfuerzos multicéntricos [63, 64]; es de esperar que ofrezcan nuevas perspectivas de la patogénesis de LPA.

¿Ayudará la detección de nuevos genes de susceptibilidad a mejorar las predicciones de desarrollo de LPA? Nuevamente, si se traslada la evidencia obtenida para otras enfermedades, es posible anticipar que las predicciones de riesgo no tendrán todavía una utilidad en la práctica clínica, sin desmerecer que el conocimiento obtenido tendrá un gran valor en la patogénesis y el tratamiento del LPA. Se ha llegado a plantear la posibilidad de que la mejora en las predicciones de enfermedad podría residir en la utilización de genes que resultan asociados en los GWAS sólo a un nivel estadístico sugerente. Nótese que, por el

momento, y a pesar de su valor probable, las asociaciones sugerentes normalmente resultan desecharadas y/o tratadas como posibles artefactos del estudio. Quizás la integración de estos resultados con la información proveniente de otros experimentos permita deducir la existencia de nuevos procesos biológicos nunca antes relacionados con la enfermedad y mejorar las predicciones relacionadas con ella. Otra posible explicación a la dificultad de predecir el riesgo a la enfermedad mediante datos genéticos podría deberse a que los estudios de asociación no están revelando variantes causales, sino variantes correlacionadas con éstas y, por tanto, permitiendo sólo la inferencia de efectos inferiores a los reales. El Proyecto 1.000 Genomas [65] ha revelado la existencia de millones de variantes de baja frecuencia en la población (1-5%). En el supuesto de que estas variantes tuvieran efectos mayores, lo cual es biológicamente plausible, éstas podrían explicar el componente genético no conocido hasta el momento. En el futuro, la aplicación de técnicas de secuenciación masiva nos brindará un conocimiento aún más profundo en relación con las bases subyacentes de muchas enfermedades pulmonares complejas. Alternativamente, la causalidad podría deberse a otro tipo de variación más compleja, por ejemplo cambios en el número de copias de una región (CNV, del inglés *copy number variation*), poco relacionados con la variación de SNP [58], de los que aún no disponemos de ninguna evidencia de su implicación en la susceptibilidad y gravedad de LPA.

Las bases genéticas de las enfermedades pulmonares complejas siguen aún por esclarcerse, pero los avances tecnológicos y los enfoques bioinformáticos tienen el potencial

de modificar sustancialmente nuestros conocimientos a medio y largo plazo. La investigación en este campo se traducirá eventualmente en información clínica, con una utilidad potencialmente valiosa, identificando nuevas rutas implicadas, nuevas dianas terapéuticas y generando indicadores individuales de predisposición a padecer determinadas enfermedades, facilitando así una valoración personalizada y un mejor manejo del enfermo crítico [66].

Este capítulo está financiado parcialmente por el Instituto de Salud Carlos III. (PI10/0393).

Bibliografía

1. Bernard GR, et al. The American-European Consensus Conference on SDRA. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med. 1994;149:818-24.
2. Villar J, et al. An early PEEP/FIO₂ trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176:795-804.
3. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. Nature. 2002;420:885-91.
4. Villar J, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. Intensive Care Med. 2011;37:1932-41
5. Linko R, et al. Acute respiratory failure in intensive care units. FINNALI: a prospective cohort study. Intensive Care Med. 2009;35:1352-61.
6. Rubenfeld GD, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. N Engl J Med. 2005;353:1685-93.
7. Kolb M, et al. Transient expression of IL-1 beta induces acute lung injury and chronic repair leading to pulmonary fibrosis. J Clin Invest. 2001;107:1529-36.

8. Villar J, et al. Bench-to-bedside review: understanding genetic predisposition to sepsis. *Crit Care*. 2004;8:180-9.
9. Cobb JP, O'Keefe GE. Injury research in the genomic era. *Lancet*. 2004;363:2076-83.
10. Rahim NG, et al. Genetic determinants of phenotypic diversity in humans. *Genome Biol*. 2008;9:215.
11. Sorensen TI, et al. Genetic and environmental influences on premature death in adult adopted. *N Engl J Med*. 1988;318:727-32.
12. Moss M, Mannino DM. Race and gender differences in acute respiratory distress syndrome deaths in the United States: an analysis of multiple-cause mortality data (1979-1996). *Crit Care Med*. 2002;30:1679-85.
13. Prows DR, et al. Genetic analysis of ozone-induced acute lung injury in sensitive and resistant strains of mice. *Nat Genet*. 1997;17:471-4.
14. Nonas SA, et al. Use of conomic rats for genomic insights into ventilator-associated lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007;293:L292-302.
15. Prows DR, et al. Reciprocal congenic lines of mice capture the aliq1 effect on acute lung injury survival time. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2008;38:68-77.
16. Hieter P, Boguski M. Functional genomics: it's all how you read it. *Science*. 1997;278:601-2.
17. Ye SQ, et al. Pre-B-cell colony-enhancing factor as a potential novel biomarker in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:361-70.
18. Chung TP, et al. Functional genomics of critical illness and injury. *Crit Care Med*. 2002;30 Suppl 1:S51-7.
19. Copland IB, et al. Early changes in lung gene expression due to high tidal volume. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:1051-9.
20. Hazel TG, Nathans D, Lau LF. A gene inducible by serum growth factors encodes a member of the steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988;85:8444-8.
21. Herschman HR. Primary response genes induced by growth factors and tumour promoters. *Ann Rev Biochem*. 1991;60:281-319.
22. Arndt PG, et al. Inhibition of c-Jun N-terminal kinase limits lipopolysaccharide-induced pulmonary neutrophil influx. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:978-86.
23. Winoto A, Littman DR. Nuclear hormone receptors in T lymphocytes. *Cell*. 2002;109 Suppl:S57-66.
24. Tirone F. The gene PC3(TIS21/BTG2), prototype member of the PC3/BTG/TOB family: regulator in control of cell growth, differentiation, and DNA repair? *J Cell Physiol*. 2001;187:155-65.
25. Dunn C, et al. Molecular mechanism and biological functions of c-Jun N-terminal kinase signalling via the c-Jun transcription factor. *Cell Signal*. 2002;14:585-93.
26. Silverman ES, Collins T. Pathways of Egr-1-mediated gene transcription in vascular biology. *Am J Pathol*. 1999;154:665-70.
27. Beere HM, Green DR. Stress management -heat shock protein-70 and the regulation of apoptosis. *Trends Cell Biol*. 2001;11:6-10.
28. Altemeier WA, et al. Mechanical ventilation with moderate tidal volumes synergistically increases lung cytokine response to systemic endotoxin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004;287:L533-42.
29. Bregeon F, et al. Mechanical ventilation affects lung function and cytokine production in an experimental model of endotoxemia. *Anesthesiology*. 2005;102:331-9.
30. Martin TR, et al. Relationship between soluble CD14, lipopolysaccharide binding protein, and the alveolar inflammatory response in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:937-44.
31. Altemeier WA, et al. Modulation of lipopolysaccharide-induced gene transcription and promotion of lung injury by mechanical ventilation. *J Immunol*. 2005;175:3369-76.
32. Gharib SA, et al. Computational identification of key biological modules and transcription factors in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:653-8.
33. Dos Santos CC, et al. DNA microarray analysis of gene expression in alveolar epithelial cells in response to TNF-alpha, LPS, and cyclic stretch. *Physiol Genomics*. 2004;19:331-42.

34. Grigoryev DN, et al. Science review: searching for gene candidates in acute lung injury. *Crit Care*. 2004;8:440-7.
35. Dolinay T, et al. Gene expression profiling of target genes in ventilator-induced lung injury. *Physiol Genomics*. 2006;26:68-75.
36. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside. *Intensive Care Med*. 2006;32:24-33.
37. Frank JA, Matthay MA. Science review: mechanisms of ventilator-induced injury. *Crit Care*. 2003;7: 233-41.
38. Cordell HJ, Clayton DG. Genetic association studies. *Lancet*. 2005;366:1121-31.
39. Gao L, Barnes KC. Recent advances in genetic predisposition to clinical acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2009;296:L713-25.
40. Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science*. 1996;273: 1516-7.
41. Ware LB. Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006;27:337-49.
42. Flores C, et al. Genetics of acute lung injury: past, present and future. *Minerva Anestesiol*. 2010;76: 860-4.
43. Agnese DM, et al. Human toll-like receptor 4 mutations but not CD14 polymorphisms are associated with an increased risk of gram-negative infections. *J Infect Dis*. 2002;186:1522-5.
44. Child NJ, et al. Polymorphisms in toll-like receptor 4 and the systemic inflammatory response syndrome. *Biochem Soc Trans*. 2003;31:652-3.
45. Lorenz E, et al. Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with gram-negative septic shock. *Arch Intern Med*. 2002;162:1028-32.
46. Garred P, et al. Association of mannose-binding lectin polymorphisms with sepsis and fatal outcome, in patients with systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Dis*. 2003;188:1394-403.
47. Gordon AC, et al. Mannose-binding lectin polymorphisms in severe sepsis: relationship to levels, incidence, and outcome. *Shock*. 2006;25:88-93.
48. Sutherland AM, Walley KR, Russell JA. Polymorphisms in CD14, mannose-binding lectin, and toll-like receptor-2 are associated with increased prevalence of infection in critically ill adults. *Crit Care Med*. 2005;33:638-44.
49. Wurfel MM, et al. Toll-like receptor 1 polymorphisms affect innate immune responses and outcomes in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178: 710-20.
50. Pino-Yanes M, et al. Common variants of TLR1 associate with organ dysfunction and sustained proinflammatory responses during sepsis. *PLoS One*. 2010;5:e13759.
51. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342:1334-49.
52. Arcaroli JJ, et al. Extracellular superoxide dismutase haplotypes are associated with acute lung injury and mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:105-12.
53. Arcaroli J, et al. Association between urokinase haplotypes and outcome from infection-associated acute lung injury. *Intensive Care Med*. 2008;34:300-7.
54. Meyer NJ, et al. ANGPT2 genetic variant is associated with trauma-associated acute lung injury and altered plasma angiopoietin-2 isoform ratio. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;183:1344-53.
55. Gao L, et al. Novel polymorphisms in the myosin light chain kinase gene confer risk for acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2006;34:487-95.
56. Chanock SJ, et al. Replicating genotype-phenotype associations. *Nature*. 2007;447:655-60.
57. Choudhry S, et al. Pharmacogenetic differences in response to albuterol between Puerto Ricans and Mexicans with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:563-70.
58. Manolio TA, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*. 2009;461:747-53.
59. Frazer KA, et al. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature*. 2007;449: 851-61.
60. Marchini J, Howie B. Genotype imputation for genome-wide association studies. *Nat Rev Genet*. 2010; 11:499-511.

61. Sladek R, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*. 2007;445:881-5.
62. Radstake TR, et al. Genome-wide association study of systemic sclerosis identifies CD247 as a new susceptibility locus. *Nat Genet*. 2010;42:426-9.
63. Christie JD, et al. Genome wide association (gwa) identifies functional susceptibility loci for trauma-associated acute lung injury [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:A1025.
64. Wurfel MM, et al. Genome-wide association study of acute lung injury risk loci in the ispaar consortium [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:A5536.
65. The 1000 Genomes Project Consortium. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature*. 2010;467:1061-73.
66. Todd JL, et al. The state of Genome-Wide Association Studies in Pulmonary Disease: a new perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:873-80.

5

Evaluación del paciente grave con SDRA: radiografía de tórax, TC pulmonar o ultrasonidos

Ignacio Martín-Loeches, Ana Ochagavía

Centro de Críticos. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell (Barcelona)

Introducción

Las anormalidades radiográficas del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) reflejan la fuga de líquido con un alto contenido de proteínas en los espacios alveolares por lesión del epitelio alveolar o de daño alveolar difuso. El SDRA es un síndrome que se define por sus características clínicas [1, 2] y que generalmente comienza después de la exposición a un factor de riesgo conocido. Sin embargo, la razón de por qué algunas personas desarrollan SDRA y otras no es aún desconocida. Los factores de riesgo para SDRA incluyen etiologías pulmonares primarias (p. ej., aspiración, neumonía, inhalación de tóxicos, contusión pulmonar) y etiologías extrapulmonares (p. ej., sepsis, pancreatitis, transfusiones de sangre múltiples, traumatismo, uso de drogas como la heroína). A veces, el SDRA no es sólo una reacción a otro episodio, sino también el resultado de una causa conocida,

como una neumonía intersticial aguda (AIP) o una enfermedad grave, neumonía extensa o como causa de un proceso séptico. La utilización de diferentes técnicas de imagen ayuda no sólo al diagnóstico, sino también al manejo de este complejo síndrome. El desarrollo de nuevas técnicas de imagen que permiten una estimación más global y funcional del paciente supone un importante avance para mejorar el pronóstico de los pacientes afectados por SDRA.

Papel de la radiografía torácica convencional en el SDRA

La radiografía de tórax constituye la investigación radiológica más común y es un componente estándar del examen pulmonar, en el que la revisión sistemática es vi-

tal para su interpretación [3]. Sin embargo, su empleo en pacientes con SDRA tiene importantes limitaciones: además de la destacable falta de calidad de los equipos de radiología portátiles para la generación de imagen en el paciente crítico [4], existe el riesgo de la movilización de pacientes inestables, los costes y, por último, la exposición del paciente y el entorno a la radiación [5].

Una situación especialmente importante a la hora de determinar la utilidad de la radiografía de tórax en pacientes con SDRA es que representa una imagen estática en 2 dimensiones de una estructura de 3 dimensiones, como es el pulmón afectado por dicha patología.

Entre los criterios de SDRA, se han propuesto una serie de características radiológicas, como son la ausencia de una silueta cardíaca ensanchada, la presencia de una medida de pedículo pulmonar inferior a los 70 mm, la ausencia de infiltrados pulmonares de predominio central y de líneas B de Kerley [6]. Sin embargo, estos hallazgos deben ponerse en el contexto de que la proyección anteroposterior es el método estándar radiológico del paciente ventilado y que comporta en muchos casos una interpretación errónea. Asimismo, puede pasar inadvertida la presencia de complicaciones en pacientes con SDRA, como el derrame pleural, la condensación pulmonar y la detección de barotrauma, manifestada como síndrome alveolointersticial o neumotórax y enfisema subcutáneo.

Varias entidades pueden imitar el SDRA, y los intentos de excluir estas enfermedades son

importantes. Hay puntuaciones que valoran el grado de lesión pulmonar y se emplean frecuentemente en los ensayos terapéuticos [7], en los que hasta el 50% del total de la puntuación se basa en los hallazgos de la radiografía de tórax; por esta razón, la reproducibilidad de las lecturas de la radiografía ha sido cuestionada con frecuencia; también, existe una alta variabilidad interobservador en su interpretación, incluso entre los expertos. Los resultados de la radiografía de tórax de SDRA varían ampliamente en función de la etapa de la enfermedad. Los primeros hallazgos incluyen opacidades alveolares (consolidación) difusas, que suelen ser bilaterales y que ocultan las marcas vasculares pulmonares. Más tarde, estas opacidades progresan a una consolidación más difusa y a menudo asimétrica. En la fase de fibrosis, las radiografías de tórax pueden tener un aspecto intersticial. La tomografía computarizada (TC) proporciona información más detallada y más fiable en las áreas de consolidación y fibrosis.

La ventilación mecánica con presión positiva al final de la espiración (PEEP) es otro tratamiento común en el SDRA [8]. Las imágenes radiográficas cuando se aplica PEEP pueden variar desde que no existan cambios aparentes en comparación con la radiografía original hasta fenómenos de hiperinsuflación. Los valores más altos de PEEP pueden reflejar causas de barotrauma, que incluyen fenómenos de rarefacción vesicular, enfisema pulmonar intersticial (líneas hiperluminosas que se dirigen hacia el hilio), halos radiolucentes alrededor de los áreas vasculares y la formación de neumatocele, enfisema subpleural, enfisema mediastínico e incluso neumotórax [9].

Papel de la TC en el SDRA

La consolidación difusa y no específica que a menudo se observa en las radiografías de tórax de pacientes con SDRA es, de hecho, heterogénea en las imágenes obtenidas por TC. Además, las imágenes de TC muestran que la consolidación del parénquima pulmonar del paciente con SDRA tiene un efecto mayor en las áreas que dependen de la gravedad. Por lo tanto, la afectación no es tan difusa como los resultados de la radiografía de tórax, sólo sugieren. De esta manera, un estudio realizado hace ya algunos años reveló que en un 86% de los pacientes la presencia de la afectación era bilateral, pero lo más destacable fue que la utilización de la TC proporcionó información adicional a la radiografía de tórax, en el 66% de los casos, que afectaba directamente al tratamiento en el 22% de ellos [10].

La TC también puede ser utilizada para detectar patrones radiológicos característicos y complicaciones que comúnmente se observan en el SDRA. A menudo, estos hallazgos no están bien descritos por la radiografía de tórax, que muestran áreas difusas de afectación y que incluyen, entre otras, afectaciones pleurales (p. ej., la presencia de neumotórax), afectación parenquimatosa (p. ej., imágenes nodulares, opacidades focales y áreas de enfisema intersticial) y afectación mediastínica. En un estudio [11], la detección de neumotórax en pacientes ventilados en posición supina fue inadvertido en la radiografía de tórax y detectado por la TC en un tercio de los pacientes. Asimismo, la posición del tubo de drenaje se puede localizar mejor por TC para determinar la necesidad de reposicionamiento para expansión tras barotrauma.

En las etapas más tardías del SDRA, la TC es más fiable que la radiografía de tórax para la detección de áreas de fibrosis. Los hallazgos que sugieren la presencia de fibrosis y que son mejor visualizados en la TC incluyen la presencia de bronquiectasias de tracción, deformación lobular, líneas intralobulares y, en casos avanzados, la destrucción pulmonar quística (también llamado en panal de abeja) [12].

La TC también se ha utilizado para evaluar el pronóstico de los pacientes que sobreviven al SDRA. En un estudio efectuado 6-10 meses después de que los pacientes con SDRA fueran dados de alta del hospital, las imágenes de la TC mostraban una afectación más predominante en el nivel ventral de la fibrosis pulmonar en el 87% de los pacientes incluidos [13]. Además, la extensión de los cambios fibróticos se correlacionaban claramente con la gravedad del SDRA, ya sea por la duración de los períodos de ventilación mecánica con presiones estables superiores a 30 mmHg o cuando las concentraciones de oxígeno superaban el 70%.

Un punto de interés es el empleo de la TC para el análisis cuantitativo de la aireación del parénquima pulmonar afectado (determinación de la hiperinsuflación junto con la detección de áreas mal o no aireadas). Esta determinación requiere la detección sistemática de cada corte con sus estructuras implicadas, excluyendo la contribución del mediastino. Este análisis es complejo y en muchas ocasiones con dificultad añadida de la aplicación en la clínica diaria. Con la utilización de la nueva tecnología basada en la generación de imágenes por TC multicorte, este proceso se ha simplificado enormemente.

mente, aunque aún existen algunos escollos que salvar, como el empleo de radiación ionizante y el siempre complejo transporte de un paciente críticamente enfermo aquejado de hipoxemia severa.

Una reciente utilidad de la TC pulmonar es la estimación cuantitativa del potencial de reclutamiento (PR), que representa la diferencia entre la cantidad de parénquima pulmonar colapsado (no aireado) entre dos niveles de presión en vía aérea. El PR permite la evaluación de los distintos compartimentos pulmonares. Gattinoni et al. [14] demostraron que la respuesta clínica, gasométrica y mecánica en los niveles altos de PEEP, en términos absolutos de reclutamiento pulmonar, es proporcional al potencial máximo de reclutamiento (cantidad máxima de unidades alveolares que es posible abrir al aplicar de presiones altas en vía aérea). De esta forma, la TC podría ayudarnos a determinar el PR y así definir la estrategia de ventilación para determinar la PEEP óptima. Además, la determinación del PR tiene implicancia en el pronóstico, de manera que si existe una mayor consolidación, hay mayor colapso gravitacional y, a su vez, mayor potencial de reclutamiento.

En los últimos años, las técnicas tomográficas han desarrollado nuevas tecnologías en las que es posible la evaluación de la permeabilidad pulmonar mediante la cuantificación de marcadores en el intersticio pulmonar. En los pacientes con SDRA existe un gradiente anteroposterior que determina un incremento del agua extravascular pulmonar, presente incluso en regiones no afectadas [15]. Existen además diferentes clasificaciones del daño pulmonar inducido por la ventilación mecánica mediante la cuantificación del nú-

mero de unidades Hounsfield afectadas, a partir de los patrones de enfisema pulmonar [16, 17]. Por último, la tomografía de impedancia eléctrica (TIE) parece que tendrá un papel fundamental en el futuro de los pacientes afectados por SDRA. Esta técnica expresa la capacidad que tiene una unidad cúbica de un determinado tejido ante la conducción eléctrica. Las imágenes del parénquima pulmonar se obtienen mediante la inyección alterna y repetida de pequeños pulsos de corrientes en sentido rotatorio a través de una serie de electrodos que se posicionan en el tórax (generalmente en el 5.^º espacio intercostal) (fig. 1) [18, 19]. Finalmente, y tras un proceso de reconstrucción, se generan imágenes de impedancia que representan los diferentes niveles de aireación pulmonar (fig. 2). Uno de los problemas fundamentales de esta técnica es su poca generalización actual –se trata de una técnica experimental–, y que los análisis de aireación pulmonar únicamente analizan un corte bidimensional, pudiendo quedar inadvertida la información en áreas no visualizadas.

Papel de la ecografía torácica en el SDRA

La utilización de los aparatos de ultrasonidos en la unidad de medicina intensiva ha sido creciente en los últimos años. La razón fundamental se basa en que son dispositivos que no emiten radiaciones ionizantes, no son invasivos, pueden realizar exploraciones a pie de cama, son dinámicos y permiten repetir el estudio durante el periodo de ingreso del paciente. Los equipos comercializados en los últimos años han

mejorado en su diseño, pasando a ser más fácilmente portátiles y con una resolución de imagen altamente competitiva. Existen importantes mejoras en el procesamiento de la imagen basadas en la utilización de armónicos tisulares y en la técnica Doppler. Un tema también a destacar ha sido el notable desarrollo tecnológico de las sondas utilizadas para realizar la exploración del parénquima pulmonar. La visualización de éste requiere el empleo de una sonda convexa que se debe colocar en el espacio intercostal con una frecuencia de emisión de entre 3,5 y 15 MHz. Mientras que los haces

ultrasónicos de alta frecuencia permiten la visualización adecuada de las regiones más periféricas, las de baja frecuencia permiten la evaluación de áreas más profundas del parénquima pulmonar. Es deseable llevar a cabo un protocolo sistemático para mejorar la evaluación de la ecografía pulmonar. Un adecuado examen que incluya los 2 pulmones requiere un mínimo de unos 15 minutos y debería comenzar con la localización del diafragma como punto de referencia. Es importante recalcar que la totalidad de los ultrasonidos refringen en la superficie pleural debido a las diferencias de impedancia

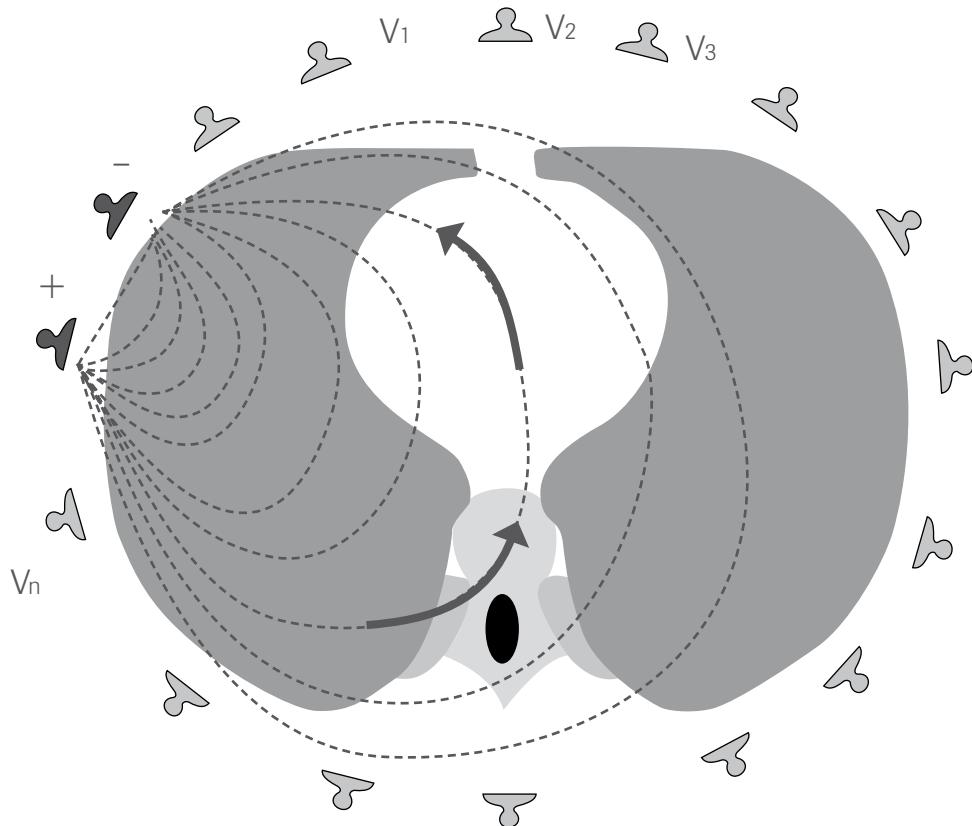


Figura 1. Representación esquemática de la generación de los pulsos de corriente en tomografía de impedancia eléctrica (TIE).

acústica. Básicamente, el problema fundamental es que el aire dificulta la progresión del haz de ultrasonidos, y sólo algunos artefactos de reverberación serán los que identifiquen las alteraciones bajo la superficie pulmonar. Diferentes grupos han aconsejado recomendaciones de evaluación que se basan en la división de cada hemitórax en 4 o 6 regiones de exploración; probablemente la realización en 4 cuadrantes resulte más sencilla, ya que divide cada hemotórax en 2 zonas, con la línea axilar anterior como marca de referencia (fig. 3).

Patrones normales de la ecografía torácica

El movimiento de los pulmones hacia la pared torácica es característico. Las costillas

son identificables por su sombra acústica; si se coloca la sonda de ultrasonidos entre dos costillas se observa una línea hiperecogénica que siempre es visible. Esta línea representa la interfase entre los tejidos blandos de la pared torácica y el pulmón aireado. En sujetos normales se observa de manera dinámica un movimiento de vaivén sincronizado con la respiración que se conoce como «deslizamiento» o «signo del planeo, *lung sliding*». Cuando se aplica el modo M, se distingue claramente una interfase en la superficie de unión pleuropulmonar que configura el «signo de la orilla del mar» (*seashore sign*). Cuando aplicamos el modo bidimensional se observa en algunos casos un artefacto: son las llamadas líneas A, hiperecogénicas horizontales y paralelas y que determinan el «signo del murciélagos» (fig. 4).

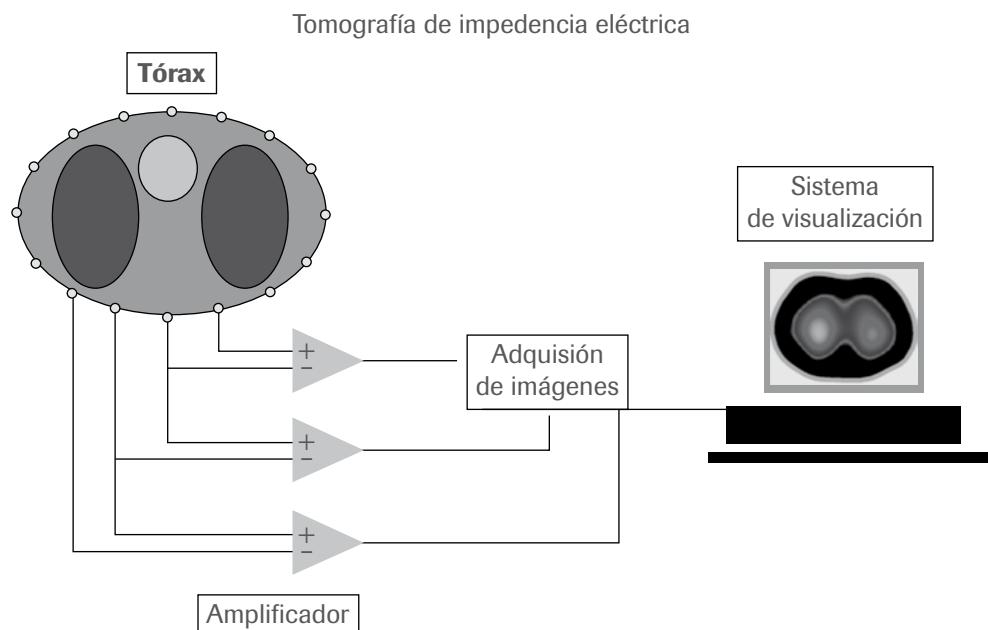


Figura 2. Proceso de generación de imágenes en TIE.

Utilidad de la ecografía torácica en el SDRA

La presencia de un patrón alveolointersticial está presente en los pacientes con SDRA: edema en el tejido pulmonar hacia la periferia que forma, de manera característica, unas líneas llamadas B o imágenes en cola de cometa. Se trata de líneas hiperecogénicas verticales y que parten desde la pleura hasta el límite de la pantalla (**fig. 5**). Estas líneas B aumentan con la inspiración, se mueven con la interfase pleural y borran las líneas A. Si estas líneas en cola de cometa son múltiples, se denominan líneas B, y se deben a la reverberación de los ultrasonidos en los septos engro-

sados cuando la distancia entre las líneas es de 7 mm; cuando es de 3 mm, hablamos de edema alveolar. La presencia de estas líneas no permite descartar si se trata de edema de pulmón de origen o no cardiogénico, de manera que el contexto clínico y los factores predisponentes son fundamentales para asegurar un adecuado diagnóstico diferencial. Hay algunas características que mejoran la especificidad de la caracterización del edema por aumento de la permeabilidad, como es la presencia de áreas heterogéneas de consolidación y la ausencia de deslizamiento. La presencia de contusión pulmonar, bronconeumonía y áreas de microatelectasias (**fig. 6**) produce una pérdida masiva de aireación y el

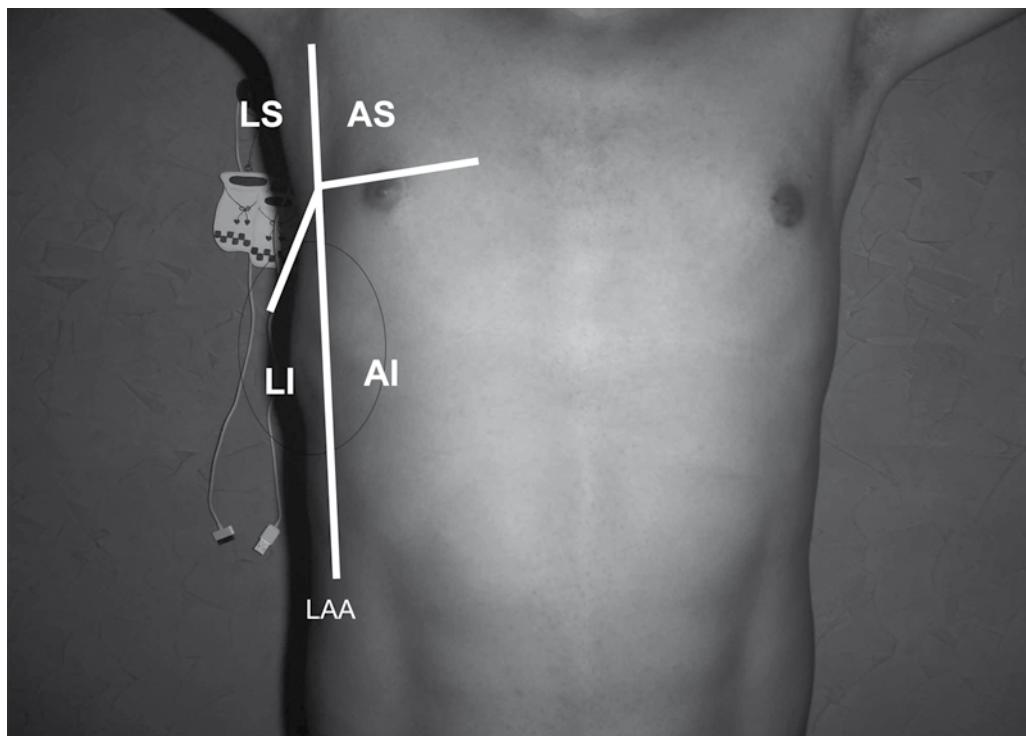


Figura 3. Regiones de exploración. AI: anteroinferior. AS: anterosuperior. LAA: línea axilar anterior. LI: lateroinferior. LS: laterosuperior.

pulmón pasa a ser una estructura hipoeocoica pobemente definida. Junto a los procesos de consolidación, la aparición de imágenes pulmonares hiperecogénicas puede ser claramente definida y con un refuerzo durante la inspiración que corresponde a broncograma aéreo. Existen además otros datos, como el patrón tisular ecográfico, que hace el pulmón indistinguible de estructuras adyacentes como hígado o bazo, y la presencia de estructuras vasculares intraparenquimatosas en el pulmón que serían fácilmente visibles por Doppler. De nuevo, la ecografía no permite discriminar la naturaleza o causa de la consolidación, por lo que el contexto clínico adecuado es fundamental. Sin embargo, algunos grupos tratan de describir patrones caracte-

rísticos ecográficos por medio del análisis de la longitud de las líneas hiperecogénicas en modo bidimensional dinámico y mediante el uso del Doppler color.

El grado de afectación del edema pulmonar por ecografía se puede correlacionar con el agua extravascular pulmonar por medio de una escala de cuantificación del número de líneas B. Este tipo de análisis es interesante, ya que mejora la sensibilidad en el diagnóstico del edema pulmonar en los pacientes con una radiografía torácica poco sugestiva dentro del contexto clínico adecuado y en el que se podrían llevar a cabo medidas precoces de tratamiento o soporte. Algunos estudios, asimismo, correlacionan la disminución del

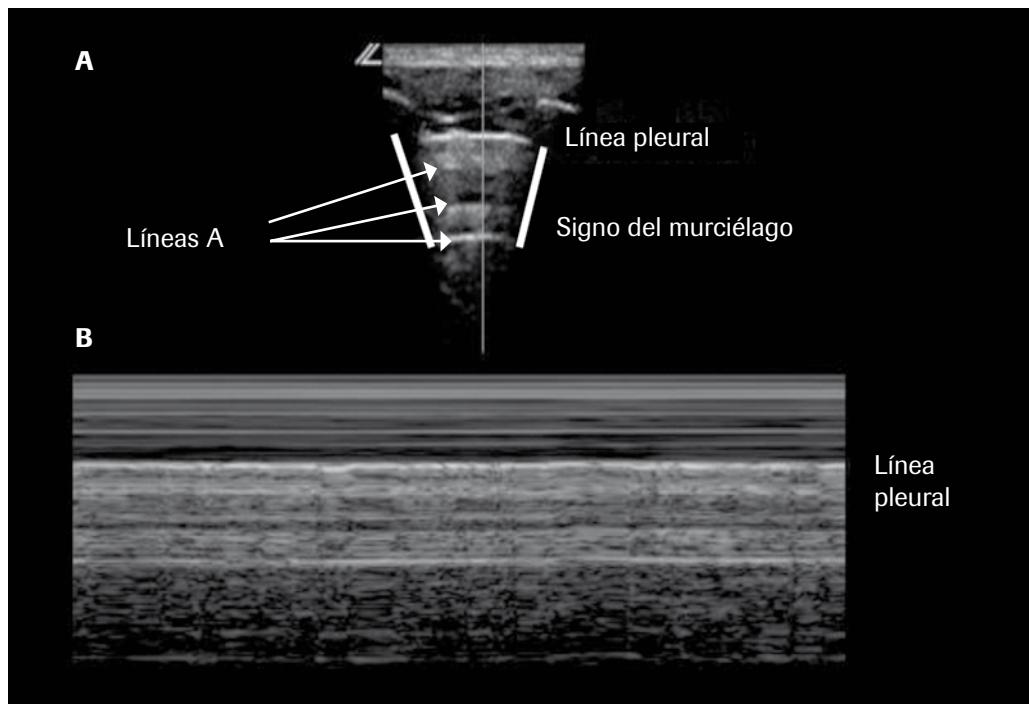


Figura 4. Patrón de ecografía torácica del pulmón normal. A. Modo bidimensional: líneas A y «signo del murciélagos». B. Modo M: interfase con la línea pleural y «signo de la orilla de playa».

número de líneas B y la mejora en la oxigenación y balance hídrico negativo (2,7 líneas por cada 500 ml de volumen retirado por hemodiálisis). La inclusión de este tipo de análisis en la práctica clínica diaria no está extendido en la actualidad y su implementación en el pronóstico de pacientes con SDRA está aún por determinar [20].

Utilidad de la ecografía pulmonar para valorar las complicaciones del SDRA

Detección de neumotórax por ecografía torácica

Los pacientes con SDRA presentan a menudo complicaciones asociadas a la presión positiva en la ventilación mecánica. Uno de los problemas más comúnmente advertidos es la presencia de barotrauma, en el que su expresión más grave consiste en la aparición

de neumotórax. En algunos pacientes puede presentarse un neumotórax de pequeño tamaño en áreas con difícil diagnóstico en la radiografía de tórax convencional, como es el caso de neumotórax anteriores no masivos. Esta complicación puede ser potencialmente fatal si no se descubre con precocidad, y la ecografía torácica se ha mostrado de gran utilidad para su pronto diagnóstico. Hay una serie de signos ecográficos que ayudan en el diagnóstico. El primero y más importante es la ausencia del signo de deslizamiento con las líneas A horizontales, debido a la separación de las pleuras parietal y visceral. En ausencia de neumotórax, el patrón normal de deslizamiento puede no ser advertido debido a la presencia de adherencias pleurales o bullas enfisematosas. En pacientes con SDRA, la aparición de líneas B verticales también descarta el diagnóstico de neumotórax. En caso de neumotórax no masivos, es conveniente recorrer la superficie

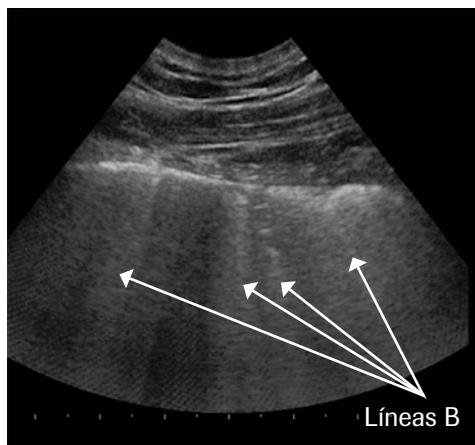


Figura 5. Patrón de ecografía torácica de un pulmón afectado con SDRA en modo bidimensional, que muestra líneas B o imágenes en cola de cometa.



Figura 6. Patrón de ecografía torácica de un pulmón afectado con SDRA en modo bidimensional que muestra áreas de microatelectasias.

del hemitórax hasta determinar el punto de falta de fusión de las pleuras. Este punto se denomina «punto pulmonar» en el modo M. En este modo, la apariencia normal del «signo de la orilla del mar» es sustituida por una imagen que asemeja un código de barras o signo de la estratosfera (fig. 7). Finalmente, cabe comentar que la ecografía torácica puede ayudar al diagnóstico de neumotórax en pacientes con SDRA en situaciones de emergencia.

Detección de derrame pleural por ecografía torácica

La presencia de aumento de condensación en la radiografía de tórax es frecuente en pacientes con SDRA y, en muchas ocasiones, esta radiografía no puede explicar claramente la presencia de derrame pleural y su cuan-

tía. La ecografía torácica es una técnica que con un corto periodo de aprendizaje permite determinar la presencia de derrame pleural [21], que se detecta como una estructura hipoeocoica y homogénea, libre de ecos (si no está organizado) y con un movimiento sinusoidal respiratorio (fig. 8). Si es de importante cuantía, el lóbulo, generalmente más declive, puede aparecer colapsado y flotando dentro del derrame; la utilización de Doppler nos permitirá descartar que no se trate del hígado o bazo. Otro punto interesante es la cuantificación del derrame: en decúbito supino, la presencia de una distancia de 50 mm se correlaciona con un volumen de, al menos, 500 ml [22, 23]. Otros autores, como Balik et al. [24], desarrollaron la fórmula de multiplicar la distancia en milímetros del derrame por 20 y así estimar su volumen. La característica del

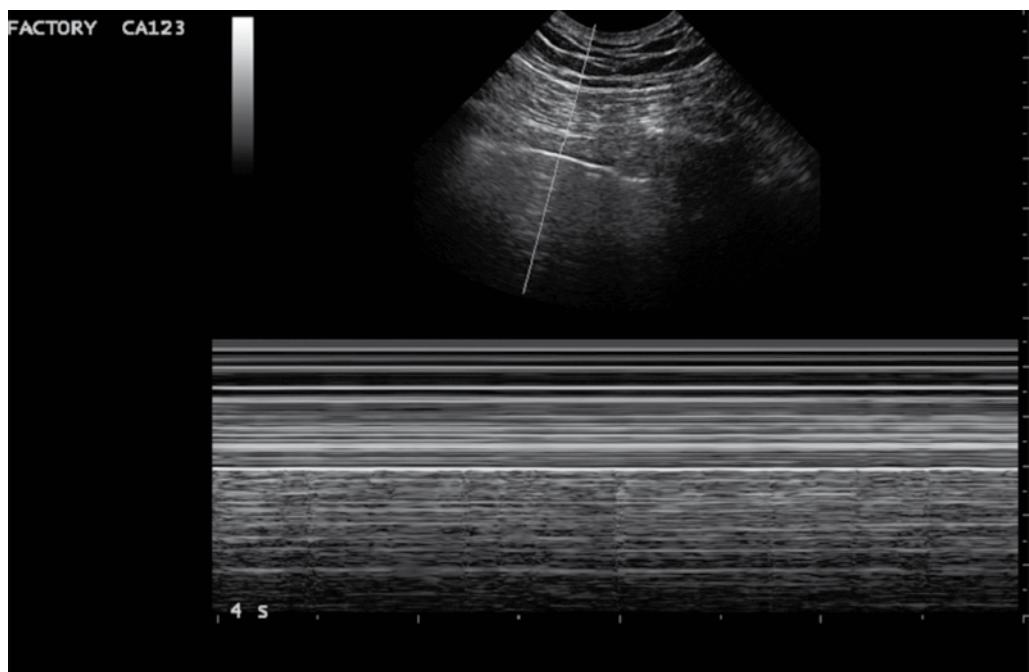


Figura 7. Imagen de neumotórax en modo M. Signo de la estratosfera o código de barras.

derrame es que también puede ser fácilmente determinado por ecografía: los trasudados aparecen como anecóicos y los exudados con mayor intensidad y frecuentemente con trabéculas en su interior si están organizados [25]. Otros signos, como la presencia de consolidación, el engrosamiento pleural o los nódulos pleurales, permitirán asegurar este diagnóstico. Finalmente, el ecógrafo portátil nos ayudará a guiar la punción realizada a pie de cama disminuyendo la tasa de complicaciones por lesión del parénquima pulmonar. Concretamente, en pacientes en ventilación mecánica disminuye la tasa de complicaciones y de incidencia de neumotórax al 1,3% [26]. Además, determinará la presencia de adherencia con objeto de mejorar la ubicación del tubo torácico y evitar su posicionamiento en localización intracisural o intraparenquimatosa.

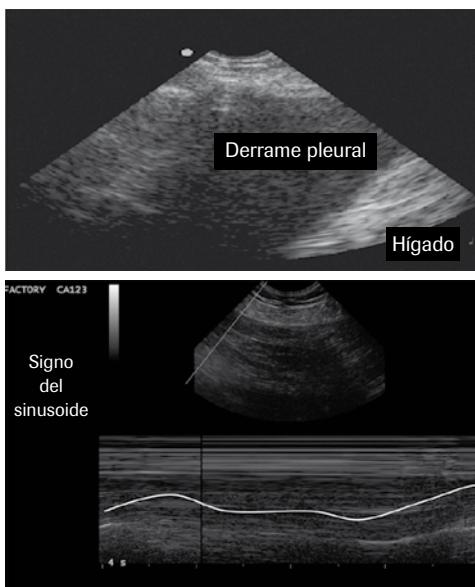


Figura 8. Imagen de derrame pleural. «Signo del sinusoidé.»

Utilidad de la ecografía torácica para guiar el tratamiento del SDRA

Los pacientes afectados por SDRA pueden mostrar patrones que se clasifican, en función de la pérdida de aireación inicial, de modo focal o difuso. En los primeros, hay áreas de los lóbulos superiores correctamente aireados y con tendencia a la hiperinsuflación con presiones intratorácicas altas (PEEP, aumento de volumen corriente o maniobras de reclutamiento) [27, 28]. En pacientes que presentan un déficit difuso de aireación no hay regiones normalmente aireadas, y el incremento de la presión intratorácica provoca reclutamiento sin hiperinsuflación. Por medio de la ecografía torácica se puede efectuar una aproximación diagnóstica de la morfología pulmonar a pie de cama. Via et al. [29] determinaron en un modelo experimental de lavado pulmonar que los cambios ecográficos pulmonares son los que mejor se correlacionan con los estados de aireación pulmonar, y éstos no se correlacionan siempre con cambios subsecuentes en la oxigenación arterial. Asimismo, Rouby et al. [30] afirman que los pacientes con una pérdida difusa de aireación presentan imágenes de colas de cometa de 3 mm o imágenes compatibles con condensación en todos los planos explorados, mientras que los pacientes con pérdida focal de aireación presentan el signo de deslizamiento normal y líneas A horizontales en las regiones anteriores-laterales y, en partes declives (posterior-lateral), imágenes de consolidación y/o líneas B verticales que determinan en este contexto 4 condiciones: normal (señal de deslizamiento y líneas A horizontales), síndrome intersticial (línea B de 7 mm), síndrome alveolointersticial (líneas B de 3 mm) y áreas de condensación alveolar. Según este grupo, existe una buena correla-

ción entre la señal de reaireación pulmonar usando TC o basados en el sistema de puntuación de ecografía torácica.

Además de los datos de aireación pulmonar existen datos de análisis de mortalidad según el grado de balance positivo de los pacientes con SDRA; Jambrik et al. [31] determinaron que el análisis de líneas B por ecografía torácica en un modelo animal de SDRA correlaciona significativamente el índice de acúmulo de agua pulmonar y la evaluación gravimétrica. Por último, hay actualmente trabajos experimentales que analizan el grado de elasticidad pulmonar por medio del análisis regional de la onda de superficie pulmonar [32].

La presencia de líneas B confluentes de menos de 3 mm de distancia se correlaciona con una disminución grave de la aireación pulmonar por edema pulmonar o bronconeumonía [33]. Tsubo et al. [34] llevaron a cabo un estudio basado en el examen del lóbulo inferior izquierdo por ecocardiografía transesofágica para evaluar el reclutamiento pulmonar. También Bouhemad et al. [32] han demostrado que la resolución de neumonía asociada al ventilador con la terapia antimicrobiana puede ser evaluada con precisión por medio de ecografía pulmonar: existía una adecuada correlación entre los cambios en la aireación pulmonar valorados por CT y por ecografía pulmonar tras 7 días de tratamiento antibiótico. Basándose en la hipótesis del análisis de la mejora de la aireación pulmonar por ecografía torácica, Stefanidis et al. [35] realizaron un estudio piloto en 10 enfermos con SDRA y determinaron que la ecografía torácica podía ser una técnica extremadamente útil para valorar el grado de reclutamiento tras la aplicación de PEEP,

pero sin poder evaluar correctamente la hipersuflación pulmonar. Todos los trabajos citados anteriormente podrían mejorar en un futuro el modo de análisis de diferentes parámetros pulmonares de los pacientes con SDRA, llegando a la práctica clínica habitual y a ser validados.

Papel de la ecocardiografía en el cuidado y diagnóstico de SDRA

En los últimos años, la ecocardiografía Doppler a pie de cama ha sustituido en numerosas ocasiones a los procedimientos agresivos en la evaluación de la función cardiaca en pacientes críticos.

La cateterización de la arteria pulmonar, un procedimiento invasivo, da información indirecta relacionada con la función cardiaca de recha. Sin embargo, esta técnica se ha visto comprometida poco a poco debido a la fiabilidad que muestra en pacientes sometidos a ventilación mecánica [36]. Para estimar la función cardiaca, sobre todo en el lado derecho, ha demostrado ser esencial [37] una evaluación ecocardiográfica cualitativa, que se puede realizar de manera repetida por una simple visualización en tiempo real de la cinética y el tamaño de las cavidades cardíacas. Además, debe considerarse que la disfunción del ventrículo derecho (VD) puede afectar a la función ventricular izquierda, no sólo mediante la limitación de la precarga del ventrículo izquierdo (VI), sino también por las interacciones sistólicas y diastólicas que se producen a través del tabique interventricular y el pericar-

dio (interdependencia ventricular). Para un especialista en medicina intensiva, con una adecuada formación en ecocardiografía, es fácil establecer un diagnóstico funcional que ayude a la toma de decisiones clínicas.

El empleo de la ecocardiografía transtorácica es sumamente útil por su seguridad y disponibilidad, si bien es importante remarcar que, en los pacientes que presentan SDRA, la visualización y análisis de la función cardiaca en ocasiones no es fácil, por lo que es preferible la ecocardiografía transesofágica (ETE); sin embargo esta técnica no está disponible en todas las unidades de cuidados intensivos (UCI).

El *cor pulmonale* agudo se produce habitualmente como complicación del tromboembolismo pulmonar, pero también puede ser originado por el SDRA y la ventilación mecánica aplicada en esta situación. La presencia de *cor pulmonale* como complicación del SDRA es habitualmente de instauración más progresiva y menos súbita que en el tromboembolismo pulmonar. Jardin et al. [38] describieron la relación existente entre la presión estable y la incidencia de *cor pulmonale*, y constataron que la incidencia se incrementa significativamente con una presión estable por encima de 26 cmH₂O; además, la mortalidad con esos niveles de presión aumenta significativamente si el *cor pulmonale* es agudo.

Los hallazgos ecocardiográficos característicos de éste son la dilatación ventricular derecha (sobrecarga diastólica), la discinesia septal (sobrecarga sistólica de presión), la hipertensión arterial pulmonar y las alteraciones de la función diastólica del VI.

El examen ecocardiográfico del VD requiere una visión del plano de eje largo del corazón para evaluar las medidas de los ventrículos y un plano de eje corto para analizar los movimientos septales. Las dimensiones diastólicas del VD pueden ser obtenidas mediante el área al final de la diástole en un plano de eje largo.

► *Dilatación ventricular derecha.* La sobrecarga diastólica ocasiona dilatación ventricular. La mejor manera de determinar el grado de dilatación del VD es mediante la cuantificación de la ratio entre las áreas telediastólicas del VD y del VI para determinar la gravedad del cuadro clínico (apical 4 cámaras). Se considera normal una ratio inferior a 0,6. Una ratio comprendida entre 0,6 y 1 comporta una dilatación moderada del VD, que no debe considerarse como patológica si no se acompaña de discinesia septal. Finalmente, una ratio superior a 1 se considera una dilatación grave [37] (fig. 9). Hay que tener en cuenta que estos índices no son validos en presencia de dilatación ventricular izquierda crónica (valvulopatías).

► *Discinesia septal.* La sobrecarga sistólica provoca que la contracción VD se prolongue durante la relajación del VI, lo que invierte el gradiente transeptal de presión. En consecuencia, se observa una discinesia septal característica: aplanamiento o movimiento septal paradójico en protodiástole del VI. El movimiento septal paradójico es fácilmente visualizable en el plano de eje corto. Esta discinesia septal puede persistir durante la diástole si existe sobrecarga diastólica del VD. La evaluación del septo es fundamentalmente cualitativa: está o no está presente; sin embargo, hay autores,

como Ryan et al. [39], que establecen grados de cuantificación que necesitan ser validados prospectivamente, ya que se han realizado en un número limitado de pacientes.

► *Hipertensión arterial pulmonar.* Se observa habitualmente una moderada elevación de la presión de la arteria pulmonar. La medida del pico de velocidad del flujo de regurgitación tricuspídea, si está presente, permite el cálculo del gradiente de presión ($\Delta P = 4 v_2$, ecuación de Bernoulli) y, en consecuencia, se puede estimar la presión arterial pulmonar sistólica

(PAPs = presión de aurícula derecha + ΔP). Por otro lado, el análisis del perfil Doppler de velocidad de la arteria pulmonar permite reconocer la existencia de una hipertensión arterial que modifica ese perfil: la presencia de un tiempo de aceleración acortado (< 100 ms), un patrón de flujo bifásico y un pico precoz de velocidad reflejan hipertensión pulmonar. Es también importante remarcar que cuando la presión en la aurícula derecha sobrepasa a la de la izquierda, el foramen oval se visualiza permeable; para mejorar la visualización es aconse-



Figura 9. Imagen ecocardiográfica en proyección paraesternal eje corto donde se muestra una insuficiencia tricuspídea severa con gradiente transtricuspídeo de 75 mmHg. Se observa, así mismo, gran dilatación de cavidades derechas y compresión del ventrículo izquierdo. AD: aurícula derecha. VD: ventrículo derecho. AP: arteria pulmonar principal.

jable la inyección de suero agitado para crear microburbujas (fig. 10).

► **Alteraciones de la función diastólica del VI.** Toda modificación rápida de las dimensiones de un ventrículo se acompaña de una modificación inversa del tamaño del otro ventrículo a causa del fenómeno de interdependencia entre los dos, separados por el septo interventricular. En el curso de un *cor pulmonale* agudo, la dilatación del VD produce desplazamiento del septo y reduce el tamaño del VI. Este fenómeno produce una alteración del llenado del VI evidenciándose un perfil anómalo del flujo mitral (onda A más prominente que la onda E, ratio E/A < 1).

Las estrategias ventilatorias utilizadas también pueden modificar la función del VD. En este sentido, las maniobras de reclutamiento (MR) son utilizadas con relativa frecuencia en las UCI. Aunque los estudios iniciales concluyeron que los cambios hemodinámicos durante las MR eran poco importantes, se ha evidenciado recientemente la presencia de efectos cardiovasculares asociados a las MR

que varían en función de la maniobra utilizada y el grado de volemia del paciente. En un estudio experimental [40], la ecocardiografía realizada durante una MR mostró que el VD era totalmente comprimido en situaciones de hipovolemia por dificultad del retorno venoso y llenado ventricular. La presencia de las alteraciones descritas en el funcionalismo derecho ha provocado que algunos autores propongan estrategias ventilatorias que «protejan» al ventrículo derecho. Por este motivo, se recomienda que, si se detecta la presencia de un *cor pulmonale* agudo, hay que asegurarse de que la presión estable sea ≤ 26 cmH₂O y aplicar la PEEP mínima que garantece un intercambio de gases adecuado con una frecuencia respiratoria moderada para no producir PEEP intrínseca [38, 41]. Cuando la afectación persiste a pesar de estas medidas, el tratamiento con óxido nítrico y especialmente la ventilación en decúbito prono pueden ser útiles como medidas terapéuticas. Recientemente se ha publicado un artículo en el que se demuestra que la aplicación de decúbito prono durante 18 horas en pacientes con SDRA grave produce una disminución significativa de la dilatación del VD y de la discinesia septal [42].

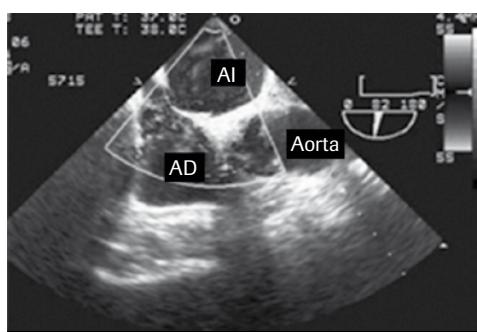


Figura 10. Imagen de ecocardiografía transeofágica de paciente con SDRA. Foramen oval permeable visualizado por Doppler color. AD: aurícula derecha. AI: aurícula izquierda.

Conclusiones

El SDRA es una enfermedad sistémica que requiere un adecuado manejo. En la actualidad hay diferentes técnicas de imagen que permiten mejorar el conocimiento y el tratamiento de este complejo síndrome. Las técnicas de tomografía parecen prometedoras por mejorar la información funcional de los pacientes con SDRA. Sin embargo, la ecografía torácica se presenta como una alterna-

tiva atractiva para la evaluación pulmonar de los pacientes críticos sometidos a ventilación mecánica y especialmente a los afectados por SDRA. Se trata de una técnica no invasiva, sencilla, que se realiza a pie de cama y que puede repetirse tantas veces como se requiera. La ecografía pulmonar proporciona una adecuada evaluación morfológica no sólo global, sino también de regiones concretas; además, ayuda a determinar complicaciones a menudo no advertidas en estos pacientes. Por último, la descripción clínica clásica del SDRA debe ser complementada con la ecocardiografía. Los hallazgos ecocardiográficos permiten evaluar las consecuencias hemodinámicas y sus implicaciones en el pronóstico de los pacientes con SDRA. El detenido estudio del VD mediante esta técnica permitirá establecer nuevas estrategias terapéuticas en las que no sólo el enfoque esté basado en la protección pulmonar, sino también en el adecuado análisis del VD.

Mi agradecimiento a Alberto Lisi

Bibliografía

1. Lew TW, Kwek TK, Tai D, et al. Acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA*. 2003;290:374-80.
2. Peter JV, John P, Graham PL, et al. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. *BMJ*. 2008;336:1006-9.
3. Bekemeyer WB, Crapo RO, Calhoun S, Clayton PD. Efficacy of chest radiography in a respiratory intensive care unit. A prospective study. *Chest*. 1985;88:691-6.
4. Savoca CJ, Gamsu G, Rohlfing BM. Chest radiography in intensive care units. *West J Med*. 1978;129:469-74.
5. Graat ME, Stoker J, Vroom MB, Schultz MJ. Can we abandon daily routine chest radiography in intensive care patients? *J Intensive Care Med*. 2005;20:238-46.
6. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342:1334-49.
7. Murray JF, Matthay MA, Luce LM, et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Resp Dis*. 1988;139:720-3.
8. McLoud TAC, Barash PG, Ravin CE. PEEP: radiographic features and associated complications. *Am J Roentgenol*. 1977;129:209-13.
9. Johnson TH, Altman AR, McCaffree RD. Radiologic considerations in the adult respiratory distress syndrome treated with positive end expiratory pressure (PEEP). *Clin Chest Med*. 1982;3:89-100.
10. Tagliabue M, Casella TAC, Zincone GE, et al. CT and chest radiography in the evaluation of adult respiratory distress syndrome. *Acta Radiol*. 1994;35:230-4.
11. Ketai L, Paul NS, Wong KT. Radiology of severe acute respiratory syndrome (SARS): the emerging pathologic-radiologic correlates of an emerging disease. *J Thorac Imaging*. 2006;21:276-83.
12. Caironi P, Carlesso E, Gattinoni L. Radiological imaging in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006;27:404-15.
13. Nöbauer-Huhmann IM, Eibenberger K, Schaefer-Prokop C, et al. Changes in lung parenchyma after acute respiratory distress syndrome (ARDS): assessment with high-resolution computed tomography. *Eur Radiol*. 2001;11:2436-43.
14. Gattinoni L, Mascheroni D, Torresin A, et al. Morphological response to positive end expiratory pressure in acute respiratory failure: computerized tomography study. *Intensive Care Med*. 1986;12:137-42.
15. Schuster DP, Stark T, Stephenson J, Royal H. Detecting lung injury in patients with pulmonary edema. *Intensive Care Med*. 2002;28:1246-53.
16. Pelosi P, D'Andrea L, Vitale G, et al. Vertical gradient of regional lung inflation in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:8-13.

17. Hayhurst MD, Macnee W, Flenley DC, et al. Diagnosis of pulmonary emphysema by computerised tomography. *Lancet*. 1984;11:320-2.
18. Putensen C, Zinserling J, Wrigge H. Electrical impedance tomography for monitoring of regional ventilation in critical ill patients. En: Vincent JL, ed. *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer- Verlag; 2006. p. 448-57.
19. Tomicic V, Fuentealba A, Martínez E, et al. The basics on mechanical ventilation support in acute respiratory distress syndrome. *Med Intensiva*. 2010;34: 418-27.
20. Lichtenstein D, Meziere G. A lung ultrasound sign allowing bedside distinction between pulmonary edema and COPD: the comet-tail artifact. *Intensive Care Med*. 1998;24:1331-4.
21. Eibenberger KL, Dock WI, Ammann ME, et al. Quantification of pleural effusions: sonography *versus* radiography. *Radiology*. 1994;191:681-4.
22. Vignon P, Chastagner C, Berkane V, et al. Quantitative assessment of pleural effusion in critically ill patients by means of ultrasonography. *Crit Care Med*. 2005;33:1757-63.
23. Roch A, Bojan M, Michelet P, et al. Usefulness of ultrasonography in predicting pleural effusions > 500 ml in patients receiving mechanical ventilation. *Chest*. 2005;127:224-32.
24. Balik M, Plasil P, Waldauf P, et al. Ultrasound estimation of volume of pleural fluid in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*. 2006;32:318-21.
25. Yang PC, Luh KT, Chang DB, et al. Value of sonography in determining the nature of pleural effusion: analysis of 320 cases. *Am J Roentgenol*. 1992;159: 29-33.
26. Mayo PH, Goltz HR, Tafreshi M, et al. Safety of ultrasound guided thoracentesis in patients receiving mechanical ventilation. *Chest*. 2004;125:1059-62.
27. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, et al. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;75:160-6.
28. Carvalho AR, Jandre FC, Pino AV, et al. Positive end-expiratory pressure at minimal respiratory elastance corresponds to the best compromise between mechanical stress and lung aeration in oleic acid-induced lung injury. *Crit Care*. 2007;11:R86.
29. Via G, Lichtenstein D, Mojoli F, et al. Whole lung lavage: a unique model for ultrasound assessment of lung aeration changes. *Intensive Care Med*. 2010;36: 999-1007.
30. Rouby JJ, Constantin JM, Roberto De AGC, et al. Mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 2004;101: 228-34.
31. Jambrik Z, Gargani L, Adamicza A, et al. B-lines quantify the lung water content: a lung ultrasound versus lung gravimetry study in acute lung injury. *Ultrasound Med Biol*. 2010;36:2004-10.
32. Zhang X, Qiang B, Hubmayr RD, et al. Noninvasive ultrasound image guided surface wave method for measuring the wave speed and estimating the elasticity of lungs: a feasibility study. *Ultrasonics*. 2011;51:289-95.
33. Bouhemad B, Liu ZH, Arbelot C, et al. Ultrasound assessment of antibiotic induced pulmonary reaeration in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2010;38:84-92.
34. Tsubo T, Sakai I, Suzuki A, et al. Density detection in dependent left lung region using transesophageal echocardiography. *Anesthesiology*. 2001;94:793-8.
35. Stefanidis K, Dimopoulos S, Tripodaki ES, et al. Lung sonography and recruitment in patients with early acute respiratory distress syndrome: A pilot study. *Crit Care*. 2011;15:R185.
36. Jardin F, Bourdarias JP. Right heart catheterization at bedside: a critical view. *Intensive Care Med*. 1995;21: 291-5.
37. Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, et al. Echo-Doppler demonstration of acute *cor pulmonale* at the bedside in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1310-9.
38. Jardin F, Vieillard-Baron A. Is there a safe plateau pressure in ARDS? The right heart only knows. *Intensive Care Med*. 2007;33:444-7.
39. Ryan T, Petrovic O, Dillon JC, et al. An echocardiographic index for separation of right ventricular volume and pressure overload. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5: 918-27.

40. Nielsen J, Nilsson M, Freden F, et al. Central hemodynamics during lung recruitment maneuvers at hypovolemia, normovolemia and hypervolemia. A study by echocardiography and continuous pulmonary artery flow measurements in lung-injured pigs. *Intensive Care Med.* 2006;32:585-94.
41. Vieillard-Baron A. Is right ventricular function the one that matters in ARDS patients? Definitely yes. *Intensive Care Med.* 2009;35:4-6.
42. Vieillard-Baron A, Charron C, Caille V, et al. Prone positioning unloads the right ventricle in severe ARDS. *Chest.* 2007;132:1440-6.

6

Ventilación alveolar como índice pronóstico en el SDRA

Joan M.^a Raurich

Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca

Resumen

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es una complicación de una amplia variedad de enfermedades; las causas más frecuentes siguen siendo la neumonía y la sepsis. La mortalidad de estos pacientes en las unidades de cuidados intensivos (UCI) sigue siendo superior al 40%, incluso en la era de la ventilación protectora pulmonar [1]. De acuerdo con el consenso Americano-Europeo [2], el SDRA se define por una relación entre la presión arterial de oxígeno (PaO_2) y la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) menor o igual a 200, la presencia de infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax y por una presión de enclavamiento pulmonar menor o igual a 18 mmHg o una evidencia clínica de la ausencia de hipertensión auricular izquierda. Sin embargo, el SDRA presenta otras características fisiopatológicas que no forman parte de la definición, como son un elevado

shunt intrapulmonar derecha-izquierda, que conduce a la hipoxemia [3], y un incremento del espacio muerto fisiológico, que altera la excreción de dióxido de carbono (CO_2) [4-7].

El aumento del espacio muerto fisiológico en el SDRA se atribuye a la lesión de los capilares pulmonares por mecanismos inflamatorios y trombóticos, a la obstrucción del flujo de sangre pulmonar en la circulación pulmonar extraalveolar y a áreas con una elevada relación ventilación/perfusión, que pueden alterar la excreción de CO_2 . Por ello, la medición del espacio muerto fisiológico podría ser útil, puesto que reflejaría la extensión de la lesión vascular pulmonar en el SDRA [4, 8].

Existe un creciente interés en la medición del espacio muerto fisiológico o de la ventilación alveolar en la literatura científica, un hecho que se justifica por tratarse de un factor de riesgo independiente asociado a la mortalidad en el SDRA [4-7].

Concepto y medición del espacio muerto

El concepto de espacio muerto se refiere a la parte del volumen de aire de cada inspiración que no penetra en aquellas porciones de los pulmones en las que ocurre el intercambio de gases y es exhalado después sin intercambio. En otras palabras, el espacio muerto incluye las áreas del pulmón que son ventiladas pero no perfundidas. Esta fracción del volumen tidal (VT) se conoce como espacio muerto (VD), mientras que la parte efectiva del volumen minuto que sí intercambia gas es conocida como ventilación alveolar. La relación entre ellas se expresa como sigue:

$$\text{Ventilación alveolar} = f(VT - VD)$$

(f es la frecuencia respiratoria)

En el SDRA, el flujo de sangre pulmonar está comprometido en áreas pulmonares que permanecen bien ventiladas, por lo que el VD debe estar elevado.

El volumen del VD refleja la suma de dos componentes del volumen pulmonar: *a)* el VD anatómico (VD_{anat}), también llamado de las vías aéreas, que comprende el volumen de las cavidades nasal, faríngea y de las vías aéreas de conducción que no intervienen en el intercambio de gases, y *b)* el VD alveolar (VD_{alv}), que comprende a los alveolos bien ventilados pero mal perfundidos. Durante la ventilación mecánica, al VD_{anat} se debe sumar el VD adicional del respirador, los conectores y los sistemas de humidificación y calentamiento del aire inspirado. La suma del VD_{anat} y del VD_{alv} se conoce como VD fisiológico (VD_{fisiol}); su valor se considera normal si no excede de 0,3.

Visión histórica

En el año 1891, Bohr, basándose en que todo el CO₂ espirado está contenido en el volumen de gas alveolar (V'CO₂ = V'A × FACO₂), describió la siguiente fórmula para el cálculo del VD_{anat}:

$$VD_{anat} / VT = (FACO_2 - FECO_2) / FACO_2$$

donde V'CO₂ es el CO₂ espirado (la producción de CO₂), V'A el volumen alveolar, FACO₂ la fracción alveolar de CO₂, VT el volumen tidal y FECO₂ la fracción espirada media de CO₂. La fórmula también se puede escribir en presiones, dado que la presión de CO₂ es igual a la fracción de CO₂ multiplicada por la presión barométrica menos la presión del vapor de agua:

$$VD_{anat} / VT = (PACO_2 - PECO_2) / PACO_2$$

El problema que planteaba la fórmula de Bohr era la imposibilidad de medir el CO₂ alveolar.

En 1938, Enghoff sustituyó en la fórmula de Bohr la PACO₂ por la presión arterial de CO₂ (PaCO₂) para representar el gas alveolar «ideal», siendo aceptado como definición del VD_{fisiol} (por convenio se aceptó que la PACO₂ ideal es igual a la PaCO₂). Así, el VD_{fisiol} representa la suma de los VD_{anat} y VD_{alv}:

$$VD_{fisiol} / VT = (PaCO_2 - PECO_2) / PaCO_2$$

El VD_{alv} puede calcularse por la sustracción del VD_{anat} al VD_{fisiol}:

$$VD_{alv} / VT = VD_{fisiol} / VT - VD_{anat} / VT$$

Una aproximación frecuentemente utilizada se basa en el hecho que la diferencia entre la PaCO₂ y el valor de la presión de CO₂ al final de la espiración se debe en parte al VD_{alv}, siendo la fórmula:

$$VD_{alv} / VT = (PaCO_2 - PetCO_2) / PaCO_2$$

donde PetCO₂ representa la presión de CO₂ al final de la espiración (*end-tidal* de CO₂).

Estas ecuaciones siguen el modelo pulmonar propuesto en el año 1949 por Riley y Courcier [9], basado en tres compartimientos pulmonares únicos y distintos:

- Alvéolos ventilados pero no perfundidos (VD_{alv}).
- Alvéolos perfundidos pero no ventilados (*shunt* intrapulmonar).
- Alvéolos idealmente perfundidos y ventilados.

Sin embargo, este modelo tiene varias limitaciones. El pulmón consta de millones de alvéolos con un amplio rango de relaciones de ventilación/perfusión. Así, la excreción de un gas debe ser la división entre la concentración del gas espirado y la concentración venosa mixta del gas. Éste es el principio básico de la técnica de eliminación múltiple de gases inertes (MIGET). Además, el cálculo del VD mediante las ecuaciones puede ser erróneo por varios factores [10]:

- El *shunt* derecha-izquierda, que puede incrementar el CO₂ arterial más que el alveolar o el PetCO₂ (espacio muerto por *shunt*). Sin embargo, la influencia del *shunt* sobre el espacio muerto es pequeña con valores de *shunt* bajos y no es

hasta valores de *shunt* del 50% que el error en el cálculo del VD alcanza el 10% del VT [11].

- Los diferentes valores de CO₂ alveolar debido a la desigual distribución de la relación ventilación/perfusión. Así, no hay un único valor de CO₂ alveolar y de PetCO₂ (pendiente en la meseta alveolar).
- La moderada solubilidad del CO₂ en la sangre hace difícil poder distinguir entre VD y regiones que están excesivamente ventiladas en relación con la perfusión (elevada relación ventilación/perfusión).

Métodos de medición del espacio muerto

Fórmulas (bolsa de Douglas)

La técnica más habitual en las UCI se basa en la recogida del gas espirado en una bolsa impermeable (bolsa de Douglas) desde una válvula unidireccional que separa el aire espirado del inspirado. El gas espirado es recogido durante 1 a 5 minutos y la fracción espirada de CO₂ se mide con un analizador de CO₂ (puede ser el analizador de gases en sangre). En los pacientes con ventilación mecánica, cuando la recogida del gas espirado se realiza a la salida de la válvula espiratoria, deberá corregirse por el volumen compresible de los circuitos del respirador [12, 13]. Durante la recogida del gas se extrae una muestra de sangre arterial para medir la PaCO₂.

Algunos respiradores incorporan analizadores de CO₂ que permiten la medición automatizada del valor medio espirado de CO₂ y, además, el PetCO₂ y la producción de CO₂.

Otra forma relativamente sencilla de valorar la magnitud del VD_{alv} es por medio de la diferencia entre la $PaCO_2$ y la $PetCO_2$ [14]: a mayor diferencia entre la $PaCO_2$ y la $PetCO_2$ mayor es el valor del VD_{alv} .

Capnografía volumétrica

Un método alternativo a las fórmulas es la capnografía volumétrica descrita por Fowler en 1948 (originalmente se realizaba con un analizador de nitrógeno, que posteriormente se sustituyó por un analizador de CO_2), que muestra la concentración de CO_2 en ordenadas y el volumen exhalado en abscisas. Se distinguen tres fases (fig. 1): al inicio de la espiración la presión de CO_2 es cero, al ser gas procedente del VD_{anat} (fase I); después, el capnograma sube rápidamente como mezcla del gas del espacio muerto y del gas alveolar (fase II) y, finalmente, forma una meseta durante la mayor parte de la espiración, conocida como meseta alveolar (fase III).

El procedimiento de Fowler para medir el VD está basado en un método geométrico de

áreas equivalentes ($p = q$), que se obtienen al cruzar la extrapolación de la fase III de la concentración de CO_2 espirado en el tiempo con una línea vertical sobre la fase II que obtenga iguales áreas p y q (fig. 2). La capnografía volumétrica, junto con la medición de la $PaCO_2$, permite determinar el VD_{anat} , el VD_{alv} , el volumen alveolar y el volumen de CO_2 exhalado (la producción de CO_2) (fig. 2). Estableciendo la relación con el VT, se obtienen los diferentes VD [15]:

$$VD_{fisiol} / VT = (Y + Z) / (X + Y + Z)$$

$$VD_{alv} / VT = Y / (X + Y + Z)$$

$$VD_{anat} / VT = Z / (X + Y + Z)$$

Una modificación al método descrito para medir el VD_{anat} , introducida por Langley en 1975, consiste en sustituir en ordenadas la concentración de CO_2 por la producción de CO_2 y confrontarlo en abscisas también al volumen espirado. El VD_{anat} se calcula extrapolando la primera parte lineal de la pendiente de produc-

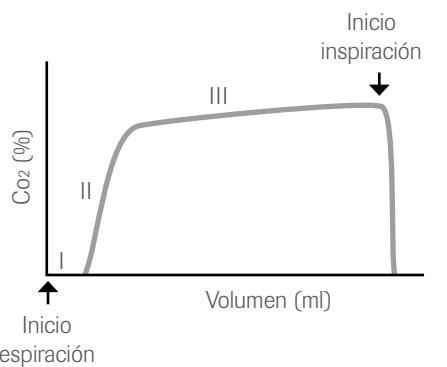


Figura 1. Fases del capnograma.

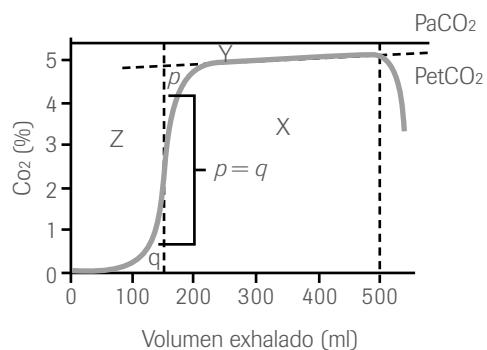


Figura 2. Las distintas áreas de la capnografía de volumen: espacio muerto anatómico, espacio muerto alveolar, volumen alveolar exhalado.

ción de CO₂ sobre el volumen en el eje de la abscisa (fig. 3). La medición del VD_{fisiol} mediante capnografía volumétrica es tan precisa como la obtenida por la técnica de un monitor metabólico [13].

El principal inconveniente de estos métodos de capnografía es que están unidos a un criterio subjetivo visual para establecer el límite entre la fase II y la fase III y, en consecuencia, en definir la pendiente. Esto se agrava en pacientes con alteración de la homogeneidad de la relación ventilación/perfusión pulmonar. La utilización de índices de capnografía computarizados pretende obviar este inconveniente [16]. De acuerdo con el estudio de Romero et al. [16], una ventaja adicional de medir el volumen alveolar exhalado y no el VD_{fisiol} es la mayor independencia a los cambios de VT.

Eliminación múltiple de gases inertes (MIGET)

Esta técnica permite la construcción virtual de la distribución continua de la relación ven-

tilación/perfusión desde 0 (*shunt*), hacia 1 (normal) y hasta el infinito (espacio muerto). Sin embargo, la complejidad de la técnica la relega a la investigación.

Factores que influyen en el valor del espacio muerto anatómico y fisiológico

- ▶ Género. El volumen del VD_{anat} es alrededor de 50 ml mayor en los varones que en las mujeres, pero sin diferencias en el VD_{fisiol} por el mayor VT de los varones.
- ▶ Edad. El VD_{anat} se incrementa aproximadamente 1 ml por año y, por lo tanto, también el VD_{fisiol}.
- ▶ Tamaño del sujeto. El valor del VD_{anat} en el adulto es aproximadamente de 2 ml/kg; sin embargo, no puede predecirse sólo por el peso [17].
- ▶ Postura. El valor típico del VD_{anat} es de 150 ml en posición de sentado y de 100 ml en posición supina. En parte por los cambios en el VD_{anat}, el VD_{fisiol}, desciende con la posición de supino respecto a la posición de sentado.
- ▶ Posición del cuello. En extensión aumenta mientras que en flexión disminuye.
- ▶ Volumen pulmonar al final de la inspiración. El VD_{anat} aumenta 20 ml por cada litro de incremento en el volumen pulmonar.
- ▶ Fármacos. Los broncodilatadores que actúan en la musculatura bronquiolar incrementan discretamente el espacio muerto anatómico intratorácico.
- ▶ Patología. Los cambios en el VD_{fisiol} son característicos de múltiples enfermedades pulmonares, como el embolismo pulmonar, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o el SDRA.

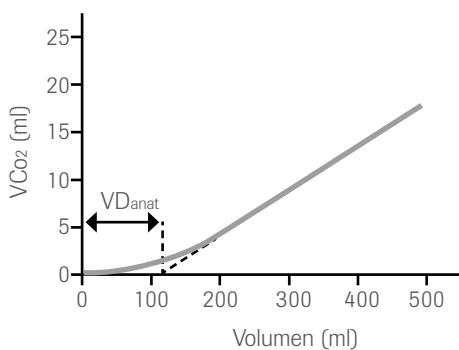


Figura 3. Curva de la eliminación de CO₂ (V'CO₂) en función del volumen espirado.

Efectos de la ventilación mecánica sobre el espacio muerto anatómico y fisiológico

- Intubación endotraqueal. La intubación endotraqueal, tanto con un tubo orotraqueal como por traqueostomía, reduce el espacio muerto anatómico extratorácico. Sin embargo, como ya se ha comentado, el espacio muerto del respirador, los conectores y los sistemas de humidificación y calentamiento del aire inspirado pueden contrarrestar la ventaja o incluso pueden incrementar el espacio muerto anatómico.
- Volumen tidal. Los cambios en el VT afectan poco al VD_{anat} , pero lógicamente modifican el VD_{fisiol} [18]. Para reducir la variabilidad y poder comparar los espacios muertos fisiológicos, los pacientes deben estudiarse con un VT similar [4].
- Presión positiva al final de la espiración (PEEP). El valor de presión positiva no tiene efectos importantes sobre la medición del VD_{fisiol} en pacientes con SDRA [4].
- Volumen compresible de los circuitos. El volumen compresible o compliance de los circuitos comerciales suele estar entre 2 y 3 ml/cmH₂O. Cuando el volumen espirado por el paciente se mide en la válvula espiratoria del respirador, deberá corregirse por el volumen compresible de los circuitos [12, 13].
- Fugas. Las fugas en el circuito del respirador, en el neumotaponamiento del tubo endotraqueal o de aire a través de los drenajes torácicos por fístulas broncopleurales, invalidan la medición del VD.

Espacio muerto y ventilación alveolar como índices pronósticos en el SDRA

Desde hace varios años se conoce que el VD está aumentado en el SDRA [8, 19], pero su relación con la mortalidad no se estableció hasta el estudio de Nuckton et al. [4] en el año 2002. Realizado en 179 pacientes con SDRA, los autores hallaron que el VD_{fisiol} estaba incrementado en la fase inicial de SDRA y que los valores elevados se asociaban a un incremento en la mortalidad. En un subgrupo de 59 pacientes a los que midieron el VD_{fisiol} durante los 6 primeros días del SDRA, también observaron que la elevación mantenida del VD_{fisiol} era característica de los pacientes que fallecían [5]. Además, en otro subgrupo de 34 enfermos también hallaron que el VD_{fisiol} elevado, medido durante la fase intermedia del SDRA (día 9), se asociaba a aumento en la mortalidad Nuckton et al. [4]. Recientemente, Raurich et al. [7] también observaron, en 80 pacientes estudiados durante la fase inicial del SDRA y en 59 durante la fase intermedia del SDRA (días 8-10), la asociación entre el aumento del VD y el incremento en la mortalidad (fig. 4).

Analizando el conjunto de estos estudios, cabe destacar que por cada incremento del VD_{fisiol} de 0,05 el riesgo de fallecer aumenta alrededor de 1,5 veces en la fase inicial del SDRA y 3 veces en la fase intermedia (fig. 5). Estos datos apoyarían la idea de que el VD_{fisiol} refleja la extensión de la lesión vascular pulmonar en el SDRA [4, 8].

Muy interesantes son los resultados del estudio de Lucangelo et al. [6], que apoyan los de los trabajos mencionados anteriormente. En él, los autores observaron, mediante la capnografía volumétrica, que de los distintos índices que valoran el VD el que mejor se relaciona con la mortalidad en el SDRA es el V'A espirado. Además, el V'A presenta la ventaja adicional de ser el índice que menos afectado resulta por las alteraciones hemodinámicas [6] y por los cambios en el VT [16].

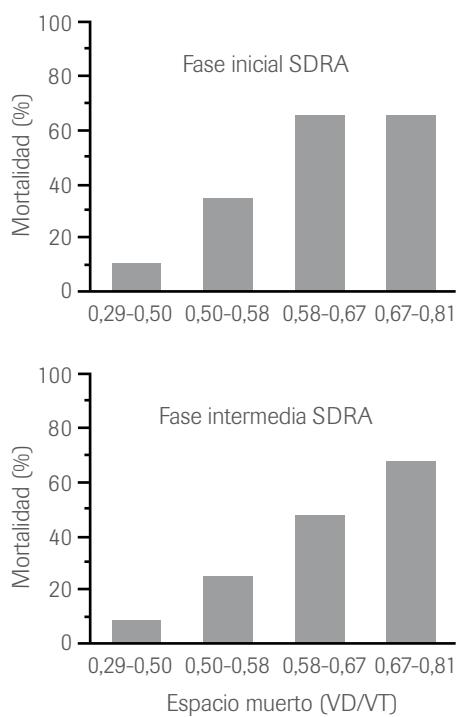


Figura 4. Mortalidad (%) en función del espacio muerto fisiológico agrupado en cuartiles en 80 pacientes en la fase inicial del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y en 59 pacientes en la fase intermedia. (Adaptado de Raurich et al. [7].)

Valoración del efecto de determinados tratamientos en el espacio muerto en el SDRA

Nuckton et al. [4] sugieren que la medición del VD podría ayudar a los clínicos a identificar a los pacientes que más podrían beneficiarse de determinados tratamientos, especialmente cuando se quiere valorar el efecto de un tratamiento en los pacientes más graves. Sin embargo, pocos estudios han analizado este aspecto.

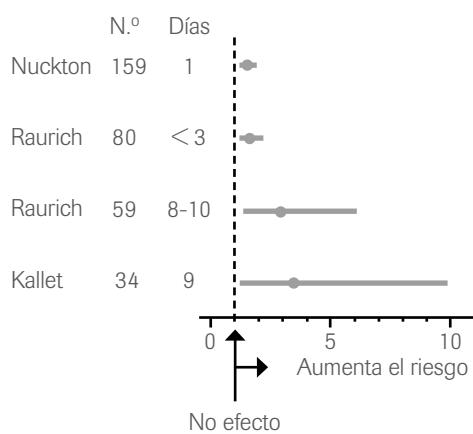


Figura 5. Representación gráfica de la asociación entre el valor del espacio muerto fisiológico y la mortalidad de los estudios de Nuckton [4], Raurich [7] y Kallet [5]. Los puntos representan el riesgo de morir (*odds ratio*) y las líneas el intervalo de confianza del 95%. N.º: número de pacientes. Días: días transcurridos desde el inicio del SDRA.

Liu et al. [21], basándose en los efectos de la proteína C activada (PCA) sobre la inflamación y la coagulación, estudiaron en 75 pacientes con SDRA (grupo placebo 38 pacientes y grupo PCA 37) los efectos que producían la administración de PCA sobre el VD, medido por capnografía volumétrica, y sobre el tiempo de ventilación mecánica y la supervivencia. A pesar de que la PCA redujo el VD a los 4 días de tratamiento ($p = 0,02$), sin observar cambios en el grupo placebo, no hallaron efectos beneficiosos sobre el tiempo de ventilación mecánica y la supervivencia respecto al grupo placebo.

El tratamiento con corticosteroides en el SDRA persistente no ha demostrado efectos beneficiosos ni en la supervivencia ni en el tiempo de ventilación mecánica [22] de estos pacientes. En este estudio, sin embargo, observaron una mejora de la oxigenación a partir del tercer-cuarto día desde el inicio del tratamiento con corticosteroides respecto al grupo placebo. Basándose en esto, Raurich et al. [23] han valorado los efectos de la administración de corticosteroides sobre la oxigenación y sobre el VD_{fisiol} en 19 pacientes con SDRA persistente. En el estudio se observó una mejora estadísticamente significativa tanto de la oxigenación como del VD_{fisiol} a partir del cuarto día de tratamiento (fig. 6). Además, la mejora se producía tanto en los pacientes tratados antes de los 15 días del inicio del SDRA como en los tratados más tarde, a partir de los 15 días. A pesar de que el estudio tiene importantes limitaciones debidas al reducido número de pacientes y al no disponer de un grupo control, plantea la posibilidad de que el tratamiento con corticosteroides pueda reducir el tiempo de ventilación mecánica en los pacientes con

SDRA persistente y con un VD_{fisiol} elevado, superior al 0,55 [5].

Gattinoni et al. [24] observaron en 225 pacientes con SDRA tratados con un cambio de la posición corporal desde decúbito supino a decúbito prono, sin modificar los parámetros del respirador, una asociación entre las variaciones en la $PaCO_2$ y la supervivencia. Cuanto más se reducía la $PaCO_2$ mayor era la supervivencia. La reducción de la $PaCO_2$ se atribuyó a una mejora de la eficacia de la ventilación alveolar por una disminución del VD_{fisiol} . Recientemente Charron et al. [25] comprobaron en 13 pacientes con SDRA, al pasar de la posición de decúbito supino a la de decúbito prono, que los cambios de la $PaCO_2$ se asociaban con cambios en el VD_{alv} y en la compliencia del sistema respiratorio, mientras que no hallaron asociación entre los cambios en el VD_{alv} y los cambios en la oxigenación (PaO_2/FiO_2).

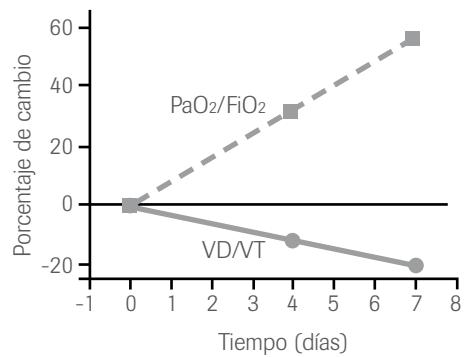


Figura 6. Porcentaje de cambio en la oxigenación (PaO_2/FiO_2) y en el espacio muerto fisiológico (VD/VT) a los 4 y 7 días de tratamiento con corticosteroides en 19 pacientes con SDRA persistente. PaO_2/FiO_2 en línea discontinua y VD/VT en línea continua. (Adaptado de Raurich et al. [23].)

Estos estudios sugieren la potencial utilidad de medir el VD para valorar los efectos fisiopatológicos de determinados tratamientos sobre el SDRA. Cuestión aparte, pero esencial, es que los efectos fisiopatológicos de determinados tratamientos se traduzcan en beneficios para los pacientes, como en la mortalidad o en la reducción del tiempo de ventilación mecánica.

Resumen

Las mediciones del VD o del V'A se han mostrado útiles como índices pronósticos tanto en la fase inicial como en la intermedia del SDRA. Además, estos índices sirven para valorar los efectos de determinados tratamientos dirigidos a la lesión pulmonar en el SDRA, actuando de marcadores de los cambios pulmonares. Sin embargo, queda por demostrar los posibles efectos beneficiosos de estos tratamientos sobre la mortalidad y el tiempo de ventilación mecánica de los pacientes afectados del SDRA.

Bibliografía

1. Villar J, Blanco J, Añon JM, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med.* 2011;37(12):1932-41.
2. 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.
3. Mancini M, Zavala E, Mancebo J, et al. Mechanisms of pulmonary gas exchange improvement during a protective ventilatory strategy in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1448-53.
4. Nuckton TJ, Alonso JA, Kallet RH, et al. Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2002;346(17):1281-6.
5. Kallet RH, Alonso JA, Pittet JF, Matthay MA. Prognostic value of the pulmonary dead-space fraction during the first 6 days of acute respiratory distress syndrome. *Respir Care.* 2004;49(9):1008-14.
6. Lucangelo U, Bernabè F, Vatua S, et al. Pronostic value of different dead space indices in mechanically ventilated patients with acute lung injury and ARDS. *Chest.* 2008;133(1):62-71.
7. Raurich JM, Vilar M, Colomar A, et al. Prognostic value of the pulmonary dead-space fraction during the early and intermediate phases of acute respiratory distress syndrome. *Respir Care.* 2010;55(3):282-7.
8. Gattinoni L, Bombino M, Pelosi P, et al. Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome. *JAMA.* 1994;271(22):1772-9.
9. Riley RL, Cournand A. Ideal alveolar air and the analysis of ventilation-perfusion relationships in the lungs. *J Appl Physiol.* 1949;1(12):825-47.
10. Hedenstierna G, Sandhagen B. Assessing dead space. A meaningful variable? *Minerva Anestesiol.* 2006;72(6):521-8.
11. Mecikalski MB, Cutillo AG, Renzetti AD Jr. Effect of right-to-left shunting on alveolar dead space. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1984;20(6):513-9.
12. Ibáñez J, Jaume G, Raurich J, García S. Medición de la relación espacio muerto volumen corriente durante la ventilación mecánica. Comparación de tres métodos. *Med Intensiva.* 1981;5(3):138-42.
13. Kallet RH, Daniel BM, García O, Matthay MA. Accuracy of physiologic dead space measurements in patients with acute respiratory distress syndrome using volumetric capnography: comparison with the metabolic monitor method. *Respir Care.* 2005;50(4):462-7.
14. Hardman JG, Aitkenhead AR. Estimating alveolar dead space from the arterial to end-tidal CO₂ gradient: a modeling analysis. *Anesth Analg.* 2003;97(6):1846-51.
15. Fletcher R, Jonson B, Cumming G, Brew J. The concept of deadspace with special reference to the

- single breath test for carbon dioxide. *Br J Anaesth.* 1981;53(1):77-88.
16. Romero PV, Lucangelo U, López AJ, et al. Physiologically based indices of volumetric capnography in patients receiving mechanical ventilation. *Eur Respir J.* 1997;10(6):1309-15.
17. Brewer LM, Orr JA, Pace NL. Anatomic dead space cannot be predicted by body weight. *Respir Care.* 2008;53(7):885-91.
18. Kiiski R, Takala J, Kari A, Milic-Emili J. Effect of tidal volume on gas exchange and oxygen transport in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146(5):1131-5.
19. Lamy M, Fallat RJ, Koeniger E, et al. Pathologic features and mechanisms of hypoxemia in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1976;114(2):267-84.
20. Kallet RH, Siobal MS. Measuring dead space: does it really matter? or, what are we waiting for? *Respir Care.* 2010;55(3):350-2.
21. Liu KD, Levitt J, Zhuo H, et al. Randomized clinical trial of activated protein C for the treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(6):618-23.
22. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2006;354(16):1671-84.
23. Raurich JM, Ferreruela M, Llompart-Pou JA, et al. Potential effects of corticosteroids in physiological dead space fraction in acute respiratory distress syndrome. *Respir Care.* 2011 (en prensa).
24. Gattinoni L, Vagginelli F, Carlesso E, et al. Decrease in PaCO₂ with prone position is predictive of improved outcome in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2003;31(12):2727-33.
25. Charron C, Repesse X, Bouferrache K, et al. PaCO₂ and alveolar dead space are more relevant than PaO₂/FiO₂ ratio in monitoring the respiratory response to prone position in ARDS patients: a physiological study. *Crit Care.* 2011;15(4):R175.

7

Condensado de aire exhalado en pacientes críticos ventilados mecánicamente

Oriol Roca^{1,2}, Sandra Leal¹, Joan R. Masclans¹

¹ Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR). Barcelona. Universitat Autònoma de Barcelona

² CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Instituto de Salud Carlos III. Madrid

Resumen

El fenómeno inflamatorio desempeña un importante papel en el desarrollo y progresión de una gran variedad de enfermedades pulmonares, como el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) [1] y la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica (VM). De hecho, la modulación de la respuesta inflamatoria es uno de los objetivos en el tratamiento de los pacientes con SDRA [2]. Por estos motivos, el control y seguimiento y la cuantificación del grado de inflamación pulmonar es de enorme interés. Tradicionalmente, la evaluación de la respuesta inflamatoria en el área pulmonar implicaba el empleo de técnicas invasivas –como la fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar (LBA)– para la obtención de muestras del tracto respiratorio inferior. Sin embargo, esta técnica puede pre-

sentar complicaciones importantes, en especial en los pacientes críticos. En consecuencia, la investigación en métodos no invasivos de estimación del grado de inflamación pulmonar, como el análisis del aire exhalado, es de gran interés.

El aire exhalado contiene varias moléculas volátiles, como el óxido nítrico (NO) o el monóxido de carbono (CO), y otras sustancias no volátiles, que incluyen proteínas, lípidos y antioxidantes. El enfriamiento del aire espirado resulta en una muestra líquida generada mediante condensación y conocida como condensado de aire exhalado (CAE) [3], la cual contiene las moléculas no volátiles liberadas desde el líquido de revestimiento del epitelio respiratorio en forma de pequeñas gotas. Los mecanismos exactos que subyacen en la transferencia de las sustancias del líquido alveolar hacia el aire espirado, así

como los factores que pueden influir en este proceso, todavía no son del todo conocidos. Sin embargo, el análisis del CAE se basa en la hipótesis de que las partículas del aire exhalado reflejan la composición del líquido de revestimiento alveolar. Por tanto, la obtención del CAE es un método no invasivo de obtención de muestras del tracto respiratorio inferior. De hecho, en las muestras es posible detectar marcadores de inflamación y una gran variedad de moléculas cuyas concentraciones están influenciadas por la existencia de enfermedades pulmonares y que pueden ser moduladas por distintas intervenciones terapéuticas. Por consiguiente, el análisis del CAE puede ser un instrumento útil para el seguimiento y el control no invasivo de la evolución de algunas patologías. No obstante, todavía existen pocos estudios en donde se incluyan pacientes críticos VM [4-16].

El objetivo del presente capítulo es revisar la evidencia actual sobre la utilización del CAE en estos pacientes con o sin evidencia de lesión pulmonar aguda (LPA).

Aspectos generales sobre la obtención del condensado de aire exhalado

Origen y formación del CAE

El análisis del CAE se basa en la hipótesis de que el condensado está formado a partir de las gotas en forma de aerosol del fluido del revestimiento de la superficie del epitelio del sistema respiratorio; sin embargo, el origen exacto del CAE es incierto y se desconoce

la contribución precisa de cada componente del sistema respiratorio en la composición final de las muestras obtenidas.

En pacientes no ventilados, las muestras de CAE se obtienen por el aire espirado a través de la boca; en cambio, en pacientes con VM la potencial contaminación oral de la muestra es mínima [8-11, 14]; a pesar de ello, los mediadores inflamatorios también pueden tener diferente origen: mientras que algunos, como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el 8-isoprostan [5, 7, 17], proceden de las vías respiratorias inferiores, otros, como el amonio, pueden originarse en las vías superiores (orofaringe). Por tanto, las concentraciones de los diferentes biomarcadores obtenidos mediante CAE no pueden compararse con las obtenidas mediante LBA [18]. Además, otros factores, como el equipo de condensación utilizado, la dilución de la muestra de CAE y la presencia de enfermedad, pueden influir en la concentración de los biomarcadores presentes en el CAE.

Equipos de condensación e influencia del revestimiento

Los primeros estudios sobre CAE en pacientes con VM fueron realizados con dispositivos de recogida de aire exhalado propios [4-7]; posteriormente, se han comercializado algunos condensadores y hoy día los dos más utilizados son EcoScreen® (Erich Jaeger GmbH, Hoechberg, Alemania) y RTube® (Respiratory Research Inc., Charlottesville, VA, Estados Unidos). EcoScreen mantiene una temperatura constante de $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a lo largo de todo el tiempo que dura la recogida de la muestra. RTube es un dispositivo de refrigeración

previa a la obtención de la muestra y es altamente sensible a las elevadas temperaturas del ambiente. Asimismo, las concentraciones de biomarcadores en la muestra de CAE pueden resultar alteradas por el revestimiento del condensador o por el tipo de condensador utilizado; por ejemplo, un condensador con silicona o vidrio es más eficiente en la detección de 8-isoprostano o albúmina, mientras que las bajas temperaturas utilizadas en la recolección mediante el sistema RTube pueden producir una mayor acidificación de las muestras [3]. No obstante, las diferencias metodológicas existentes entre los estudios realizados dificultan la comparación de los resultados obtenidos.

Dilución del CAE

Como se ha señalado anteriormente, las sustancias no volátiles se pueden añadir al aire espirado en forma de gotas de aerosol desde la superficie de revestimiento del epitelio del sistema respiratorio; no obstante, el principal componente de la muestra de CAE es el vapor de agua [3]. Por lo tanto, la concentración del CAE depende principalmente de la proporción de vapor de agua que contiene, y puede ser diferente incluso en muestras de un mismo paciente recogidas en dos momentos distintos. Por otro lado, la extrema dilución de las muestras obtenidas provoca que la concentración de la mayoría de los biomarcadores en el CAE sea cercana al límite inferior de la sensibilidad de las técnicas de análisis utilizadas. De este hecho derivan dos problemas principales: la necesidad de describir un factor de dilución que permita comparar las diferentes muestras obtenidas y la necesidad de aumentar la concentración de la muestra.

Se han descrito diferentes factores de dilución, como el total de cationes exhalados, la concentración de urea o de proteínas y la conductividad de las muestras liofilizadas [3]. Sin embargo, existen razones que han limitado su aplicación en los estudios realizados. En primer lugar, no se ha demostrado que aumente la reproducibilidad de los resultados obtenidos; en segundo lugar, es poco probable que todos los cambios observados en la concentración de los biomarcadores analizados puedan explicarse por cambios en la dilución de la muestra de CAE [3]; finalmente, su medición aumenta la complejidad del análisis y puede introducir otro parámetro de confusión debido a que también posee un cierto grado de variabilidad.

La segunda consecuencia de la enorme dilución que sufren las muestras de CAE es la necesidad de incrementar la concentración de los biomarcadores que encontramos en ellas con el fin de que sean más fácilmente detectables con las técnicas utilizadas. En este sentido, ha sido frecuentemente utilizada la liofilización de las muestras [3, 9, 11, 14].

Biomarcadores en el condensado de aire exhalado

Acidez del CAE

El pH del líquido de revestimiento del epitelio respiratorio es el resultado de un equilibrio entre los sistemas tampón y la producción y liberación de ácidos en la vía aérea [3]. La homeostasis del pH es un punto clave, ya que

su acidificación conlleva consecuencias para el funcionamiento de las vías respiratorias, como daño celular epitelial, incremento del estrés oxidativo, disminución de la motilidad ciliar, alteración en el reclutamiento y función de células inflamatorias, y cambios en el transporte y metabolismo de fármacos.

El grado de acidez de la vías respiratorias y del pulmón es un marcador inflamatorio en diversas enfermedades pulmonares [19, 20], como la LPA [9, 10, 12, 14-16] (**tabla 1**). De hecho, en pacientes con LPA, se ha observado la exis-

tencia de una correlación inversa entre el pH del CAE y la concentración de citocinas proinflamatorias [9]. Existen mecanismos varios que pueden conducir a la acidificación del CAE en la LPA. El primero es el aumento de la producción de lactato, típica de ambientes hipóxicos, debido a la continua utilización de la glucosa [9]. El segundo es una reducción en la capacidad tamponadora local como consecuencia de la inhibición de la enzima glutaminasa.

La acción amortiguadora del sistema de la glutaminasa fue descrita por primera vez en

Tabla 1. Valores de pH en CAE en pacientes críticos ventilados mecánicamente

| Referencia | n | Pacientes | Edad (años) | Condensador CAE | Método | pH CAE |
|---------------------|----|--|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Gessner et al. [9] | 35 | Sin LPA/SDRA, 8 LPA, 12 SDRA, 15 | 61 ± 15* | EcoScreen | Desaireación | 5,98 ± 0,36* |
| Walsh et al. [12] | | Pacientes VM | | Condensador continuo no comercial | | |
| Moloney et al. [10] | 45 | Revascularización coronaria, 26 Resección pulmonar, 19 | 64 (56-72) [#] | RTube | Desaireación | |
| Roca et al. [14] | 6 | LPA | 56 (46-76) [§] | EcoScreen | Desaireación | 7,66 (7,58-7,75) [§] |
| Roca et al. [15] | 10 | VM (no LPA) | 60 (52-73) [§] | EcoScreen | Desaireación | 7,49 (7,28-7,70) [§] |
| Bastin et al. [16] | 30 | Pacientes con ventilación unipulmonar por resección pulmonar | 59 (23-80) [†] | RTube | Desaireación Preoperatorio | 6,51 ± 0,43* |

CAE: condensado de aire exhalado. LPA: lesión pulmonar aguda. SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo. VM: ventilación mecánica. Resultados expresados como *media ± desviación estándar, [#]mediana (rango), [§]mediana (rango intercuartílico) o [†]media (rango).

pacientes asmáticos [20]. La inhibición de la glutaminasa disminuye la producción de amoniaco (NH_3) y, como consecuencia, la capacidad para tamponar los protones libres en las vías respiratorias, resultando en una disminución en el pH del CAE. Más recientemente se han corroborado niveles de amonio (NH_4) más bajos en el CAE de pacientes con LPA, lo que sugiere que la inhibición de la actividad de la glutaminasa puede desempeñar algún papel en la acidificación del CAE de los pacientes con LPA [9].

Finalmente, la inflamación neutrofílica y el estrés oxidativo del tracto respiratorio, presente en muchas enfermedades pulmonares [19], pueden contribuir a la acidificación de las muestras de CAE, pudiendo revertirse éste mediante terapia antiinflamatoria. Por lo tanto, la inflamación podría activar ciertos procesos que aumentan la acidificación de las vías respiratorias: en primer lugar, puede aumentar la actividad de NADPH comportando la producción de superóxidos; en segundo lugar, la actividad de la glutaminasa, la cual contribuye a la alcalinización de la vía aérea proximal, se encuentra disminuida ante la presencia de interferón gamma (IFN- γ) y de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) [20] y, por último, la necrosis de los macrófagos y neutrófilos reclutados por la estimulación de citocinas disminuye el pH del CAE.

La principal ventaja de la medición del pH del CAE en comparación con otros biomarcadores es que se puede realizar a pie de cama o incluso de manera continua [12]; por otra parte, se ha observado una correlación inversa entre la duración de ventilación mecánica y el pH del CAE [15], además de mostrar una tendencia a disminuir durante la ventilación

unipulmonar de la cirugía de resección pulmonar [16]. Ambos resultados sugieren que el pH del CAE puede considerarse como un biomarcador no invasivo y a tiempo real de la lesión pulmonar asociada a la ventilación mecánica. El pH del CAE debe considerarse como una medida robusta, reproducible y de fácil obtención, de la acidez de la vía respiratoria [16].

Un hecho importante a remarcar es que la medición del pH en las muestras de CAE permite la detección de cierto grado de inflamación aun cuando no exista evidencia clínica de lesión pulmonar [10, 15, 16]. Sin embargo, diferentes factores pueden influir en el pH. A modo de ejemplo, el dióxido de carbono (CO_2), que es el principal componente volátil que contienen las muestras de CAE, tiene un profundo efecto sobre su acidez: inmediatamente después de la recolección, el pH del CAE es muy inestable debido a la evaporación de CO_2 de la muestra cuando ésta entra en contacto con el aire ambiente, por lo que el pH aumenta progresivamente a medida que el CO_2 se va evaporando. Así pues, debido al contenido de CO_2 , el pH del CAE no es una representación exacta del nivel de acidificación del fluido de revestimiento epitelial y, por esta razón, sería necesario realizar algún procedimiento de estandarización de la muestra para poder hacerlas comparables. En este sentido, se han descrito dos métodos principales: a) la «desaireación» de la muestra con un gas inerte para eliminar el CO_2 del CAE, mejorando así la reproducibilidad de las medidas [3] y haciendo a su vez que el pH CAE sea más representativo de la acidez del fluido de revestimiento epitelial, y b) se ha demostrado más recientemente que el pH del CAE estandarizado en función de la

presión parcial de CO₂ podría proporcionar una mayor reproducibilidad en la medida del pH del CAE.

Compuestos relacionados con el óxido nítrico

Los metabolitos del NO han sido considerados como marcadores de inflamación pulmonar y varios de estos marcadores pueden medirse en el CAE [3]. El NO es un compuesto volátil con una vida media muy corta que reacciona fuertemente con las especies reactivas del oxígeno (como el superóxido) para formar especies reactivas del nitrógeno (como el peroxinitrito). Los compuestos derivados del estrés nitrogenado más frecuentemente medidos en el CAE son el nitrito (NO₂) y el nitrato (NO₃), que son los productos estables finales del peroxinitrito y que han sido utilizados como marcadores de la producción de NO.

En tres estudios se ha medido la concentración de nitritos y nitratos en el CAE de pacientes ventilados con o sin LPA [8, 14, 15] (**tabla 2**). Gessner et al. [8] observaron una correlación entre la concentración de CAE-NO₂ y el volumen corriente (V_t) usado en pacientes con VM con independencia de la existencia de LPA. Además, esta correlación fue más importante cuanto más grave era la afectación pulmonar. Del mismo modo, se observó una mayor concentración de CAE-NO₂ en pacientes ventilados con V_t similares cuando estos cumplían criterios de SDRA en comparación con los que no presentaban una afectación pulmonar tan grave. Dado que la liberación de NO puede estar estimulada por fuerzas mecánicas, los resultados observados pueden atribuirse a la existencia de un mayor grado de estrés mecánico a un mismo V_t en pacientes con SDRA, debido a la pérdida de capacidad funcional secundaria al colapso de las zonas dependientes del pulmón.

Tabla 2. Concentraciones de óxido nítrico en pacientes críticos ventilados mecánicamente

| Referencia | n | Lesión pulmonar | Edad (años) | Condensador CAE | Compuestos de ON | Valores |
|--------------------|----|--|-------------------------------------|-----------------|----------------------|--|
| Gessner et al. [9] | 31 | Sin LPA/SDRA, 7 LPA, 13 SDRA, 15 | 60 ± 14* 60 (46-76) [§] | EcoScreen | Nitrito + nitrato | Sin ALI/ARDS: 3,58 ± 1,52* ALI: 4,56 ± 1,32 µM* ARDS: 6,28 ± 1,94 µM* |
| Roca et al. [14] | 6 | LPA | 56 (46-76) [§] | EcoScreen | Nitrito + nitrato | 18,81 (13,33-49,44) µM [§] |
| Roca et al. [15] | 10 | VM (sin LPA) | 60 (52-73) [§] | EcoScreen | Nitrito + nitrato | 66,22 (22,26-83,13) µM [§] |

CAE: condensado de aire exhalado. ON: óxido nítrico. LPA: lesión pulmonar aguda. SDRA: síndrome de estrés respiratorio agudo. VM: ventilación mecánica. Resultados expresados como *media ± desviación estándar o [§]mediana (rango intercuartílico).

Cuando se compararon pacientes en fase de destete de la VM sin evidencia clínica de lesión pulmonar con sujetos sanos no ventilados se obtuvieron resultados similares [15]. Se observaron mayores concentraciones de CAE-NO₂/NO₃ en los pacientes VM que en los controles sanos. Además, el nivel de NO₂/NO₃ de los pacientes con VM se correlacionó inversamente con la compliancia dinámica y positivamente con la frecuencia respiratoria. Todo ello sugiere que la VM con presión positiva se asocia a un cierto grado de estrés mecánico, que incluso es significativo en el pulmón sano.

Sorprendentemente, la concentración de nítrito y de nitratos en el CAE de los pacientes VM sin lesión pulmonar [15] fue mayor que en pacientes con LPA [14]. Se han descrito observaciones similares con anterioridad respecto a la concentración de NO exhalado en pacientes con SDRA, la cual fue inferior a la observada en los controles ventilados [21]. Más recientemente, se ha descrito una fuerte asociación entre valores elevados de NO endógeno y un mejor pronóstico, incluyendo una mayor supervivencia, aumento de días libres de VM y un menor fracaso orgánico [22]. Estos resultados sugieren que los productos relacionados con el NO podrían tener una función protectora sobre los pulmones y otros órganos durante la LPA. Así mismo, también podrían estar relacionados con el hecho de que el NO es producido por células epiteliales alveolares y endoteliales, así como los macrófagos alveolares; por lo tanto, la destrucción de los alvéolos que se produce durante la LPA puede reducir la concentración de NO en el CAE, y los niveles elevados de NO son un reflejo de la existencia de un mayor porcentaje de tejido pulmonar intacto.

Eicosanoides, prostanoïdes y marcadores de estrés oxidativo

El leucotrieno B4 (LTB4) es el eicosanoide medido en el CAE de los pacientes críticos [10, 14] (**tabla 3**). Es liberado por los macrófagos y tiene una potente actividad quimiotáctica de los neutrófilos en el área pulmonar [23], detectándose en el CAE de los pacientes con LPA [14]. Se han observado aumentos significativos de LTB4 en pacientes post-operados de cirugía de resección pulmonar (modelo subclínico de LPA) [10].

Otro compuesto frecuentemente medido en el CAE es el 8-isoprostanato [6, 10, 14, 16] (**tabla 3**). Los isoprostanatos son compuestos formados por la peroxidación de la membrana del ácido araquidónico, por una vía no dependiente de la ciclooxygenasa. La peroxidación lipídica de la membrana alvéolo-capilar provoca una alteración en su función, facilitando la formación de edema. Se han observado niveles elevados de 8-isoprostanato en pacientes con LPA y SDRA [7], sugiriendo la presencia de peroxidación lipídica en ellos. De hecho, más recientemente se ha observado una tendencia a la disminución de los valores de 8-isoprostanato tras la inhalación de salbutamol, lo que sugiere que la estimulación con beta-adrenérgicos puede representar alguna función en la inhibición de la peroxidación lipídica [14]. Sin embargo, estudios posteriores sugieren que la capacidad de reproducibilidad de las mediciones del 8-isoprostanato en CAE podría no alcanzar el nivel deseado [16].

Por último, también se ha medido la concentración de peróxido de hidrógeno (H₂O₂) en muestras de CAE como marcador de estrés

Tabla 3. Eicosanoides, prostanoides y marcadores de estrés oxidativo en CAE de pacientes críticos ventilados mecánicamente

| Biomarcador | Referencia | n | Pacientes | Edad (años) | Condensador CAE | Valores |
|-------------------------------|----------------------|----|--|-------------------------|--------------------------|---|
| Leucotrieno B4 | Moloney et al. [31] | 45 | Revascularización coronaria, 26 Resección pulmonar, 19 | 64 (56-72) [#] | RTube | Prelobectomía: 4 (2-11) pg/ml [§] Postlobectomía: 23 (5-64) pg/ml [§] |
| | Roca et al. [14] | 6 | LPA | 56 (46-76) [§] | EcoScreen | Presalbutamol: 1,58 (0,47-3,57) pg/ml [§] Postsalbutamol: 2,06 (1,01-3,01) pg/ml [§] |
| 8-isoprostano | Carpenter et al. [6] | 10 | Control | 35 ± 5* | Condensador no comercial | 7 ± 4 pg/ml* |
| | | 22 | LPA/SDRA | 52 ± 3* | | 87 ± 28 pg/ml* |
| | Moloney et al. [10] | 45 | Revascularización coronaria, 26 Resección pulmonar, 19 | 64 (56-72) [#] | RTube | Prelobectomía: 11 (7-25) pg/ml [§] Postlobectomía: 10 (7-13) pg/ml [§] |
| | Roca et al. [15] | 6 | LPA | 56 (46-76) [§] | EcoScreen | Presalbutamol: 11,64 (7,17-17,13) pg/ml [§] Postsalbutamol: 6,55 (4,03-9,99) pg/ml [§] |
| | Bastin et al. [16] | 30 | Pacientes con ventilación unipulmonar por resección pulmonar | 59 (23-80) [†] | RTube | |
| H ₂ O ₂ | Baldwin et al. [4] | 43 | SDRA, 16 Controles, 27 | | Condensador no comercial | SDRA: 1,68 ± 0,35 μmol/l* Control: 0,34 ± 0,08 μmol/l* |

(Continúa)

(continuación)

| Biomarcador | Referencia | n | Pacientes | Edad (años) | Condensador CAE | Valores |
|-------------------------------|----------------------|----|--|-------------------------------------|--------------------------|---|
| H ₂ O ₂ | Sznajer et al. [5] | 55 | Sin infiltrados, 15 Infiltrados locales, 23 SDRA, 17 | | Condensador no comercial | Sin infiltrados: 0,99 ± 0,72 mmol/l Infiltrados locales: 2,45 ± 1,55 mmol/l SDRA: 2,34 ± 1,15 mmol/l |
| | Kietzmann et al. [7] | 36 | Controles, 10 En riesgo, 19 SDRA, 7 | Control: 42 ± 15* SDRA: 50 ± 16* | Condensador no comercial | Control: valor mín, 0 valor máx, 95 (76-144) nmol/l SDRA: valor mín, 137 (104-170) nmol/l valor máx, 552 (154-893) nmol/l |
| | Moloney et al. [10] | 45 | Revacularización coronaria, 26 Resección pulmonar, 19 | 64 (56-72) [#] | RTube | Prebolectomía: 0,2 (0,03-0,5) mM [§] Postlobectomía: 0,8 (0,15-1,9) mM [§] |
| | Bastin et al. [16] | 30 | Pacientes con ventilación unipulmonar por resección pulmonar | 59 (23-80) [†] | RTube | |

CAE: condensado de aire exhalado. LPA: lesión pulmonar aguda. SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo. Resultados expresados como *media ± desviación estándar, [#]mediana (rango), [§] mediana (rango intercuartílico) o [†]media (rango).

oxidativo [4, 5, 7, 10, 16] (tabla 3), observándose concentraciones elevadas en pacientes con SDRA y otras formas de insuficiencia respiratoria aguda [4, 5, 7]. Esto sugiere que las especies reactivas del oxígeno tienen importancia no tan sólo en el SDRA, sino también

en otras enfermedades pulmonares. También se ha observado un aumento en la concentración de CAE-H₂O₂ en pacientes postcirugía de resección pulmonar [10]; sin embargo, como en el caso del 8-isoprostano, su reproducibilidad no es buena [16].

Mediadores inflamatorios y otros compuestos

La medición de citocinas en el CAE es un desafío debido a la excesiva dilución de la muestra. Se ha utilizado la liofilización como método de elección para incrementar la concentración [9, 11, 13]. Tres estudios diferentes han medido citocinas en el CAE (**tabla 4**). El primero incluyó a pacientes VM con y sin LPA/SDRA [9]. Mediante la liofilización previa de la muestra, se detectaron, por medio de prueba de ELISA, concentraciones significativas de IL-6 e IL-8 en el 85 y el 74%, respectivamente, de las muestras de CAE analizadas; por el contrario, no se detectaron niveles de TNF- α . Además, la concentración de IL-6 e

IL-8 se correlacionó inversamente con el pH del CAE, sugiriendo nuevamente que este pH puede ser un buen marcador de inflamación pulmonar. El segundo estudio demostró que puede emplearse el análisis múltiple con *microarrays* [11], evidenciando valores más elevados de IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α e IL-12p70 en pacientes con LPA y SDRA en comparación con controles sanos. En el tercero, no se observó ninguna asociación entre IL-6 e IL-8 y la expresión de citoqueratina (CK) en el CAE [13].

También se han medido las CK en el CAE [13] (**tabla 4**), mostrando una diferente expresión en función del estado y la diferenciación de las células epiteliales. De este modo, CK-2,

Tabla 4. Concentraciones de óxido nítrico en pacientes críticos ventilados mecánicamente

| Referencia | n | Pacientes | Edad (años) | Condensador CAE | Biomarcador |
|--------------------|----|--|--------------|-----------------|---|
| Gessner et al. [9] | 35 | Sin LPA/SDRA, 7 LPA, 12 SDRA, 15 | 61 \pm 15* | EcoScreen | IL-6 IL-8 TNF- α |
| Sack et al. [11] | 11 | LPA/SDRA | 63 \pm 10* | EcoScreen | IL-1 β IL-6 IL-8 IL-10 IL-12 TNF- α |
| Gessner et al. [9] | 30 | Sin LPA/SDRA, 6 LPA, 17 SDRA, 7 | 54 \pm 15* | EcoScreen | IL-6 IL8 |

CAE: condensado de aire exhalado. LPA: lesión pulmonar aguda. SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo. VM: ventilación mecánica. Resultados expresados como *media \pm desviación estándar.

CK-9 y CK-10 han sido identificadas en el CAE de los pacientes con VM y, en un mayor porcentaje, en los que presentan elevadas presiones de vía aérea, sugiriendo que la distensión alveolar podría asociarse a un aumento de la liberación de CK. Asimismo, se evidenció un aumento en la concentración de CAE-CK en los enfermos con pulmones gravemente lesionados. Ambos resultados sugieren que la presencia de CK en el CAE podría ser utilizada como un marcador de la lesión pulmonar asociada a la VM.

Ventajas y limitaciones

El análisis del CAE tiene varias ventajas (**tabla 5**). La principal es que se trata de un método simple y no invasivo, lo que lo hace especialmente atractivo en enfermos críticos con VM; de hecho, para recoger la muestra, el condensador se coloca en el brazo espiratorio del circuito del ventilador, inmediatamente después de la pieza en Y; hasta la fecha, no se han descrito efectos secundarios adversos en relación con la recogida de las muestras. Otra ventaja es que los compuestos no volátiles medidos en las muestras de

CAE desempeñan un papel en la fisiopatología pulmonar [6], de ahí que su medición sea de especial interés. Finalmente, *a priori*, debido a la dilución de la muestra de CAE, la medición de la concentración de ciertos marcadores biológicos podría resultar difícil. No obstante, existen técnicas lo suficientemente sensibles como para detectar inflamación pulmonar incluso cuando no hay evidencia clínica de ella [10, 15, 16]. Otra característica favorable viene ligada al hecho de que es una técnica no invasiva, lo que permite mediciones secuenciales repetidas a intervalos cortos con el fin de controlar la evolución de la enfermedad pulmonar y evaluar la efectividad del tratamiento [14]. Finalmente, en pacientes con VM, la contaminación de la muestra con la saliva se reduce al mínimo debido a la presencia del tubo endotraqueal [9, 15].

Pero el análisis del CAE no está exento de limitaciones. En primer lugar, el método de recogida de muestras en pacientes con ventilación mecánica todavía no se ha estandarizado. En segundo lugar, la muestra del CAE se encuentra muy diluida, por lo que la concentración de algunos marcadores biológicos puede situarse en el límite inferior de la sensi-

Tabla 5. Ventajas y límitaciones del condensado de aire exhalado

| Ventajas | Limitaciones |
|---|--------------------------------------|
| Fácil | Falta de método de muestreo estándar |
| No invasiva | Muestras altamente diluidas |
| Muestreo secuencial y longitudinal | Sin especificidad anatómica |
| Sensible | |
| Biomarcadores relacionados con la fisiopatología pulmonar | |
| En pacientes con VM, contaminación con saliva minimizada | |

bilidad de las pruebas disponibles; la liofilización y la posterior reconstitución de la muestra puede ayudar a resolver este problema [9, 11, 13, 14]. Además, la concentración de ésta puede variar entre las diferentes muestras, incluso siendo del mismo paciente. Para hacer posible la comparación se han descrito algunos factores de dilución, como la conductividad de las muestras liofilizadas [20]. Por último, el origen exacto del CAE es incierto y la contribución relativa de cada componente en la composición final de la muestra obtenida es desconocida.

Investigación futura en condensado de aire exhalado

Las líneas de investigación futuras en el campo del CAE deberían centrarse en la estandarización de la recogida de las muestras y en la descripción de un factor de dilución de fácil aplicación, lo cual permitiría obtener un gran número de valores de referencia en diferentes situaciones clínicas. Además, la elevada sensibilidad que poseen nuevos métodos experimentales, como la metabolómica y la proteómica, pueden contribuir a identificar los metabolitos y proteínas presentes en el CAE, siendo incluso posible la identificación de algún biomarcador útil para el diagnóstico de ciertas infecciones [24].

Una de las opciones más atractivas de la investigación en CAE es la monitorización continua a pie de cama del pH. Los resultados obtenidos mediante el uso de un dispositivo no comercial de medición continua de pH de

CAE en pacientes con ventilación mecánica son prometedores [12]. En estos pacientes, la monitorización continua del CAE-pH reveló disminuciones en el pH de las vías respiratorias incluso antes de la aparición de la alteración clínica. Estas mediciones pueden ser muy útiles en los servicios de medicina intensiva, ya que permiten un seguimiento continuo no invasivo que facilitaría el tratamiento precoz de las alteraciones observadas. En este sentido, la monitorización continua del CAE-pH puede permitir la optimización de los parámetros de ventilación en función del grado de inflamación generada y, de esta manera, contribuir a la reducción de la aparición de lesión pulmonar inducida o asociada a la VM.

Conclusiones

El CAE es una técnica no invasiva que puede ser utilizada de forma segura para el control y seguimiento de la inflamación pulmonar y de vías aéreas. Las mediciones repetidas del CAE nos permiten comparar la efectividad de diferentes intervenciones terapéuticas y pueden tener valor pronóstico. Sin embargo, son necesarios más estudios para establecer su papel en el manejo de los pacientes en estadio crítico.

Bibliografía

1. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1334-49.
2. Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, et al. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2005;33(1):1-6.

3. Horváth I, Hunt J, Barnes PJ, et al; ATS/ERS Task Force on Exhaled Breath Condensate. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J.* 2005;26(3):523-48.
4. Baldwin SR, Simon RH, Grum CM, et al. Oxidant activity in expired breath of patients with adult respiratory distress syndrome. *Lancet.* 1986;1(8471):11-4.
5. Sznajder JI, Fraiman A, Hall JB, et al. Increased hydrogen peroxide in the expired breath of patients with acute hypoxic respiratory failure. *Chest.* 1989;96(3):606-12.
6. Carpenter CT, Price PV, Christman BW. Exhaled breath condensate isoprostanes are elevated in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest.* 1998;114(6):1653-9.
7. Kietzmann D, Kahl R, Müller M, et al. Hydrogen peroxide in expired breath condensate of patients with acute respiratory failure and with ARDS. *Intensive Care Med.* 1993;19(2):78-81.
8. Gessner C, Hammerschmidt S, Kuhn H, et al. Exhaled breath condensate nitrite and its relation to tidal volume in acute lung injury. *Chest.* 2003;124(3):1046-52.
9. Gessner C, Hammerschmidt S, Kuhn H, et al. Exhaled breath condensate acidification in acute lung injury. *Respir Med.* 2003;97(11):1188-94.
10. Moloney ED, Mumby SE, Gajdicsi R, et al. Exhaled breath condensate detects markers of pulmonary inflammation after cardiothoracic surgery. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(1):64-9.
11. Sack U, Scheibe R, Wötzl M, et al. Multiplex analysis of cytokines in exhaled breath condensate. *Cytometry A.* 2006;69(3):169-72.
12. Walsh BK, Mackey DJ, Pajewski T, et al. Exhaled-breath condensate pH can be safely and continuously monitored in mechanically ventilated patients. *Respir Care.* 2006;51(10):1125-31.
13. Gessner C, Dihazi H, Brettschneider S, et al. Presence of cytokeratins in exhaled breath condensate of mechanically ventilated patients. *Respir Med.* 2008;102(2):299-306.
14. Roca O, Gómez Ollés S, Cruz MJ, et al. Effects of salbutamol on exhaled breath condensate biomarkers in acute lung injury: prospective analysis. *Crit Care.* 2008;12(3):R72.
15. Roca O, Gómez Ollés S, Cruz MJ, et al. Mechanical ventilation induces changes in exhaled breath condensate of patients without lung injury. *Respir Med.* 2010;104(6):822-8.
16. Bastin AJ, Sato H, Davidson SJ, et al. Biomarkers of lung injury after one-lung ventilation for lung resection. *Respirology.* 2010;16(1):138-45.
17. Montuschi P, Corradi M, Ciabattoni G, et al. Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:216-20.
18. Jackson AS, Sandrini A, Campbell C, et al. Comparison of biomarkers in exhaled breath condensate and bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(3):222-7.
19. Kostikas K, Papatheodorou G, Ganas K, et al. pH in exhaled breath condensate of patients with inflammatory airway diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1364-70.
20. Hunt JF, Erwin E, Palmer L, et al. Expression and activity of pH-regulatory glutaminase in the human airway epithelium. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:101-7.
21. Brett SJ, Evans TW. Measurement of endogenous nitric oxide in the lungs of patients with the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(3 Pt 1):993-7.
22. McClintock DE, Ware LB, Eisner MD, et al. Higher urine nitric oxide is associated with improved outcomes in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(3):256-62.
23. Martin TR, Pistorese BP, Chi EY, et al. Effects of leukotriene B₄ in the human lung. Recruitment of neutrophils into alveolar space without a change in protein permeability. *J Clin Invest.* 1989;84(5):1609-19.
24. Jassal MS, Nedeltchev GG, Lee JH, et al. 13[C]-urea breath test as a novel point-of care biomarker for tuberculosis treatment and diagnosis. *PLoS One.* 2010;5(8):e12451.

8

Monitorización inteligente de la ventilación mecánica

Gastón Murias⁴, Bernat Sales³, Ana Villagrà^{1,2}, Jaume Montanyà³, Encarna Chacón¹,
Ana Estruga¹, Daniel Alomar³, Lluís Blanch^{1,2}

¹ Àrea de Críticos. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell (Barcelona).

Universitat Autònoma de Barcelona. CEI/UAB

² CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Instituto de Salud Carlos III. Madrid

³ Better Care, S.L.

⁴ Clínica Bazterrica y Clínica Santa Isabel. Buenos Aires. Argentina

Introducción

La necesidad de monitorización explica hasta un 77% de las admisiones de las unidades de cuidados intensivos (UCI), aun cuando menos del 10% de los pacientes requieren intervenciones específicas [1]. Pero esto es sólo el comienzo: una vez ingresados en la UCI, los pacientes son monitorizados no sólo para detectar complicaciones de la enfermedad que motivó el ingreso, sino también para seguir los efectos de los tratamientos instituidos.

La ventilación mecánica es un ejemplo claro de esto último. Desde los comienzos de su utilización masiva, en la segunda mitad del siglo xix, se temió por la posibilidad de que los ventiladores pudieran generar barotrauma (al menos en sus manifestaciones más groseras, como el neumotórax, el enfisema pulmonar intersticial,

el neumomediastino y el enfisema subcutáneo) [2]. Más cerca en el tiempo, la preocupación se centró en un tipo más sutil de lesión, de carácter inflamatorio, usualmente caracterizada como lesión pulmonar inducida por el ventilador (VILI) [3-5]. Recientemente, de la mano del incremento de la tendencia a utilizar soporte ventilatorio parcial conservando la ventilación espontánea, la disincronía paciente-ventilador y sus efectos sobre los resultados comienzan a adquirir un rol central [6-8]. Sería de esperar que los sistemas de monitorización de la ventilación mecánica evolucionaran para alertar no sólo sobre la calidad del soporte que se está proporcionando, sino también sobre los problemas potenciales relacionados con la técnica. En los últimos años, los nuevos equipos han mostrado un sostenido aumento de los modos ventilatorios disponibles, una mejora discreta en el rendimiento de sus componentes mecánicos y un avance marginal en la calidad de la monitorización.

La **figura 1** esquematiza la estructura de un ventilador de última generación. Una plataforma neumática que actúa como fuente de gases presurizados y está provista de válvulas inspiratoria y espiratoria y sensores (flujo, presión, FiO_2), es controlada por un ordenador que administra la apertura y cierre de las válvulas, la composición de la mezcla de gases y la presión suministrada. Un sistema de

monitorización adquiere información desde los sensores y verifica que las condiciones de funcionamiento se encuentren dentro de los límites especificados por el usuario (alarmas). Finalmente, una interfaz conecta al equipo con el paciente y otra interfaz permite al usuario elegir el programa a utilizar (modo ventilatorio) así como definir las variables relevantes (volumen corriente, frecuencia ventilatoria, con-

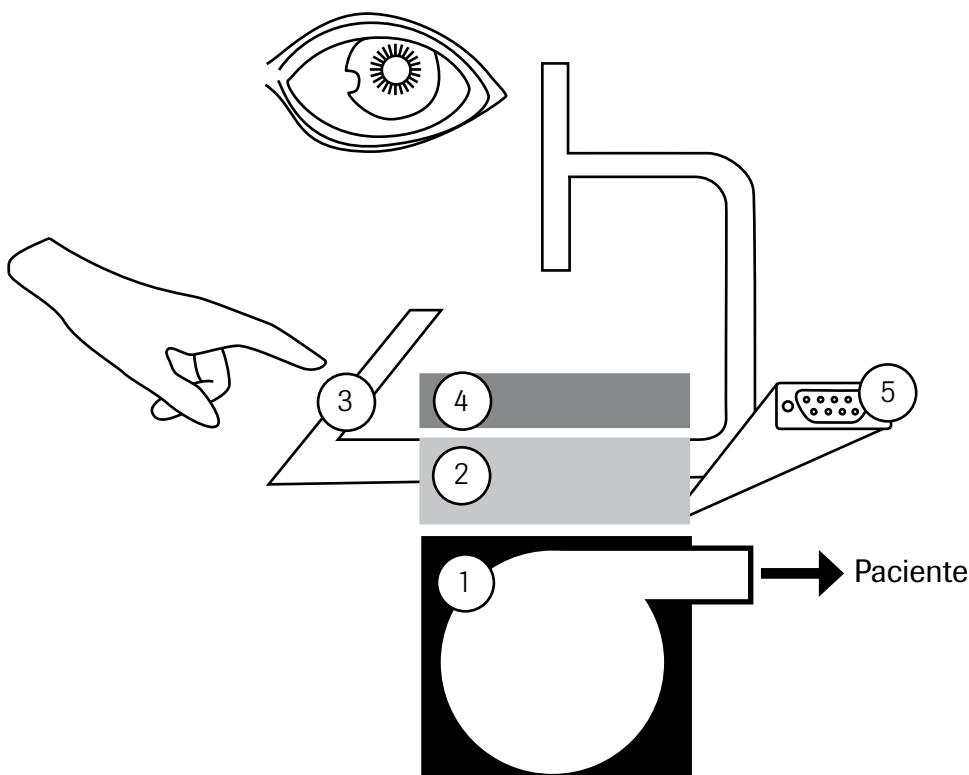


Figura 1. Representación esquemática de un ventilador de última generación. Una unidad generadora de presión/flujo, provista de válvulas y sensores (1), es controlada por un ordenador que define su comportamiento mediante un programa determinado (modo ventilatorio, 2). Una interfaz permite al usuario la selección del programa a utilizar y definir las variables de funcionamiento (VT, frecuencia, etc.), así como visualizar el estado de los sensores (3). Una capa adicional controla las mediciones obtenidas por los sensores y dispara una alarma cuando los valores están fuera de unos límites preestablecidos (4). El ordenador cuenta con una salida de datos (5) en la que usualmente se muestran las mediciones realizadas y múltiples parámetros calculados a partir de ellas.

centración de oxígeno, flujo, nivel de presión positiva al final de la inspiración –PEEP–, etc.) y visualizar el resultado de la monitorización.

Lamentablemente, los controles que el fabricante no haya previsto en la implementación inicial difícilmente podrán ser incorporados por el usuario. Sin embargo, el ordenador cuenta

con una salida de datos que puede ser utilizada para definir una nueva capa de monitorización. La **figura 2** muestra un esquema alternativo en el que los datos ofrecidos por los equipos son capturados por un ordenador que, a su vez, los envía a un servidor para facilitar el acceso por terceros en tiempo real desde cualquier parte del mundo. Así, existe la posibilidad de desa-

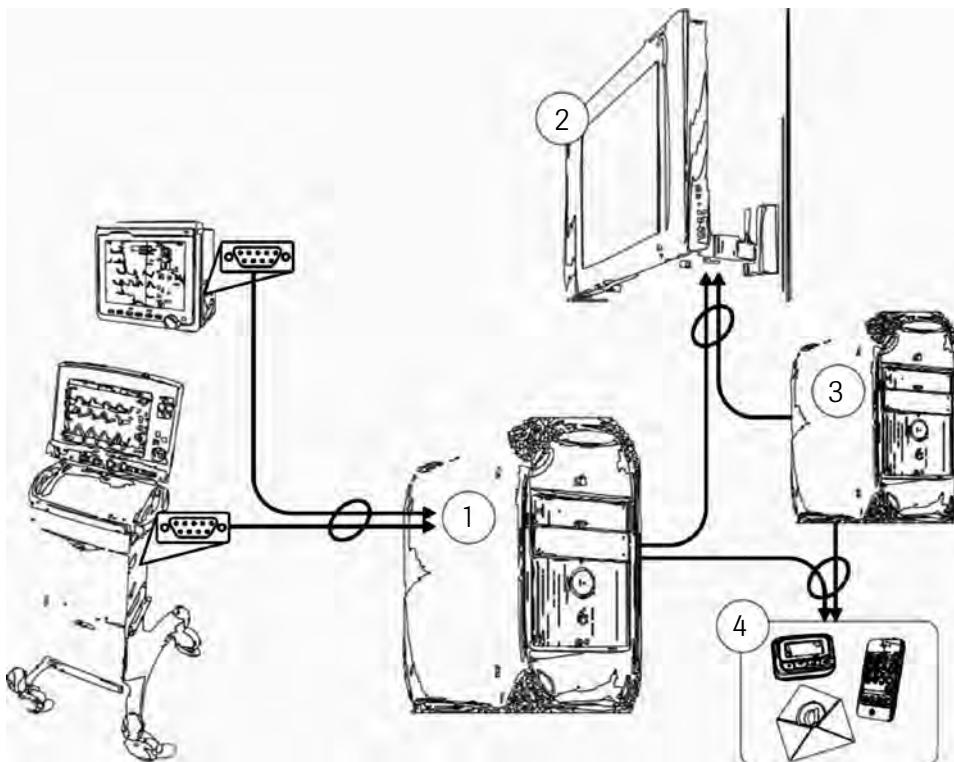


Figura 2. Esquema alternativo propuesto para la monitorización de la ventilación mecánica. Un servidor (1) captura los datos provenientes del puerto de datos del ventilador y del monitor del paciente y procesa esa información mediante un conjunto de algoritmos para emitir alarmas de diferentes tipos (v. texto). Los datos de la monitorización y las alarmas inteligentes se muestran en un dispositivo en el *box* del paciente (2). Al mismo tiempo, otro servidor (3) analiza la información del primero conjuntamente con otras fuentes de datos (historia clínica, imágenes, datos de laboratorio, etc.) para contextualizar la información y realizar alertas y recomendaciones más útiles. Finalmente, tanto los datos de la monitorización como las alarmas o las recomendaciones pueden ser enviadas a variedad de dispositivos móviles o a clientes de correo electrónico (4).

rrollar sistemas de monitorización inteligentes capaces de velar por la seguridad del paciente en un plano mucho más profundo que el que hasta la fecha han decidido implementar los fabricantes de los equipos. Nada impide que la información proveniente del puerto de datos del monitor de cabecera del paciente pueda ser utilizada para, en conjunto con los datos del ventilador, proveer al usuario de una fuente consolidada de información sobre el estado del enfermo. De hecho, en un escenario en el que el recurso humano calificado es uno de los bienes más escasos, existe una oportunidad de contextualizar los datos y brindar no sólo información sobre los problemas, sino mensajes relevantes que ayuden a resolverlos: un segundo servidor podría estar analizando los datos de múltiples fuentes (el ventilador, el monitor, otros dispositivos, la historia clínica, datos de laboratorio, imágenes) y enunciar alertas de un modo más útil para el usuario final. Una ventaja evidente es que las alarmas no estarían limitadas al espacio físico en el cual el paciente se encuentra internado, sino que podrían enviarse a cualquier tipo de dispositivo (como portátiles, *smartphones*, buscapersonas, clientes de *e-mail*, etc.). Analizaremos ahora en detalle algunas de las ventajas que el nuevo esquema tendría y, finalmente, discutiremos algunas proyecciones futuras que podría tener.

Ventajas asociadas al nuevo esquema

Alarmas basadas en ondas

Las ondas de presión/tiempo y flujo/tiempo muestran enormes cantidades de informa-

ción relevante que un especialista en ventilación mecánica utilizará para comprender los problemas acontecidos. Mediante el análisis cuidadoso de los trazados pueden ser detectados cambios en la elastancia o en la resistencia del sistema respiratorio, desarrollo de auto-PEEP, sobredistensión, reclutamiento tidal, colapso de la vía aérea, esfuerzos inspiratorios inefectivos, disincronía de flujo, doble disparo y presencia de agua o secreciones en la vía aérea [9]. Pese a que algunos de estos fenómenos pueden amenazar la vida del paciente en forma más inminente que un incremento transitorio de la presión en la vía aérea, ninguno de los ventiladores de última generación ha implementado alarmas que alerten sobre su presencia a los usuarios. Si las señales son adquiridas con un estándar de calidad adecuado, pueden desarrollarse algoritmos que detecten las mismas alteraciones en la morfología de las ondas que es capaz de detectar un especialista.

A diferencia del resto de pacientes, el crítico requiere monitorización, pruebas complementarias, procedimientos y tratamiento de forma continuada durante los 365 días del año. Esto representa unas necesidades muy altas de recursos humanos capacitados que en muchas ocasiones el sistema no es capaz de cubrir. Un estudio realizado en Canadá reveló que cerca del 50% de las unidades no era atendida por especialistas, y un 25% adicional contaba con ellos unas pocas horas por día. De hecho, el 90% de las unidades encuestadas en el estudio operaba fuera de los estándares de personal recomendados por la Society of Critical Care Medicine de Estados Unidos [10]; este problema parece ser aún mayor en otros países [11]. En este

escenario, el desarrollo de procesos automáticos que detecten situaciones potencialmente graves debería mejorar la seguridad de los pacientes ingresados en unidades con limitación en la disponibilidad de recurso humano cualificado [12]. Pero, más allá de esto, considerando que tanto el estado del paciente como sus requerimientos ventilatorios cambian a lo largo del día, incluso en situaciones de disponibilidad óptima de personal cualificado, la seguridad debería mejorar, ya que difícilmente puedan garantizarse estos controles durante 24 horas los 7 días de la semana. Una ventaja adicional es que la automatización de algunos controles podría liberar una cantidad considerable de horas/hombre que podrían destinarse a brindar otro tipo de cuidados.

Alarms de tendencias

En ocasiones, un cambio súbito de un parámetro monitorizado puede marcar una situación de riesgo aun cuando el valor final absoluto no haya traspasado los límites preestablecidos, y lo mismo puede decirse de un cambio progresivo sostenido en el tiempo. De hecho, usualmente hay mucha más información sobre las causas de un problema en la evolución temporal de una variable que en su valor absoluto: la presión alta en la vía aérea puede obedecer a un sinnúmero de causas, pero un cambio brusco en la diferencia entre la presión pico y la presión de meseta se debe a broncoespasmo o a obstrucción de la vía aérea artificial la mayor parte de las veces. Más aún, incluso cuando una alarma de rango termine detectando el problema, el análisis de las tendencias podría alertar sobre el problema mucho tiempo antes.

Alarms multiparamétricas

Difícilmente un especialista en cuidados intensivos atiende a una única variable de monitorización. En lugar de esto, la toma de decisiones suele estar precedida del análisis de múltiples parámetros y diversas fuentes de información. Esto tiene dos fundamentos principales. Primero, aun cuando un parámetro pueda estar alterado por un sinnúmero de causas, la alteración concomitante de varios, reduce las posibles causas y el margen de incertidumbre. Segundo, el número de falsas alarmas disminuye de forma considerable.

Este último no es un problema menor. Incluso en el quirófano (donde la situación está más controlada), Kestin et al. [13] encontraron que sólo el 3% de las alarmas representaban un riesgo real para el paciente. Tsien et al. [14] estudiaron las alarmas disparadas en una UCI pediátrica y encontraron que el 86% eran falsas alarmas y un 6% adicional eran clínicamente irrelevantes. Las consecuencias de este impresionante nivel de falsas alarmas son múltiples. Primero, el personal deja de atenderlas (tanto las falsas como las verdaderas). En una encuesta de 23 anestesistas, se encontró que las únicas alarmas que se programaban eran las de frecuencia cardíaca y presión arterial, mientras que las otras parecían deshabilitarse. Más aún, los límites programados eran tales que situaciones definitivamente peligrosas no disparaban alarmas. A mayor abundamiento, los médicos podían llegar a demorarse hasta 10 minutos en actuar en respuesta a las alarmas disparadas [15]. Segundo, las alarmas son una de las principales fuentes de ruido en

la UCI. Balogh et al. [16] encontraron que el nivel de ruido al que pacientes y personal estaban expuestos en la UCI estaba por encima de los aceptados como seguros para una exposición permanente (45 dB) por la US Environmental Protection Agency durante todo el día, con picos de hasta 90 dB usualmente causados por alarmas del sistema de monitorización (un nivel de ruido equivalente a una gran vía a 10 m de distancia). La pobre calidad del sueño de los pacientes se correlacionó con el nivel de ruido [17, 18], y éste se ha relacionado, incluso, con el *burn-out* del personal [19]. Tercero, las falsas alarmas incrementan los costos. Una cama de cuidados intensivos cuesta 8 veces más que una cama general [20], y el recurso humano disponible para el cuidado de los pacientes representa 2/3 de estos costes [21]. Por este motivo, aun cuando el coste atribuible al sistema de monitorización es pequeño, el del recurso humano dedicado a él es de gran importancia. El análisis de múltiples parámetros antes de decidir disparar una alarma aumenta la probabilidad pretest de que la alarma sea una verdadera alarma, reduciendo en consecuencia el número de las falsas.

Alarms de procesos

Un importante número de publicaciones científicas muestran que la práctica clínica frecuentemente se desvía de las recomendaciones [22]. Este traslado del conocimiento a la práctica asistencial tarda de promedio 17 años [23]. Varios trabajos han demostrado que, por ejemplo, la adherencia a los protocolos de ventilación pulmonar protectora en pacientes con SDRA es baja [24, 25], aun

cuando esta estrategia ha demostrado producir una marcada reducción de la mortalidad. Lejos de ser una cuestión formal, esto puede significar la pérdida de miles de vidas al año. En el nuevo esquema de monitorización planteado, nada impide que la violación de un protocolo dispare una alarma. De hecho, las alarmas podrían escalarse y, en caso de que el problema no sea resuelto tras un periodo de tiempo determinado, alertarse a un supervisor sobre el problema.

Opinión de expertos

El objetivo último de la programación de una alarma es mejorar la seguridad de los pacientes. En un medio en el que el recurso humano cualificado es escaso, el simple hecho de alertar sobre un episodio potencialmente peligroso no garantiza que este objetivo se cumpla. Así, la incorporación de información médica brindada por especialistas en los sistemas de monitorización podría ayudar a entender los fenómenos y sugerir soluciones para los problemas. El nivel de integración que se logre y la calidad de la estructuración de los datos de los registros médicos determinará la utilidad de la información que pueda ofrecerse y garantizará así la seguridad del paciente, dando solución al problema de la detección de incidentes importantes.

La **tabla 1** muestra ejemplos de los informes que el sistema podría brindar integrándose a diferentes niveles con otras fuentes de información. Como puede verse, en la medida en que dicha integración aumenta, la calidad de la información ofrecida también lo hace y, con ella, la posibilidad de que el problema sea resuelto más rápidamente.

Tabla 1. Modelos de informes de problemas producidos por sistemas de monitorización inteligente con diferentes niveles de integración con otras fuentes de datos. El sistema ha analizado la curva de flujo espiratorio, encontrando que el flujo al final de la espiración no llega a 0. En el ejemplo 1 se advierte sobre este fenómeno y se enuncian sus causas aun cuando éstas no tengan relación con el paciente particular, así como posibles soluciones de carácter general. En ejemplo 2, el informe es más analítico, lo que permite enunciar causas relacionadas con el caso en particular y sus soluciones. En ejemplo 3, el nivel del análisis se ha incrementado aún más: el sistema se ha integrado con el sistema de información del hospital y los datos de laboratorio son empleados para elaborar recomendaciones mejor dirigidas y más relacionadas con el caso en particular.

Paciente: SABORIDO, Ana
Sector: UCI
Cama: 04

Ejemplo 1

Comentario de especialista

Se ha detectado un flujo teleespiratorio residual indicando la presencia de gas atrapado al final de la espiración y auto-PEEP.

Causas posibles

Aumento de la resistencia espiratoria
Tiempo espiratorio insuficiente

Flujo inspiratorio bajo

Ventilación minuto elevada

Posibles soluciones

Aumente el flujo inspiratorio
Quite la meseta inspiratoria
Disminuya la frecuencia respiratoria
Disminuya la ventilación minuto

Ejemplo 2

Comentario de especialista

Se ha detectado un flujo teleespiratorio residual, indicando la presencia de gas atrapado al final de la espiración y auto-PEEP.

Ánalisis del caso

La paciente se encuentra ventilada en modalidad controlada por volumen (CMV). La onda de flujo es decremental. Las respiraciones son iniciadas por esfuerzo de la paciente. Se detectan esfuerzos inspiratorios inefectivos (1:3). El flujo inspiratorio inicial parece insuficiente.

Recomendaciones

Se recomienda incrementar el flujo inspiratorio inicial y cambiar el perfil de flujo a onda cuadrada. Considere la disminución del espacio muerto instrumental (todo elemento colocado entre el TOT y la Y del circuito del ventilador).

Nota: la reducción de la frecuencia respiratoria se- teada no tendrá efecto alguno sobre la frecuencia ventilatoria.

(Continúa)

Paciente: SABORIDO, Ana

Sector: UCI

Cama: 04

Ejemplo 3

Comentario de especialista

Se ha detectado un flujo teleespiratorio residual indicando la presencia de gas atrapado al final de la inspiración y auto-PEEP.

Análisis del caso

La paciente se encuentra ventilada en modalidad controlada por volumen (CMV). La curva de flujo inspiratorio es decremental. No se observa pausa inspiratoria. La curva de flujo espiratorio muestra un patrón bifásico (característica del incremento dinámico de la resistencia como se ve en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica). La resistencia espiratoria se encuentra incrementada. Las respiraciones son iniciadas por esfuerzo de la paciente. Se detectan esfuerzos inspiratorios inefectivos (1:3). El flujo inspiratorio inicial parece suficiente. El último EAB registrado (hace 4 horas) muestra una alcalosis respiratoria ($\text{pH} = 7,48$; $\text{PaCO}_2 = 29 \text{ mmHg}$).

Recomendaciones

Analice y corrija las causas de alcalosis respiratoria. Consideré el uso de broncodilatadores para reducir la resistencia espiratoria. Consideré el uso de opiáceos para disminuir la ventilación minuto. Si el problema persiste, se recomienda incrementar el flujo inspiratorio inicial y cambiar el perfil de flujo a onda cuadrada. Consideré la disminución del espacio muerto instrumental (todo elemento colocado entre el TOT y la Y del circuito ventilador).

Nota: la reducción de la frecuencia respiratoria seteada no tendrá efecto alguno sobre la frecuencia ventilatoria.

Lecturas recomendadas

XXXXXX

XXXXXX

XXXXXX

Proyecciones futuras: de los datos al conocimiento

En el esquema jerárquico propuesto por Russell Ackoff [26], los datos son hechos que no tienen ningún significado más allá de ellos mismos. Cuando se comprende la relación entre los datos se adquiere información, cuando se entienden los patrones se obtie-

ne conocimiento y cuando se encuentran los principios se tiene sabiduría. El sistema de monitorización actual no trasciende el primer nivel: informa de valores (y eventualmente alerta sobre ellos cuando se encuentran fuera de un rango determinado).

Acerca de este punto, propusimos un sistema que va más allá de los datos: éstos se analizan en relación con ellos mismos (alarmas de ondas y tendencias) y con otros datos (alarmas multiparamétricas) facilitan-

do información. Pero, en la medida en que analiza patrones, trasciende el plano de la información e ingresa en el ámbito del conocimiento. ¿Puede aspirarse a ir más allá? La respuesta es afirmativa.

Pese a que entre los primeros intentos de desarrollo de sistemas expertos hubo sistemas en el ámbito de la salud, éstos no han proliferado. Un probable motivo es que el conjunto de reglas con un grado de generalidad razonable que pueden enunciarse en situaciones complejas es, en general, limitado, confinando los desarrollos en el ámbito de la salud a problemas muy específicos (como el análisis de los valores del examen físico-químico y citológico de una muestra de líquido cefalorraquídeo en un paciente con sospecha de meningitis). Una aproximación alternativa es la minería de datos. Diferentes tecnologías (redes neuronales, código genético, redes bayesianas) permiten explorar grandes bases de datos en búsqueda de relaciones ocultas entre las variables. Han demostrado una enorme utilidad en ámbitos diversos (desde la detección de correo no deseado hasta el análisis del patrón de compras de los clientes de las grandes tiendas), pero permanecen virtualmente inexploradas en el ámbito sanitario. El sistema propuesto permite, en adición a lo previamente discutido, crear grandes bases de datos de señales médicas que pueden ser sometidas a estas técnicas de análisis. De esta forma podrían encontrarse patrones ocultos que permitieran predecir cuándo una alarma es verdadera o falsa. Más aún, en la medida en que los datos tienen un patrón cronológico, podrían aplicarse estas técnicas a los registros ob-

tenidos con anterioridad a un incidente, tratando de encontrar patrones que predigan su desarrollo: si antes de un episodio de doble ciclado del ventilador se observara un cambio en la frecuencia ventilatoria, sumado a una modificación de la presión en la vía aérea y una alteración de la resistencia espumatoria, y ese mismo patrón fuera infrecuente en situaciones en las que la disincronía no aparezca, podría calcularse la probabilidad de que el hallazgo de ese patrón sea seguido de un episodio de disincronía. Así, podría enunciarse una alarma de tipo «cuidado, hay un 78% de probabilidades de que su paciente presente episodios de doble ciclado en los próximos 15 minutos». Por supuesto, la generalidad de la información obtenida dependerá de la cantidad de registros disponibles para el análisis. Una red de una docena de UCI que tributen a un mismo servidor puede producir bases de datos en las que se agreguen varios millones de respiraciones cada día. De esta forma, la minería de datos parece una posibilidad real en el ámbito de la monitorización y en un tiempo muy cercano.

Agradecimiento

*Este trabajo está parcialmente financiado por:
Fundació Parc Taulí, Caixa Sabadell, ISCIII
PI09/91074, CIBER,
Plan Avanza IST-020302-2008-38
y MCYIN MITYC (España)*

Conflictos de intereses

*Gastón Murias, Bernat Sales y Lluís Blanch
participan en el accionario
de Better Care, S.L.*

Bibliografía

1. Thibault GE, Mulley AG, Barnett GO, et al. Medical intensive care: indications, interventions, and outcomes. *N Engl J Med.* 1980;302(17):938-42.
2. Gammon RB, Shin MS, Buchalter SE. Pulmonary barotrauma in mechanical ventilation. Patterns and risk factors. *Chest.* 1992;102(2):568-72.
3. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1974; 110(5):556-65.
4. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(1):294-323.
5. Parker JC, Hernández LA, Peevy KJ. Mechanisms of ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med.* 1993; 21(1):131-43.
6. Thille AW, Rodríguez P, Cabello B, Lellouche F, Brochard L. Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2006;32(10):1515-22.
7. Vignaux L, Vargas F, Roeseler J, et al. Patient-ventilator asynchrony during non-invasive ventilation for acute respiratory failure: a multicenter study. *Intensive Care Med.* 2009;35(5):840-6.
8. Thille AW, Cabello B, Galia F, Lyazidi A, Brochard L. Reduction of patient-ventilator asynchrony by reducing tidal volume during pressure-support ventilation. *Intensive Care Med.* 2008;34(8):1477-86.
9. Correger E, Murias G, Chacón E, Estruga A, Sales B, López-Aguilar J, et al. Interpretación de las curvas del respirador en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda. *Med Intensiva.* 2011. doi:10.1016/j.medint.2011.08.005
10. Parshuram CS, Kirpalani H, Mehta S, Granton J, Cook D. In-house, overnight physician staffing: a cross-sectional survey of Canadian adult and pediatric intensive care units. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1674-8.
11. Angus DC, Shorr AF, White A, Dremesizov TT, Schmitz RJ, Kelley MA. Critical care delivery in the United States: distribution of services and compliance with Le-
apfrog recommendations. *Crit Care Med.* 2006;34(4): 1016-24.
12. Blanch L, Sales B, Montanya J, Lucangelo U, García-Esquirol O, Villagra A, et al. Validation of the Better Care© system to detect ineffective efforts during expiration in mechanically ventilated patients. A pilot study. *Intensive Care Med.* 2012 (en prensa).
13. Kestin IG, Miller BR, Lockhart CH. Auditory alarms during anesthesia monitoring. *Anesthesiology.* 1988; 69(1):106-9.
14. Tsien CL, Fackler JC. Poor prognosis for existing monitors in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 1997;25(4):614-9.
15. Koski EM, Makivirta A, Sukuvaara T, Kari A. Clinicians' opinions on alarm limits and urgency of therapeutic responses. *Int J Clin Monit Comput.* 1995;12(2): 85-8.
16. Balogh D, Kittinger E, Benzer A, Hackl JM. Noise in the ICU. *Intensive Care Med.* 1993;19(6):343-6.
17. Aaron JN, Carlisle CC, Carskadon MA, Meyer TJ, Hill NS, Millman RP. Environmental noise as a cause of sleep disruption in an intermediate respiratory care unit. *Sleep.* 1996;19(9):707-10.
18. Freedman NS, Gazendam J, Levan L, Pack AI, Schwab RJ. Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(2): 451-7.
19. Topf M, Dillon E. Noise-induced stress as a predictor of burnout in critical care nurses. *Heart Lung.* 1988;17(5):567-74.
20. Wagner DP, Wineland TD, Knaus WA. The hidden costs of treating severely ill patients: charges and resource consumption in an intensive care unit. *Health Care Financ Rev.* 1983;5(1):81-6.
21. Noseworthy TW, Konopad E, Shustack A, Johnston R, Grace M. Cost accounting of adult intensive care: methods and human and capital inputs. *Crit Care Med.* 1996;24(7):1168-72.
22. Institute of Medicine of the National Academies. Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century. Washington DC: National Academy Press; 2001. Disponible en: <http://www.nap.edu/openbook.php?isbn=0309072808>

23. Balas EA. Information systems can prevent errors and improve quality. *J Am Med Inform Assoc.* 2001;8(4):398-9.
24. Weinert CR, Gross CR, Marinelli WA. Impact of randomized trial results on acute lung injury ventilator therapy in teaching hospitals. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(10):1304-9.
25. Young MP, Manning HL, Wilson DL, et al. Ventilation of patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: has new evidence changed clinical practice? *Crit Care Med.* 2004;32(6):1260-5.
26. Ackoff RL. From data to wisdom. *J Appl Anal Systems.* 1989;16:3-9.

9

Insuficiencia respiratoria aguda grave: ventilación no invasiva o intubación traqueal

Miquel Ferrer

Unidad de Cuidados Intensivos e Intermedios Respiratorios
Servicio de Pneumología. Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona
CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III. Madrid

Introducción

La ventilación no invasiva (VNI) es actualmente una intervención de primera línea en pacientes seleccionados con agudización grave de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e insuficiencia respiratoria hipercápnica [1, 2]. Los beneficios de la VNI parecen ser la consecuencia de evitar la intubación traqueal con la morbilidad y mortalidad asociadas. La morbilidad incluye un riesgo elevado de neumonía relacionada con la ventilación mecánica [3], daño pulmonar inducido por el ventilador [4], mayor necesidad de sedación y analgesia —que contribuye a prolongar el tiempo de ventilación mecánica—, así como complicaciones de la vía aérea alta relacionadas con la intubación translaríngea prolongada. Aunque cuestionada por un estudio clínico aleatorio reciente a gran es-

cala [5], los pacientes con edema agudo de pulmón cardiogénico grave también se benefician tanto de la VNI como de la respiración espontánea con presión positiva continua en la vía aérea (*continuous positive airway pressure*, CPAP) [6, 7]. Finalmente, los pacientes inmunodeprimidos tienen muy mal pronóstico cuando desarrollan infiltrados pulmonares e insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica (IRAH); en estos pacientes, la VNI parece disminuir la necesidad de intubación traqueal y la morbilidad y mortalidad asociadas [8, 9].

Sin embargo, la eficacia de la VNI en pacientes con diferentes tipos de IRAH es menos evidente en los estudios clínicos controlados [10], con resultados controvertidos cuando se analizan juntos todos estos estudios. Los estudios clínicos aleatorios robustos son escasos, lo que explica el porqué de la frecuente ausencia de recomendaciones específicas

sobre el empleo de VNI en las normativas basadas en la evidencia [11]. El primer problema al abordar los pacientes con IRAH es la heterogeneidad de esta patología. Los estudios que analizan el pronóstico de los pacientes con IRAH grave tratados con VNI en unidades de cuidados intensivos (UCI) han identificado hasta 9 grupos diferentes de pacientes, con variaciones sustanciales entre ellos en el pronóstico (fig. 1) [12]. Además, la mayor parte de trabajos clínicos que han analizado la eficacia de la VNI en pacientes con IRAH han estudiado poblaciones mixtas. Por este motivo, este capítulo analizará el papel de la VNI en el cuidado de pacientes con

IRAH grave en los estudios clínicos con poblaciones mixtas y específicas.

Neumonía adquirida en la comunidad

La neumonía grave adquirida en la comunidad (NAC) califica los casos que requieren ingreso en UCI. El ingreso directo en la UCI es necesario en pacientes con shock séptico o con insuficiencia respiratoria aguda (IRA) que requieren ventilación mecánica invasiva, definidos como criterios mayores de gravedad en

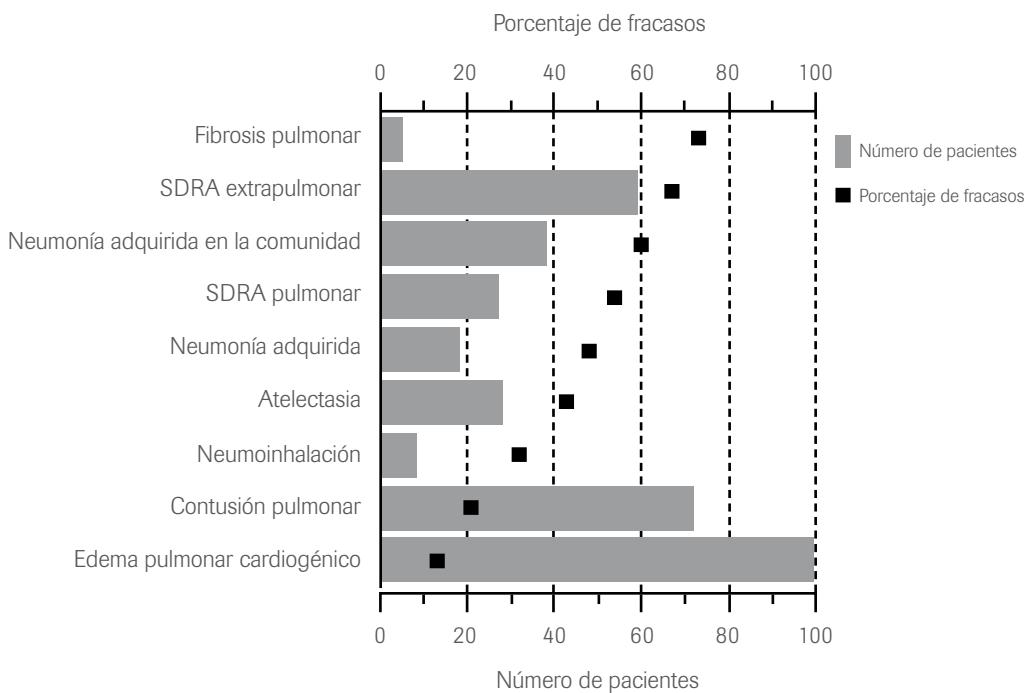


Figura 1. Causas de insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica y frecuencia de fracaso de VNI. Los pacientes con SDRA están divididos entre origen pulmonar y extrapulmonar. Para cada subgrupo de pacientes, las columnas de color gris representan el número de pacientes y los puntos negros representan el porcentaje de pacientes que requirieron intubación. Adaptado de Antonelli et al. [12]. SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.

la normativas actuales de la Infectious Disease Society of America (IDSA)/American Thoracic Society (ATS) para definir la NAC grave [13]. El ingreso en la UCI también se recomienda para pacientes con otros criterios menores de gravedad (**tabla 1**). De entre todos los criterios que definen la NAC grave, la necesidad de ventilación mecánica invasiva, la hipoxemia arterial grave y el aumento de la frecuencia respiratoria se relacionan con la IRAH grave. La precisión de estas normativas para definir NAC grave fue validada prospectivamente por primera vez en una cohorte de gran tamaño de pacientes con NAC [14], y la buena capacidad predictora de estos criterios menores se ha confirmado con posterioridad [15, 16].

Tabla 1. Criterios de NAC grave de acuerdo con las normativas IDSA/ATS

Criterios menores

- Frecuencia respiratoria ≥ 30 resp/min*
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$ *
- Infiltrados multilobulares
- Confusión-desorientación
- Uremia ($\text{BUN} \geq 20$ mg/dl)
- Leucopenia ($< 4 \times 10^9/\text{l}$)
- Trombocitopenia ($< 100 \times 10^9/\text{l}$)
- Hipotermia (temperatura central $< 36^\circ\text{C}$)
- Hipotensión que requiere fluidoterapia intensiva

Criterios mayores

- Ventilación mecánica invasiva
- Shock séptico con necesidad de vasopresores

PaO₂/FiO₂: índice de presión arterial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno. BUN: nitrógeno ureico en sangre. * La necesidad de ventilación no invasiva puede sustituir la frecuencia respiratoria ≥ 30 resp/min o $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$. Adaptado de Mansell et al. [13].

Aunque el aspecto clave del manejo de los pacientes con neumonía es la instauración precoz de un tratamiento antibiótico empírico inicial adecuado, las medidas de soporte (insuficiencia respiratoria, shock, insuficiencia renal, protección de la vía aérea, entre otras) también son esenciales en pacientes con NAC grave. El fundamento para el empleo de VNI en la NAC grave está relacionado con la presencia de IRAH grave. La ventilación invasiva está indicada en caso de insuficiencia respiratoria de riesgo vital; sin embargo, la ventilación mecánica invasiva se asocia a un riesgo elevado de complicaciones graves. El objetivo principal de la VNI en la IRAH grave es, en general, ayudar a superar el episodio agudo sin la necesidad de ventilación mecánica invasiva; al evitar la intubación traqueal, la morbilidad y mortalidad de estos pacientes mejorarán (**fig. 2**).

Aplicación racional de VNI en IRAH severa

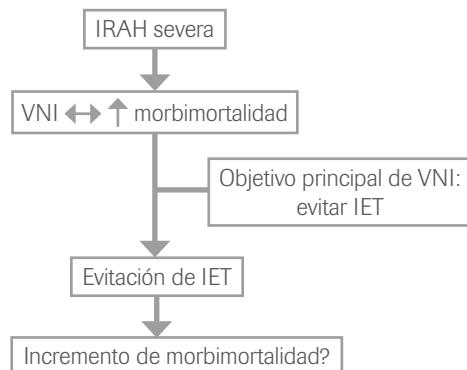


Figura 2. Fundamento para la utilización de VNI en la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica grave. VNI: ventilación no invasiva. IRAH: insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica. VMI: ventilación mecánica invasiva. IET: intubación endotraqueal.

Ventilación no invasiva y neumonía

La neumonía en pacientes tratados con VNI se asocia de forma persistente en las referencias médicas con mal pronóstico. El primer estudio que describió esta asociación fue un análisis retrospectivo de 59 episodios de IRA en 47 pacientes con EPOC agudizada. En 46 casos la VNI fue eficaz; en 13 fracasó y los pacientes necesitaron intubación traqueal y ventilación mecánica no invasiva [17]. En otros, el análisis univariado de predictores de fracaso de VNI encontró que la neumonía como causa de agudización se asociaba a una mayor tasa de fracaso de VNI. En este estudio, la neumonía fue la causa del 38% de episodios de fracaso y del 9% de episodios de éxito de la VNI. Mientras la tasa de fracaso de pacientes con otras causas de agudización fue del 16%, en aquéllos con neumonía la tasa de fracaso de VNI fue del 56%.

Un estudio multinacional en 8 UCI analizó la evolución de 356 pacientes que recibieron VNI por un episodio de IRAH en relación con la etiología del episodio [12]. Entre las diferentes causas de IRAH, las mayores tasas de intubación traqueal correspondieron a los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) (51%) y NAC (50%) (fig. 1). Un análisis multivariado de predictores de fracaso de VNI encontró la presencia de SDRA o de NAC como predictor significativo e independiente de fracaso de VNI, con una tasa de riesgo ajustada de 3,75. Otros predictores independientes de fracaso de VNI en este estudio fueron una edad mayor de 40 años, marcadores de gravedad al ingreso en la UVI más elevados y una mayor hipoxemia después de 1 hora de tratamiento con VNI.

Otro estudio prospectivo analizó a 24 pacientes con enfermedad pulmonar crónica subyacente que fueron tratados con VNI a causa de una NAC grave con IRA [18]. En general, el uso de VNI fue seguido de una disminución de la frecuencia respiratoria y de un aumento de la oxigenación arterial después de 30 minutos, volviendo a los valores basales después de retirar la VNI. La tasa de intubación global fue del 67%. Entre otros, predijeron la intubación la edad avanzada y los niveles bajos de oxigenación arterial. Asimismo, la intubación se asoció a mayor mortalidad y a una estancia hospitalaria más prolongada. Por el contrario, los pacientes en que la VNI evitó la intubación tuvieron un pronóstico muy favorable. Debido al buen pronóstico de estos pacientes cuando se evitó la intubación traqueal, y al hecho de que evaluar la eficacia de la VNI llevó a un mínimo retraso en la intubación, los autores de este estudio sugirieron que en estos pacientes se puede hacer una prueba de tratamiento con VNI con control y seguimiento adecuados con el objetivo de evitar un retraso innecesario en la intubación.

Este contraste entre una respuesta fisiológica a la VNI favorable y una mala evolución clínica en pacientes con NAC grave se observó en otro estudio con pacientes con IRAH, 18 con NAC grave y 15 con edema pulmonar cardiogénico [19]. Ambos grupos tenían parecidos valores basales de hipoxemia arterial, frecuencia respiratoria y frecuencia cardíaca. La mejoría en la hipoxemia arterial y frecuencia cardíaca fue similar en ambos grupos de pacientes, mientras que la frecuencia respiratoria mejoró solamente en pacientes con edema pulmonar cardiogénico cuando se administró VNI. Asimismo, la tasa de intubación fue más alta y la estancia hospitalaria más prolongada en pacientes con neumonía.

Otros estudios clínicos más recientes han confirmado las elevadas tasas de fracaso de VNI en pacientes con neumonía e IRA grave [20-23].

A la luz de estos resultados se puede concluir que, en pacientes con IRAH grave que necesitan VNI, entre los que tienen peor pronóstico de VNI están los pacientes en los que la causa de insuficiencia respiratoria es una neumonía, incluso con niveles de hipoxemia arterial similares. Sin embargo, se necesitan estudios clínicos prospectivos y aleatorios para determinar si la VNI es o no es efectiva en pacientes con NAC grave.

Evidencias de la eficacia de la ventilación no invasiva en la neumonía adquirida en la comunidad

El único estudio prospectivo controlado en pacientes con NAC grave incluyó 56 casos, que fueron distribuidos de modo aleatorio a recibir tratamiento convencional con VNI y sin ella [24]. Este estudio demostró que los pacientes que habían recibido VNI junto con el tratamiento convencional tenían una menor tasa de intubación (21 frente a 50%, $p < 0,03$) y una menor estancia en la unidad de cuidados intermedios que los que recibieron tratamiento convencional solo, aunque la estancia y mortalidad hospitalarias no fueron significativamente diferentes entre grupos. Este estudio también mostró, en un análisis de subgrupos, que los beneficios de la VNI solamente ocurrían en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria hipercápnica; estos pacientes también mostraron menor mortalidad a los 2 meses (11 frente

a 63%, $p = 0,05$). Por el contrario, los pacientes sin EPOC ni insuficiencia respiratoria hipercápnica no se beneficiaron de la VNI. Aunque estos resultados fueron prometedores, no está establecida de forma clara la utilización rutinaria de la VNI en pacientes con NAC sin EPOC.

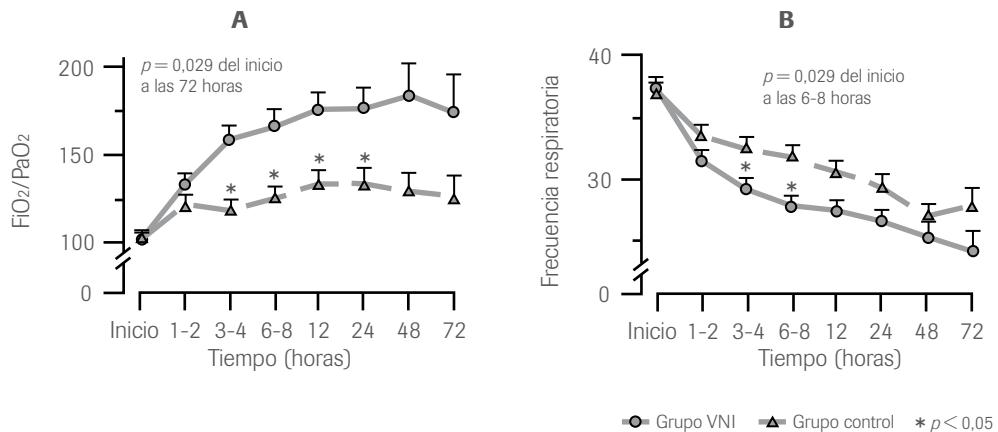
Un estudio prospectivo aleatorio y controlado, más reciente, en pacientes con IRAH grave, demostró que la VNI disminuyó la necesidad de intubación y la mortalidad en UCI comparada con oxigenoterapia de alta concentración [25]. Además, un análisis de subgrupos observó que los pacientes con neumonía como causa del episodio de IRAH eran los que mostraban beneficios significativos; en este subgrupo de pacientes, persistieron los beneficios de disminuir la intubación traqueal y la mortalidad en UCI. En relación con los otros subgrupos de pacientes, hubo una tendencia no significativa a menor fracaso de VNI en pacientes con traumatismo torácico, y el fracaso de VNI en pacientes de este estudio con edema pulmonar cardiogénico y SDRA fue muy bajo y alto, respectivamente, sin diferencias entre los pacientes tratados con VNI y los del grupo control [25]. En este estudio, la VNI se acompañó de una mejora más rápida de la hipoxemia arterial y la taquipnea en comparación con la oxigenoterapia de alta concentración (fig. 3). Asimismo, la VNI se asoció a menor incidencia de shock séptico y una tendencia a menor incidencia de neumonía adquirida en el hospital.

En resumen, los pacientes con NAC grave que reciben VNI como medida de soporte para la IRAH grave están entre los de mayor tasa de fracaso. Por este motivo, cuando la VNI está indicada, estos pacientes deberían

ingresar en un entorno con adecuados recursos de personal y equipamiento para una correcta monitorización con el objetivo de detectar precozmente indicios de fracaso de VNI y, por lo tanto, evitar un retraso innecesario en la intubación de los pacientes. Sin embargo, una adecuada selección de pacientes con NAC grave y el añadir VNI al tratamiento estándar pueden disminuir la probabilidad de necesitar intubación.

Síndrome de estrés respiratorio agudo

La mayor parte de estudios observacionales y de estudios clínicos aleatorios muestran que los pacientes con SDRA están entre los de peor pronóstico cuando reciben VNI como medida de soporte para la IRAH grave, con altas tasas de fracaso de



| Pacientes restantes en estudio | | | | | | | | |
|--------------------------------|--------|-----|-----|-----|----|----|----|----|
| Tiempo (horas) | Inicio | 1-2 | 3-4 | 6-8 | 12 | 24 | 48 | 72 |
| Grupo VNI | 51 | 51 | 50 | 49 | 44 | 35 | 21 | 12 |
| Grupo control | 54 | 54 | 52 | 49 | 44 | 38 | 20 | 15 |

Figura 3. Evolución temporal (media \pm SEM) de la hipoxemia arterial cuantificada con el índice PaO₂/FiO₂ (gráfico A) y la frecuencia respiratoria (gráfico B) en pacientes tratados con VNI u oxigenoterapia de alta concentración. Ambas variables mejoraron con el tiempo en los dos grupos. Los asteriscos señalan las diferencias significativas entre los dos grupos en cada punto de tiempo. Después de la corrección de Bonferroni, la mejora en las dos variables fue significativamente mayor en el grupo de VNI después de 3-4 horas de la distribución aleatoria y siguió siendo significativamente mayor 24 horas y 6-8 horas tras la separación aleatoria para la ratio PaO₂/FiO₂ y la frecuencia respiratoria, respectivamente. La tabla que aparece debajo de los gráficos muestra el número de pacientes que permanecieron en estudio en cada punto de tiempo en los dos grupos. La disminución temporal de pacientes corresponde a los que presentaron criterios de finalización del protocolo. Adaptado de Ferrer et al. [25].

VNI [12, 20, 25-28], así como una limitada eficacia de la VNI en diferentes estudios. La gravedad de la hipoxemia arterial y la frecuente alteración de la mecánica pulmonar en estos pacientes pueden explicar la alta tasa de intubación que muestran los diferentes estudios, tanto si reciben VNI como si no la reciben.

Hasta el momento no hay estudios clínicos controlados que hayan estudiado la eficacia de la VNI, específicamente en pacientes con daño pulmonar agudo (DPA)/SDRA. Un estudio mostró una disminución significativa de la tasa de intubación (40 frente a 69%, $p = 0,02$) con VNI en 84 pacientes con SDRA, pero este estudio se ha publicado sólo como *abstract* [29]. Un estudio observacional prospectivo en 54 pacientes con LPA que recibieron VNI encontró que el shock, la acidosis metabólica y la hipoxemia profunda fueron predictores de fracaso de VNI [20]. En este estudio, la mortalidad observada de los pacientes que fracasaron con VNI fue mayor que la predicha por el marcador Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE)-II, lo que sugiere que la VNI debería usarse muy cuidadosamente o incluso no emplearse en los pacientes con predictores de fracaso de VNI y desaconsejarse en pacientes que presentan shock y acidosis metabólica.

Otro estudio de cohortes prospectivo multicéntrico investigó la aplicación de VNI como intervención de primera línea en 147 pacientes con SDRA incipiente [30]. En este estudio, la VNI mejoró la hipoxemia y evitó la intubación en el 54% de los pacientes, lo que se relacionó con menos neumonía asociada al ventilador y menor tasa de mortalidad en UCI. La intubación fue más probable en pacientes de mayor edad, marcadores de gravedad más altos o que necesitaron un mayor nivel de presión positiva al final de la espiración en ventilación con presión de soporte. Las variables independientemente asociadas con fracaso de la VNI fueron marcadores de gravedad más alto y falta de mejoría en la hipoxemia después de 1 hora de VNI. Este estudio sugirió que, en ausencia de criterios para intubación inmediata, la VNI se puede probar en centros con experiencia para pacientes con SDRA, evitando su aplicación en pacientes con alta probabilidad de muerte. Los autores recomendaron una monitorización estrecha de la oxigenación arterial y proceder a una intubación rápida cuando la oxigenación no mejora rápidamente después de iniciar la VNI. Sin embargo, el diseño observacional de este estudio no permite ninguna inferencia respecto a la eficacia de la VNI en mejorar el pronóstico de los pacientes; además, hay que hacer hincapié en que los centros del estudio tenían gran experiencia en el uso de VNI. Incluso en estos pacientes seleccionados, la elevada tasa de mortalidad (54%) observada en pacientes intubados después de fracasar la VNI sugiere la posibilidad de que el retraso en la intubación pudiera haber contribuido en parte a esta mortalidad. Por el contrario, no se puede determinar si la baja mortalidad (19%) de los pacientes en que la VNI tuvo éxito representa verdaderamente un efecto beneficioso o denota simplemente pacientes menos graves (30).

Globalmente, el riesgo-beneficio de la VNI no está todavía determinado en el SDRA y las evidencias actuales no apoyan su utilización rutinaria en estos pacientes.

Otras causas de insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica

Una parte importante de los primeros estudios publicados sobre la eficacia de la VNI en pacientes con IRAH incluyó a pacientes con diversas causas de IRAH. Estos estudios no permitieron establecer la eficacia de la VNI en este subgrupo de pacientes y mostraron resultados dispares, principalmente debido a la misma heterogeneidad de la IRAH, ya que se incluyeron pacientes con edema pulmonar cardiogénico, SDRA y traumáticos [31]. Además, algunos de estos estudios iniciales observaron una limitada eficacia de la VNI en pacientes con IRAH de distintas causas comparado con pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica [32].

El primer estudio clínico aleatorio realizado específicamente en pacientes hipoxémicos comparó la VNI con la intubación traqueal en 64 pacientes con IRAH grave que presentaban criterios predefinidos para iniciar soporte ventilatorio [33]. Entre los pacientes que recibieron VNI, sólo el 31% requirió intubación. Asimismo, la mejoría en la oxigenación arterial después de iniciar el protocolo fue similar en pacientes de los dos grupos y la incidencia de complicaciones infecciosas graves fue menor en los pacientes que recibieron VNI (3 frente a 31%) comparada con los que fueron intubados al inicio. También hubo una tendencia a una menor mortalidad y estancia en la ICU [33].

En contraste con estos resultados favorables, otro estudio clínico controlado evaluó la eficacia de la VNI en un servicio de urgencias en pacientes con IRA de diversas causas. Este estudio no encontró una disminución en la tasa de intubación en los pacientes que recibieron VNI [34], aunque sí apreció una tendencia a una mayor mortalidad hospitalaria en el grupo de pacientes tratados con VNI (25% frente a ninguno en el grupo control), lo que se atribuyó a una retraso innecesario en la intubación traqueal. Este estudio incluyó un número limitado de pacientes, que no estuvieron distribuidos de forma equilibrada entre los grupos de tratamiento y control a pesar de la distribución aleatoria, de tal forma que los pacientes del grupo de VNI tenían marcadores de gravedad más elevados que los del grupo control [34]. Sin embargo, este estudio puso de manifiesto que la VNI no siempre es eficaz en cualquier entorno hospitalario; el grado de conocimiento puede variar de un hospital a otro.

Un estudio clínico aleatorio reciente en pacientes con traumatismo torácico que presentaban hipoxemia a pesar de la anestesia regional mostró que la VNI disminuyó la intubación en comparación con la oxigenoterapia, con una menor estancia hospitalaria. Sin embargo, la mortalidad fue la misma en los dos grupos [35].

Una revisión sistemática con metaanálisis evaluó la eficacia de la VNI en pacientes con IRAH no debida a edema pulmonar cardiogénico [10]. Esta revisión encontró que añadir VNI al tratamiento estándar en estos pacientes redujo la tasa de intubación traqueal (reducción absoluta del ries-

go 23%, intervalo de confianza del 95% 10-35%), la estancia en UCI (reducción absoluta 2 días, intervalo de confianza del 95% 1-3 días), y la mortalidad en UCI (reducción absoluta del riesgo 17%, intervalo de confianza del 95% 8-26%). Sin embargo, los resultados de los estudios de esta revisión fueron significativamente heterogéneos. Los autores concluyeron que los estudios aleatorios sugieren que los pacientes con IRAH tienen menos probabilidad de necesitar intubación traqueal cuando se añade la VNI al tratamiento estándar, pero que el efecto sobre la mortalidad está menos claro. La heterogeneidad encontrada entre los estudios sugiere que la efectividad varía entre distintas poblaciones. Como resultado, esta revisión sistemática de la literatura médica no apoya el empleo rutinario de la VNI en pacientes con IRAH [10] y, por ello, hacen falta más estudios clínicos controlados para establecer y definir mejor qué subgrupos de pacientes dentro del amplio abanico de la IRAH se pueden beneficiar de la VNI.

Efectos fisiológicos de la ventilación no invasiva en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica

Un estudio aleatorio evaluó la eficacia de la CPAP con máscara facial en pacientes con IRAH grave comparada con la oxigenoterapia. Esta población estaba formada por pacientes con neumonía en un 54% y edema pulmonar en el resto. Los autores evaluaron la respuesta fisiológica a la CPAP, así como el efecto sobre la necesidad de intubación traqueal [36]. A pesar de que los pacientes que recibieron CPAP tuvieron una mejoría inicial más importante en la oxigenación arterial y el bienestar que los que recibieron oxigenoterapia, no hubo diferencias en la necesidad de intubación, mortalidad hospitalaria y estancia en UCI (fig. 4).

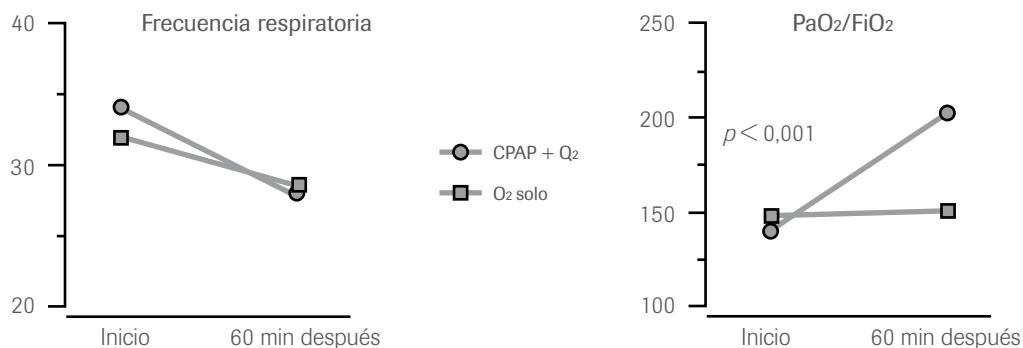


Figura 4. Evolución inicial de la frecuencia respiratoria (gráfico izquierdo) e hipoxemia arterial, cuantificada con el índice $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (gráfico derecho) en pacientes tratados con CPAP y oxígeno comparado con los tratados con oxígeno solo, desde situación basal a 60 minutos después de iniciar el tratamiento. Adaptado de Delclaux et al. [36]. CPAP: presión positiva continua en la vía aérea.

La diferencia en la eficacia de la VNI y la CPAP se puede explicar por los resultados de un estudio fisiológico realizado en 10 pacientes con IRAH grave de distintas causas. Este estudio comparó el efecto a corto plazo de la CPAP a 10 cmH₂O (CPAP-10) y 3 combinaciones de VNI con ventilación con presión de soporte (VPS): un nivel inspiratorio de

soporte de 10 cmH₂O con presión positiva espiratoria final (PEEP) de 10 cmH₂O (PSV 10-10) y un nivel de soporte inspiratorio de 15 cmH₂O con PEEP de 5 cmH₂O (VPS 15-5) [37]. Comparada con la respiración espontánea, la frecuencia respiratoria disminuyó con el mayor nivel de soporte inspiratorio (VPS 15-5); por el contrario, la oxigenación arterial

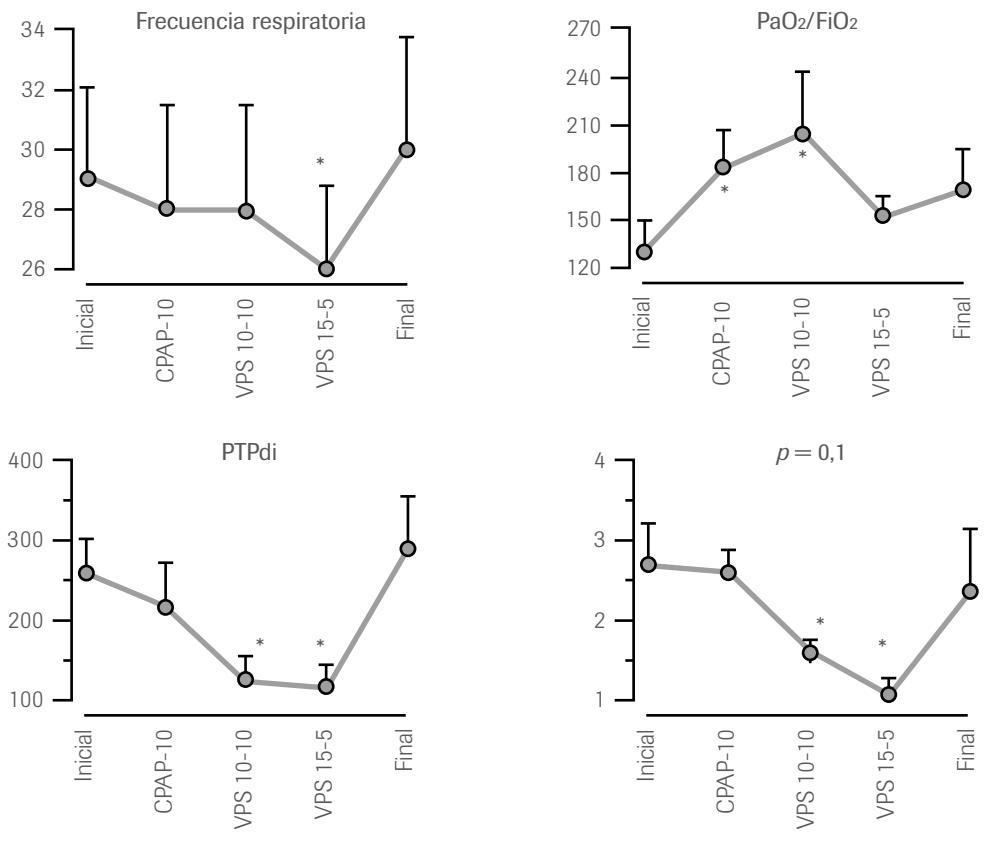


Figura 5. Promedio de cambios en las variables respiratorias (frecuencia respiratoria, hipoxemia arterial, cuantificada con el índice PaO₂/FiO₂, trabajo respiratorio, cuantificado mediante el producto presión-tiempo del diafragma (PTPdi) y la estimulación central respiratoria, cuantificada mediante la presión de oclusión de la vía aérea [$p = 0,1$]), comparando los valores iniciales y finales en respiración espontánea con 3 modalidades ventilatorias: CPAP 10 cmH₂O, ventilación con presión de soporte (VPS) 10 cmH₂O con PEEP 10 cmH₂O, y VPS 15 cmH₂O con PEEP 5 cmH₂O. Los asteriscos señalan diferencias significativas entre los valores iniciales de la modalidad ventilatoria específica. Adaptado de L'Her et al. [37]. CPAP: presión positiva continua de aire.

mejoró de forma similar con CPAP-10 y VPS 10-10, mientras que este aumento no alcanzó significación estadística con VPS 15-5. Finalmente, el trabajo respiratorio disminuyó con ambas modalidades de VNI pero con CPAP (fig. 5), aunque la mayor reducción de la disnea se alcanzó con VPS 15-5. En resumen, en pacientes con IRAH grave hay que combinar VNI con PEEP para disminuir el esfuerzo inspiratorio; la CPAP mejora la oxigenación arterial, pero no la sobrecarga de los músculos respiratorios. Además, hacen falta niveles elevados de soporte inspiratorio para mejorar la disnea. Estos resultados explican por qué la VNI con PEEP es preferible a la CPAP en pacientes con IRAH en general, especialmente en la neumonía grave.

Resumen

Los estudios clínicos aleatorios de la literatura médica sugieren que los pacientes con IRAH grave tienen en general una menor probabilidad de necesitar intubación traqueal cuando se añade VNI como soporte de la insuficiencia respiratoria al tratamiento médico estándar. Sin embargo, el efecto sobre la mortalidad es menos evidente, y la heterogeneidad de los distintos estudios publicados sugiere que la eficacia de la VNI puede variar entre distintas poblaciones. Por lo tanto, los resultados no apoyan el uso rutinario de la VNI en todos los pacientes con IRAH grave.

Bibliografía

1. Ram FS, Picot J, Lightowler J, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;CD004104.
2. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet*. 2009;374:250-9.
3. Girou E, Schortgen F, Delclaux C, Brun-Buisson C, Blot F, Lefort Y, et al. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA*. 2000;284:2361-7.
4. Meade MO, Cook DJ, Kerneran P, Bernard G. How to use articles about harm: the relationship between high tidal volumes, ventilating pressures, and ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med*. 1997;25: 1915-22.
5. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2008;359: 142-51.
6. Masip J, Roque M, Sánchez B, Fernández R, Subirana M, Expósito JA. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2005;294:3124-30.
7. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, Graham P, Bersten AD. Effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary edema: a meta-analysis. *Lancet*. 2006;367:1155-63.
8. Antonelli M, Conti G, Bufi M, Costa MG, Lappa A, Rocco M, et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation. *JAMA*. 2000;283:235-41.
9. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 2001;344:481-7.
10. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Does noninvasive positive pressure ventilation improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure? A systematic review. *Crit Care Med*. 2004;32:2516-23.
11. Keenan SP, Sinuff T, Burns KE, Muscedere J, Kutsogiannis J, Mehta S, et al. Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. *CMAJ*. 2011;183: E195-214.

12. Antonelli M, Conti G, Moro ML, Esquinas A, González-Díaz G, Confalonieri M, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med.* 2001;27:1718-28.
13. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44 Suppl 2:S27-72.
14. Liapikou A, Ferrer M, Polverino E, Balasso V, Esperatti M, Piner R, et al. Severe community-acquired pneumonia: validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society guidelines to predict an intensive care unit admission. *Clin Infect Dis.* 2009;48:377-85.
15. Phua J, See KC, Chan YH, Widjaja LS, Aung NW, Ngerng WJ, et al. Validation and clinical implications of the IDSA/ATS minor criteria for severe community-acquired pneumonia. *Thorax.* 2009;64:598-603.
16. Brown SM, Jones BE, Jephson AR, Dean NC. Validation of the Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society 2007 guidelines for severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med.* 2009;37:3010-6.
17. Ambrosino N, Foglio K, Rubini F, Clini E, Nava S, Vitacca M. Non-invasive mechanical ventilation in acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: correlates for success. *Thorax.* 1995;50:755-7.
18. Jolliet P, Abajo B, Pasquina P, Chevrolet JC. Non-invasive pressure support ventilation in severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2001;27:812-21.
19. Domenighetti G, Gayer R, Gentilini R. Noninvasive pressure support ventilation in non-COPD patients with acute cardiogenic pulmonary edema and severe community-acquired pneumonia: acute effects and outcome. *Intensive Care Med.* 2002;28:1226-32.
20. Rana S, Jenad H, Gay PC, Buck CF, Hubmayr RD, Gajic O. Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study. *Crit Care.* 2006;10:R79.
21. Honrubia T, García López FJ, Franco N, Mas M, Guevara M, Daguerre M, et al. Noninvasive vs conventional mechanical ventilation in acute respiratory failure: a multicenter, randomized controlled trial. *Chest.* 2005;128:3916-24.
22. Antro C, Merico F, Urbino R, Gai V. Non-invasive ventilation as a first-line treatment for acute respiratory failure: «real life» experience in the emergency department. *Emerg Med J.* 2005;22:772-7.
23. Carron M, Freo U, Zorzi M, Ori C. Predictors of failure of noninvasive ventilation in patients with severe community-acquired pneumonia. *J Crit Care.* 2010;25:540.e9-14.
24. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Della Porta R, Tolley E, Meduri G. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1585-91.
25. Ferrer M, Esquinas A, León M, González G, Alarcón A, Torres A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:1438-44.
26. Adda M, Coquet I, Darmon M, Thiery G, Schleimer B, Azoulay E. Predictors of noninvasive ventilation failure in patients with hematologic malignancy and acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2008;36:2766-72.
27. Gristina GR, Antonelli M, Conti G, Ciarlane A, Rogante S, Rossi C, et al. Noninvasive versus invasive ventilation for acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: a 5-year multicenter observational survey. *Crit Care Med.* 2011;39:2232-9.
28. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D. Role of noninvasive ventilation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a proportion meta-analysis. *Respir Care.* 2010;55:1653-60.
29. Guisset O, Gruson D, Vargas F, Gabinski C, Gbikpi-Benissan G, Guenard H, Hilbert G. Non-invasive ventilation (NIV) in acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients. *Intensive Care Med.* 2003;29 Suppl 1:S124. (Ref type: abstract.)
30. Antonelli M, Conti G, Esquinas A, Montini L, Maggiore SM, Bello G, et al. A multiple-center survey on

- the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2007;35:18-25.
31. Meduri G, Turner R, Abou-Shala N, Wunderink RG, Tolley E. Noninvasive positive pressure ventilation via face mask. First-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxic respiratory failure. *Chest.* 1996;109:179-93.
32. Wysocki M, Tric L, Wolff MA, Millet H, Herman B. Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure: a randomized comparison with conventional therapy. *Chest.* 1995;107: 761-8.
33. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bufi M, Deblasi RA, Vivino G, et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 1998;339:429-35.
34. Wood KA, Lewis L, Von Harz B, Kollef MH. The use of noninvasive positive pressure ventilation in the emergency department: results of a randomized clinical trial. *Chest.* 1998;113:1339-46.
35. Hernández G, Fernández R, López-Reina P, Cuena R, Pedrosa A, Ortiz R, et al. Noninvasive ventilation reduces intubation in chest trauma-related hypoxemia: a randomized clinical trial. *Chest.* 2010;137:74-80.
36. Delclaux C, L'Her E, Alberti C, Mancebo J, Abroug F, Conti G, et al. Treatment of acute hypoxic non hypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;284: 2352-60.
37. L'Her E, Deye N, Lellouche F, Taille S, Demoule A, Fraticelli A, et al. Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1112-8.

10

Confort en el paciente ventilado

Miguel Ángel Hidalgo¹, Gemma Gimeno²

¹ Profesor Colaborador. Escuela Universitaria de Enfermería. Universidad de Barcelona

Departamento de Enfermería Fundamental y Médico-Quirúrgica

² Servicio de Medicina Intensiva. SCIAS-Hospital de Barcelona

Introducción

La necesidad próxima o inmediata de ventilación mecánica sigue representando una de las principales causas de ingreso agudo en una unidad de cuidados intensivos (UCI). De esta forma, la gestión del paciente sometido a ventilación es un reto para enfermería en muchos niveles, priorizando la seguridad del paciente, la supervisión de los equipos y el confort del paciente [1].

Según el Diccionario de la Real Academia Española, «confort» se define como lo que brinda comodidades y genera bienestar al usuario. No obstante, el medio hospitalario es a menudo percibido por el paciente como un ambiente desconocido y, en muchas ocasiones, hostil, motivo suficiente para originar sensaciones de angustia y temor. Estas sensaciones se acentúan en el área de cuidados intensivos, debido a la connotación de gravedad que im-

plica estar ingresado en este tipo de unidad y a la limitación de autonomía e intimidad que sufre el paciente. Así, se considera que el ambiente propio de la UCI afecta psicológicamente a los pacientes de un modo negativo [2]. Por ello, la promoción de la comodidad del paciente es uno de los pilares del cuidado de enfermería, debiéndose alcanzar el equilibrio entre las habilidades requeridas para el manejo de los equipos técnicos y el rol cuidador de la enfermera, que emplea su habilidad para observar, proteger, relacionarse con sus pacientes y proporcionar una atención centrada en el confort [3, 4]. La apreciación humana del entorno del paciente y el proveer de medidas para aliviar y, en la medida de lo posible, normalizar la rutina del día a día, es un gran paso para reducir el estrés psicológico sufrido por el paciente ventilado. Medidas como el tratamiento del dolor, la sedación, la posición del paciente, la gestión de factores estresantes y la higiene son fundamentales para garantizar este confort [5].

Manejo del dolor

Detectar el dolor y disminuirlo de manera eficiente es prioritario, puesto que éste produce cambios fisiológicos y psicológicos en el paciente que pueden retrasar su recuperación. Por ello, evaluar el dolor del paciente ventilado es un aspecto imprescindible en su atención, ya que es el primer paso para poder prestar el tratamiento más apropiado.

Muchos estudios avalan el hecho de que la mejor valoración del dolor es la autoevaluación por parte del paciente, pero este enfoque no es de utilidad cuando hablamos del paciente ventilado [6], que en la mayoría de ocasiones está sedado o incapacitado para realizar esta autoevaluación.

En el año 1992, la Agency for Healthcare Policy and Research (AHCPR) publicó un guía clínica, ampliamente respaldada, en la que se recomendaba la utilización de parámetros fisiológicos y las respuestas de comportamiento para evaluar el dolor en pacientes que no podían autoevaluarse. No obstante, en un estudio realizado por el servicio de Medicina Intensiva de la Clínica Universitaria de Navarra [7], se encontraron sólo dos instrumentos fiables y validados: la Behavioral Pain Scale (BPS) y la Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT). La escala BPS, descrita por Payen et al. [8], valora del 1 al 4 tres ítems: la expresión facial, la movilidad y conducta de las extremidades superiores, y la presencia o no de lucha contra el ventilador. Por otro lado, la escala CPOT, desarrollada y validada por Gélinas [9] en su tesis doctoral, incluye 4 indicadores de comportamiento, que son: la expresión facial, los

movimientos del cuerpo, la tensión muscular y la adaptación al ventilador o la vocalización. La puntuación de cada indicador oscila entre 0 y 2, con un rango total de 0 a 8 puntos. Esta última escala se introdujo para evaluar el dolor de los pacientes que recibían ventilación mecánica y para aquellos en los que no se podía utilizar la escala visual analógica (EVA).

En el estudio realizado en la Clínica Universitaria de Navarra, se empleó la escala CPOT traducida al español en 56 pacientes ventilados a los que se les realizaban cambios posturales. Como resultado obtuvieron que la expresión facial era el indicador que más aumentaba con respecto a la situación inicial, seguido por movimientos del cuerpo, la adaptación con el ventilador y, por último, la tensión muscular. Los autores concluyeron que dicha escala tiene buena fiabilidad, puesto que había existido un buen grado en acuerdo entre observadores.

La mayoría de los pacientes ventilados mecánicamente presentan algún grado de dolor. Este hecho es interpretado en algunas ocasiones como episodios de agitación y gestionado de forma errónea mediante sedantes [10]. Posiblemente el dolor de incisiones quirúrgicas o traumatismos es más obvio, pero hay otras situaciones en las que el control del dolor puede pasar desapercibido. Las aspiraciones endotraqueales, la inserción de catéteres, la inmovilización prolongada en cama, los propios cambios posturales o el mero hecho de tener colocado un tubo endotraqueal son situaciones en las que el paciente puede sufrir dolor. Por ello es necesario un enfoque agresivo hacia el tratamiento del dolor en el paciente ventilado.

Actualmente se recomienda la utilización de opiáceos como analgésicos de elección en el paciente ventilado, siendo de primera línea fentanilo y morfina [11]. La morfina, ya sea como sulfato o clorhidrato, constituye el agente analgésico de elección para los pacientes ventilados. Sus ventajas son su potencia analgésica, el bajo coste y el efecto euforizante. El fentanilo, sin embargo, es el analgésico de elección en caso de pacientes con inestabilidad hemodinámica o para los pacientes que manifiesten síntomas de liberación histamínica o alergia con el empleo de la morfina. Tiene una vida media relativamente corta (de 30 a 60 minutos) debido a una rápida distribución. Sin embargo, su administración prolongada lleva a su acumulación en los compartimentos periféricos y al aumento de su vida media hasta 16 horas [12].

Por otra parte, existen nuevos analgésicos de duración ultracorta (como el remifentanilo) que comienzan a utilizarse cada vez más, sobre todo en el proceso de destete del respirador. De todas formas aún se precisan ensayos clínicos controlados para valorar su eficacia en la sedación prolongada [11].

Sedación

El tratamiento del dolor y la sedación están íntimamente ligados. Puesto que uno de los objetivos de los sedantes es abolir la respuesta fisiológica al estrés, la sedación tiene un rol importante en el adecuado confort del paciente ventilado. No obstante, las necesidades de sedación en los pacientes con ventilación mecánica varían ampliamente

entre paciente y paciente, por lo que deben ajustarse a las necesidades individuales de cada uno, administrando la mínima dosis necesaria para conseguir el objetivo [13]. Este motivo hace que uno de los objetivos que se debe plantear el personal que atiende a los pacientes críticos sea el de encontrar el balance adecuado entre proporcionar confort y evitar la sobresedación [14], ya que el exceso de sedación nos puede conducir a la prolongación del tiempo de ventilación mecánica y días de estancia en UCI. Para reducir el exceso de días bajo ventilación y minimizar los efectos adversos relacionados con la sedoanalgesia, se recomienda protocolizar la administración de estos fármacos, lo que ha dado lugar a guías clínicas en las que se destaca la importancia de la monitorización del nivel de sedación y el ajuste de los fármacos a la dinámica del paciente [11]. Un buen seguimiento y control permite valorar y detectar situaciones de infrasedación o, como es más frecuente, de sobresedación [13], y con este fin se utilizan escalas de sedación.

La escala de sedación ideal en UCI debería incluir entre sus características sencillez, objetividad y reproducibilidad. También es deseable que represente una mínima carga de trabajo para el personal de enfermería y no comporte incomodidad adicional para el paciente [15]. En la actualidad existen más de 30 escalas descritas en la literatura médica, reuniendo la mayoría estos requisitos mínimos [16]. De entre ellas, la más ampliamente utilizada es la de Ramsay (RS), que valora objetivos clínicamente identificables, pero su utilización puede verse afectada por su probable subjetividad.

Existen otras escalas destacadas, como la Sedation-Agitation Scale (SAS), parecida a la Ramsey, pero que estratifica la presencia de agitación en tres niveles; fue la primera escala validada para su empleo en pacientes críticos [17]. La del Glasgow Coma Score, modificada por Cook (GCSC) y validada por Carrasco et al. [18], incluye parámetros de respiración y de capacidad para toser. Mide la reactividad del paciente en ventilación mecánica basándose en la mejor respuesta a estímulos externos. Por último, la Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) es muy útil por su buena correlación con la aparición del delirio [13]. Se basa en una escala de valores positivos y negativos. Los valores positivos indican agitación en el paciente, y los negativos son utilizados para valorar el grado de sedación.

Todas estas escalas tienen limitación en el momento en que se debe monitorizar a un paciente que necesita sedación profunda. En este caso existen dispositivos basados en interpretación electroencefalográfica, siendo el más utilizado el monitor BIS®. Este dispositivo ofrece un índice biespectral que oscila desde 0 (ninguna actividad eléctrica cerebral) a 100 (paciente despierto).

Como hemos visto, la necesidad de controlar la sedación mediante escalas es evidente. Sin embargo, es más importante la existencia de un protocolo de sedación en el que se incluya cualquier escala. De hecho, existen recomendaciones basadas en la evidencia que aconsejan el uso guiado por protocolos, validándose en la literatura médica dos estrategias: el empleo de algoritmos dinámicos con participación del equipo de enfermería y el empleo de la interrupción diurna de la sedación (IDS) [19, 20]. Esta suspensión diaria

de sedación fue descrita por Kress en el año 2000, el cual demostró que la IDS disminuía la duración de la ventilación mecánica. No obstante, este estudio fue criticado por varios motivos. En primer lugar, por ser un procedimiento subjetivo, ya que, principalmente, era la enfermera quien decidía si se suspendía la sedación sin basarse en ningún otro dato. También surgieron críticas por presentar criterios de inclusión y exclusión poco definidos. Como criterio de inclusión sólo fijaba a los pacientes con un tiempo de ventilación mecánica superior a 48 horas y, como criterio de exclusión, señalaba a pacientes embarazadas y a pacientes trasladados de otro centro bajo sedación continua. Por último, también suscitó detacciones al carecer de un protocolo de sedación controlada.

Pese a ello, varios estudios posteriores con un nivel de evidencia clase III han confirmado sus hallazgos [21]; en concreto en un estudio realizado en el 2003 por el propio Kress se afirma que los pacientes que se despiertan durante el día no tienen más angustia, sino que incluso es beneficioso para ellos, ya que mejoran los trastornos de estrés postraumático. Debido a estos resultados, la interrupción diurna de la sedación se contempla en las guías de práctica clínica y se realiza de forma habitual en Estados Unidos.

Dentro del ámbito de cuidados intensivos, se utilizan como sedantes de elección las benzodiazepinas (midazolam y lorazepam) y el propofol. Las benzodiazepinas son sedantes con un potente efecto ansiolítico y amnésico, sin poder analgésico. Deprimen moderadamente la respiración y el sistema cardiovascular, y su administración a largo plazo puede desarrollar tolerancia. El propofol es un agente anes-

tésico intravenoso que, cuando se administra en dosis subanestésicas, tiene propiedades sedantes, hipnóticas y la capacidad de generar cierto grado de amnesia anterógrada. El propofol y el midazolam han demostrado poseer el mismo efecto sedante en estudios comparativos [12].

Posición del paciente

Establecer una posición óptima es clave en el mantenimiento del confort del paciente sometido a ventilación mecánica. Además, es básica para responder a los objetivos fisiológicos de optimizar el transporte de oxígeno, reduciendo de esta forma el trabajo respiratorio y del miocardio. Como posiciones encontramos el decúbito supino, el decúbito lateral, el decúbito prono y la posición de semisentado. En estas posiciones deben tenerse en cuenta siempre la alineación esquelética, la flexión anatómica natural y la comodidad del paciente [22].

Actualmente, la evidencia apoya la posición de semisentado de los pacientes ventilados (con la cabeza de la cama elevada de 30 a 45º) para reducir la incidencia de la neumonía adquirida por ventilación (NAV). Esta indicación cobró trascendencia a raíz del estudio realizado por Drakulovic et al., en el que evaluaron el efecto de la posición del paciente sobre la incidencia de NAV en 86 pacientes bajo ventilación mecánica. En estos enfermos se emplearon cultivos cuantitativos de muestras obtenidas por métodos broncoscópicos para diagnosticar la neumonía. El estudio fue interrumpido precozmente al observar que la tasa de neumonía era del 5% en los pacientes tratados en posición semisentada a 45º en

comparación con el 23% en posición de supino a 0º [23]. No obstante, la consideración de la elevación de la cabecera de la cama depende de los problemas específicos de cada paciente. Existen situaciones como lesiones cerebrales o lesiones pulmonares agudas en las que se debe realizar una evaluación del enfermo y actuar según a la evidencia relacionada.

Gestión de factores estresantes

La forma como el paciente ventilado se relaciona con el entorno de la UCI hace que un número importante de ellos experimenten dificultades de comunicación, privación del sueño, pesadillas y sentimientos de aislamiento y soledad [24, 25].

Las dificultades de comunicación son una fuente de gran tensión para los pacientes ventilados, lo cual les puede producir sensaciones de rabia e impotencia. Esta situación puede limitar la interacción con sus familias y con los propios cuidadores, teniendo un impacto en cuanto a la participación activa del paciente en su recuperación [26].

El personal de enfermería identifica numerosas barreras que dificultan la comunicación con el paciente ventilado: el exceso de trabajo, los cuidados centrados en la atención tecnológica o física, la dificultad para la lectura de los labios, la incapacidad del paciente para escribir, la personalidad del paciente y la falta de educación en materia de comportamiento [5]. Por otro lado, se ha demostrado que la utilización de un lenguaje corporal positivo, la

expresión facial amigable, el contacto visual y el empleo de preguntas cerradas ayudan a reducir la angustia del paciente [27].

Otro de los factores estresantes es la privación del sueño. Dadas las características estructurales y tecnológicas de las UCI, una de las principales causas es el ruido. Hewitt [28] identifica las alarmas, los equipos de aspiración dejados en marcha tras su utilización y los teléfonos como factores que contribuyen al malestar de los pacientes. Además, las conversaciones del equipo de la UCI también se han considerado una fuente de ruido y confusión, ya que, como no es posible valorar adecuadamente su nivel de conciencia, puede que lleguen a entender parcialmente esas conversaciones y les produzcan temor y ansiedad [26].

Intervenciones como silenciar las alarmas del monitor del paciente, silenciar preventivamente las del ventilador antes de la aspiración, mantener una iluminación tenue, minimizar el encendido de las luces durante la noche, colocar al paciente en una posición cómoda –teniendo en cuenta la temperatura ambiente– y promover los períodos de sueño ininterrumpido –evitando intervenciones que se puedan postergar–, favorecen el descanso nocturno [5].

Por último, para evitar los sentimientos de aislamiento y soledad es importante hacer sentir seguro al paciente. Detalles como un reloj a la vista o la colocación de objetos y fotos familiares pueden personalizar la UCI y reforzar la seguridad del paciente. Asimismo, es muy beneficioso un horario amplio de visitas para fomentar la relación con los familiares y amigos. No olvidemos que una de las necesi-

dades prioritarias de los familiares también es estar junto a su ser querido [29].

Higiene

Mantener una buena higiene general es uno de los cuidados básicos de enfermería y, además, es un aspecto fundamental para asegurar el bienestar del paciente. En el paciente ventilado cobran mayor relevancia la higiene ocular y la bucal.

Los pacientes sometidos a ventilación mecánica que se encuentran sedados son un grupo de riesgo, susceptibles de sufrir problemas oculares. La deshidratación corneal, las lesiones y las infecciones pueden ser consecuencia del deterioro de las medidas básicas de protección ocular (como es el reflejo de parpadeo). Por ello es básico que se establezcan unos cuidados y una buena higiene ocular. Existen multitud de métodos que se practican en las UCI, como la irrigación de suero salino, las gotas oculares, gasas con parafina, pomadas, etc. En el año 2002 se hizo una revisión sistematizada [30] en la que se realizaba la siguiente recomendación: «el cuidado de los ojos se debe realizar a todos los pacientes de la UCI; los pomadas y las gotas son más eficaces en la reducción de abrasión de córnea que ningún tratamiento, y los parches de polietileno son más eficaces en la reducción de abrasión de la córnea que la pomada y las gotas».

Una de las principales causas de la NAV es la microaspiración de microorganismos que colonizan la cavidad orotraqueal, debido a la apertura permanente de las cuerdas vocales por el tubo endotraqueal. Por este motivo, la

higiene oral en el paciente ventilado es de gran importancia, ya que forma parte de la seguridad del paciente en la prevención de la NAV.

A pesar de que las guías publicadas avalan el empleo de antisépticos orales tipo clorhexidina [31] en algunos grupos de pacientes, todavía no hay claridad acerca de cómo realizar la higiene oral, el tipo de compuesto que se debe utilizar y el número de veces al día [32].

Bibliografía

1. Couchman BA, Wetzig SM, Coyer FM, Wheeler MK. Nursing care of the mechanically ventilated patient: what does the evidence say? Part 1. *Intensive Crit Care Nurs.* 2007;23(1):4-14.
2. Price AM. Managing the anxiety in ICU patients: the role of pre-operative information provision. *Nurs Crit Care.* 2004;9:72-9.
3. Clifford C. Patients, relatives and nurses in a technological environment. *Intensive Care Nurs.* 1986;2:67-72.
4. Urden L. Critical care nursing practice. En: Urden L, Stacy K, Lough M, eds. *Thelan's critical care nursing: diagnosis and management.* Philadelphia: Mosby/Elsevier; 2006. p. 3-13.
5. Coyer FM, Wheeler MK, Wetzig SM, Couchman BA. Nursing care of the mechanically ventilated patient: what does the evidence say? Part 2. *Intensive Crit Care Nurs.* 2007;23(2):71-80.
6. Gélinas C, Fortier M, Viens C, Fillion L, Puntillo KA. Pain assessment and management in critically ill intubated patients: a retrospective study. *Am J Crit Care.* 2004;13:126-35.
7. Vázquez Calatayud M, Pardavila Belío MI, Lucia Maldonado M, Aguado Lizaldre Y, Margall Coccojuela MA, Asiaín Erro MC. Valoración del dolor durante el cambio postural en pacientes con ventilación mecánica invasiva. *Enferm Intensiva.* 2009;20(1):2-9.
8. Payen JF, Bru O, Bosson JL, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioural pain scale. *Crit Care Med.* 2001;29:2258-63.
9. Gélinas C. Développement et validation d'une grille d'observation de douleur auprès d'une clientèle adulte de soins critiques présentant ou non une altération du niveau de conscience (dissertation). Québec: Université Laval; 2004.
10. Kress JP, Hall JB. Sedation in the mechanically ventilated patient. *Crit Care Med.* 2006;34:2541-6.
11. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med.* 2002;30(1):119-41.
12. Celis Rodríguez E, Besso J, Birchenall C, De la Cal MÁ, Carrillo R, Castorena G, et al. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el manejo de la sedo-analgésia en el paciente adulto críticamente enfermo. *Med. Intensiva [revista en internet].* Acceso 27 Nov 2011;31(8):428-71. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S02105691200700080003&lng=es
13. Chamorro C, Martínez Melgar JL, Barrientos R; Grupo de Trabajo de Analgesia y Sedación de la SEMICYUC. Monitorización de la sedación. *Med Intensiva.* 2008;32 Supl 1:45-52.
14. Chamorro C, Romera MA, Pardo C. Analgesia y sedación del paciente crítico. Presente y futuro. *Med Intensiva.* 2004;2 Supl 3:1-4.
15. Gimeno G, Alcolea M, Arana M, et al. ¿Son todas las escalas de sedación igual de útiles para la valoración de enfermería? *Enferm Intensiva* 1999;10:3-12.
16. Carrasco G. Instruments for monitoring intensive care unit sedation. *Crit Care.* 2000;4:217-25.
17. Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med.* 1999;27:1325-9.
18. Carrasco G, Molina R, Costa J, Soler JM, Cabré L. Propofol vs midazolam in short-, medium-, and long-term sedation of critically ill patients. A cost-benefit analysis. *Chest.* 1993;103:557-64.
19. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 2000;342:1471-7.

20. Brook AD, Ahrens TS, Schaff R, Prentice D, Sherman G, Shannon W, et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 1999;27:2609-15.
21. Gimeno G. Interrupción diurna de la sedación. *Suplements dels Annals de Medicina.* 2008;91(3):54-7
22. Stiller K. Physiotherapy in intensive care: towards evidence based practice. *Chest.* 2000;118(6):1801-13.
23. Solé Violán J, Ferrer Agüero JM, Rodríguez de Castro F. Viabilidad y reproducibilidad de la posición semiesentada para prevenir la neumonía asociada a la ventilación mecánica. *Med Intensiva.* 2007;31(1):27-8. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912007000100004&lng=es
24. Johnson P, St John W, Moyle W. Long-term mechanical ventilation in a critical care unit: existing in an uneveryday world. *J Adv Nurs.* 2006;53(5):551-8.
25. Rotondi AJ, Chelluri L, Sirio C, et al. Patients' recollections of stressful experiences while receiving prolonged mechanical ventilation in an intensive care unit. *Crit Care Med.* 2002;30:746-52.
26. Gómez Carretero P, Monsalve V, Soriano JF, De Andrés J. Alteraciones emocionales y necesidades psicológicas de pacientes en una unidad de cuidados intensivos. *Med Intensiva.* 2007;31(6):318-25. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912007000600006&lng=es
27. Leathart AJ. Communication and socialisation (2): perceptions of neophyte ICU nurses. *Intensive Crit Care Nurs.* 1994;10:142-54.
28. Hewitt J. Psycho-affective disorder in intensive care units: a review. *J Clin Nurs.* 2002;11:575-84.
29. Paul F, Rattray J. Short-and long-term impact of critical illness on relatives: a literature review. *J Adv Nurs.* 2008;62:276-92.
30. Best practice: evidence based practice information sheets for health professionals. Eye care for intensive care patients, vol. 6 (1). The Joanna Briggs Institute for Evidenced Based Nursing and Midwifery. 2002. p. 1-6.
31. Koeman M, Van der Ven AJ, Hak E, Joore HC, Kaasjager K, De Smet AG, et al. Oral decontamination with chlorhexidine reduces the incidence of ventilator associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1348-55.
32. Carvajal C, Pobo A, Díaz E, Lisboa T, Llauradó M, Rello J. Higiene oral con clorhexidina para la prevención de neumonía en pacientes intubados: revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados. *Med Clin.* 2010;135:491-7.

11

Cuidados al paciente con ventilación no invasiva

Lídia Martí

Diplomada en Enfermería

Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell (Barcelona)

Desde hace muchos años, los profesionales de la salud se enfrentan a una amplia gama de problemas de seguridad. No es que los profesionales lo hagan intencionadamente, pero los hechos señalan que los pacientes sufren daños todos los días, en todos los países del mundo, durante el proceso de su atención sanitaria. Diversas agencias y organismos internacionales y nacionales han desarrollado estrategias, acciones y medidas que permiten controlar los efectos adversos evitables de la práctica clínica.

Dentro del marco de las prácticas seguras y buenas prácticas, durante la aplicación de la ventilación no invasiva (VNI), el mantenimiento de la calidad y seguridad de los cuidados ofrecidos al paciente garantizará la reducción de daño innecesario en el curso de su atención sanitaria.

En este caso, se exponen las siguientes cuestiones relacionadas con la VNI empleada en las UCI: elección de la interfase, estrategias

para evitar complicaciones, humidificación del circuito e información al paciente. Se han escogido estos temas por ser competencias enfermeras y tener un considerable impacto en cuanto se refiere a la evolución del paciente.

Interfases

De todas las complicaciones asociadas a la VNI, los problemas más comunes son los relacionados con la interfase; aparecen efectos adversos que pueden hacer fracasar el tratamiento [1].

En el paciente que llega con insuficiencia respiratoria aguda (IRA), la confortabilidad puede considerarse como menos importante ante el ajuste de la modalidad ventilatoria o el tipo de respirador seleccionado. Sin embargo, la elección de la interfase y su gestión es crucial y determinante para el éxito o fracaso del tratamiento [1, 2]. Existen numerosos tipos de máscaras, pero la pregunta es: ¿cuál

es la mejor para mi paciente con IRA que garantice el cumplimiento óptimo de la VNI y así evitar la intubación y sus complicaciones?

Máscaras nasales

En el tratamiento inicial del paciente con IRA, las máscaras nasales son peor toleradas: a causa de la disnea el paciente respira por la boca para evitar la resistencia nasal, con lo cual se forman grandes fugas y la VNI no resulta eficaz. Sin embargo, si la VNI se prolonga, el cambio a una máscara nasal puede mejorar la comodidad y también reducir las complicaciones de otras interfases [3].

Máscaras oronasales

Este tipo de máscaras son las que dan peores resultados en términos de fugas de aire a su alrededor [1, 3]. Algunas fugas son inevitables, y es importante tener un ventilador específico para VNI capaz de compensarlas. Las pérdidas excesivas de aire predisponen al fracaso de la VNI [1]. Para compensar estas fugas, muchas veces se intenta ajustar más la mascarilla contra la cara con el arnés para conseguir un buen sellado; pero, con esto, lo que se consigue es que la máscara cree una alta presión capilar en la piel, afectando a la perfusión tisular. En consecuencia, primero el paciente se quejará de dolor sobre el puente de la nariz y segundo aparecerá daño en la piel y/o úlceras por presión en la zona. Más adelante veremos estrategias para evitar complicaciones.

Máscaras faciales

En el año 2009 fue publicado un trabajo de Holanda et al. [3] en el que estudiaron el tipo y la intensidad de los efectos adversos a corto

plazo, así como su comodidad con relación a 3 interfaces (máscara nasal, máscara oronasal y máscara facial). No encontraron diferencias significativas entre las máscaras en términos de frecuencia respiratoria (FR), frecuencia cardíaca (FC) y saturación de oxígeno. Al estudiar acerca de la comodidad, observaron que la máscara facial evita el dolor sobre el puente de la nariz y también la aparición de fugas alrededor de la máscara, lo cual permite niveles más altos de presión inspiratoria sin peligro de fugas masivas. Por otro lado, el empleo de esta máscara presentó puntuaciones más altas al valorar la sensación de claustrofobia; una posible explicación a esto es que la máscara facial cubre toda la cara.

Sin embargo, los resultados sobre los efectos de la claustrofobia discrepan considerablemente de los estudios de otros autores. En 2007, Roy et al. [4] realizaron un estudio en pacientes que no toleraban el uso de VNI con máscara nasal u oronasal; cuando se les cambió a máscara facial se halló una mejor tolerancia, pudiendo evitar la intubación orotraqueal y la ventilación mecánica. Este estudio explica que la disminución de claustrofobia con máscara facial manifestada por los pacientes se atribuye a que se tiene un campo de visión sin obstáculos, así como la capacidad de poder comunicarse verbalmente con el personal sanitario y el efecto del aire que fluye sobre toda la cara y que, según refieren, ayudaría a disminuir la sensación de disnea.

En otro sentido, sabemos que el volumen de espacio muerto de la máscara facial, que es mayor que en otras máscaras, no influye negativamente en las respuestas fisiológicas [3-5], como muestran los resultados de diferentes autores:

El estudio de Holanda et al. [3] no demostró resultados significativamente diferentes a la máscara oronasal en términos de FR, FC y saturación periférica de oxígeno. En el estudio de Roy et al. [4], ningún paciente presentó aumento de la presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial (PaCO_2) o más trabajo respiratorio mientras utilizaban la máscara facial.

En otro estudio francés, Fraticelli et al. [5] concluyeron que el espacio muerto no tuvo ningún efecto aparente a corto plazo sobre el intercambio gaseoso, el volumen minuto o el esfuerzo del paciente. Por ello, sugieren que las interfaces puedan ser intercambiables en la práctica clínica.

Por lo tanto, la máscara facial es una de las mejores alternativas a la máscara nasal y a la oronasal, especialmente si existen problemas relacionados con el dolor sobre el puente de la nariz o fugas de aire importantes.

Helmet o casco

Se trata de un dispositivo tipo casco que no está en contacto con la cara del paciente; su sistema de fijación reduce al mínimo las lesiones cutáneas y las fugas de aire, es bien tolerado y permite una VNI prolongada, permitiendo al paciente interaccionar con el personal y el ambiente: se puede hablar, alimentarse a través de la sonda, leer y ver la televisión sin interrumpir la VNI [6].

Sin embargo, se le atribuyen dos problemas principales: por un lado la reinhalación de dióxido de carbono y, por otro, la interacción paciente-ventilador. Ambos están relacionados con el gran volumen interior del casco, que se

convierte en espacio muerto y a veces puede afectar al gatillo y al ciclo respiratorio [6, 7].

En este sentido, encontramos que en el estudio de Navalesi et al. [7], con ambas interfaces, la VNI mejoró el intercambio de gases. Sin embargo, el casco fue menos eficaz en la disminución del esfuerzo inspiratorio y empeoró la interacción paciente-ventilador a causa de los retrasos de accionamiento, el ciclo de la asistencia mecánica ventilatoria y los esfuerzos ineficaces. Eso sí, la comodidad del paciente fue igual con las dos interfaces. Antonelli et al. [8] demostraron que la VNI a través de casco no resultó tan eficiente como la máscara facial en la mejora de la eliminación del dióxido de carbono.

Así pues, para ofrecer VNI con casco tendremos en cuenta 3 factores: *a)* la selección del paciente y la etiología de la IRA (hipoxemia o hipercapnia); *b)* la calidad de las interacciones paciente-ventilador, y *c)* la tolerancia a la interfase.

Estrategias para evitar complicaciones: cuidados de enfermería

La elección de la máscara es crucial para mejorar la eficacia y la tolerancia del paciente durante la VNI [1, 2].

Debido al hecho de que es difícil que no surjan complicaciones con el empleo de cualquier máscara, durante los cuidados de enfermería se tendrán en cuenta estas estrategias [9] en los siguientes casos:

- Alteraciones de la integridad cutánea, úlceras y eritemas faciales:
 - Debe adaptarse al paciente, es aconsejable tener varios tamaños y formas de máscaras para escoger la que sea más apropiada.
 - Colocar un apósito protector en las partes donde la máscara puede lesionar la piel (p. ej., sobre el puente de la nariz).
 - No apretar excesivamente el sistema de fijación, lo justo para que pasen dos dedos entre el arnés y el paciente.
 - Evitar movilizar la máscara en movimientos de fricción para recolocarla; es mejor desconectarla del paciente y volverla a poner.
 - Interfases de rotación: utilizar diferentes máscaras para el mismo paciente, así cambia la distribución de la presión y la fricción sobre la piel.
 - Mantener una buena higiene e hidratación de la piel.
- Dificultad para respirar relacionada con fugas excesivas:
 - Comprobar que el tamaño de la máscara sea el adecuado. Hacer uso de la plantilla.
 - Comprobar el correcto posicionamiento de las sujeteciones de la máscara.
 - Evitar que el paciente se mueva la máscara él solo.
 - Valorar retirar la sonda nasogástrica o cambiarla por una de calibre más pequeño.

Humidificación y VNI

La humidificación apropiada durante la VNI puede aportar beneficios considerables a los pacientes. Pero, sorprendentemente, no se ha encontrado una recomendación explí-

cita sobre la necesidad de humidificación en VNI o cómo debería ser entregada. Lo que sí sabemos es que el rendimiento de las vías respiratorias depende de la humidificación adecuada del aire inspirado [6, 10].

Cabe tener en cuenta que, por un lado, la VNI ofrece el aire inspirado a un flujo muy alto y, además, el oxígeno que suministramos es frío y seco, y por otro lado que, durante el tratamiento, los pacientes inspiran principalmente a través de la boca, lo cual resulta menos eficiente en términos de humidificación del aire. En consecuencia, se comprometen las capacidades de acondicionamiento de la mucosa y se provoca sequedad e inflamación de las vías respiratorias superiores.

Actualmente se dispone de dos tipos de humidificación [6, 10]: los intercambiadores de calor-humedad o humidificadores pasivos (HME) y los humidificadores térmicos o activos (HH).

Los HME generalmente no se utilizan en la VNI por añadir un espacio muerto al circuito y una resistencia para el flujo. Dos trabajos publicados en 2002 [11, 12] compararon los efectos fisiológicos entre los HME y los HH. En ambos estudios, los datos obtenidos corroboraron que la utilización de un HME en pacientes con IRA hipercápnica disminuye la eficacia de la VNI, aumentando significativamente el trabajo respiratorio y la retención de dióxido de carbono en comparación con un HH.

En cambio, el estudio de Boyer et al. [13], realizado con pacientes con insuficiencia respiratoria crónica agudizada (IRCA) de tipo obstructiva o restrictiva, y con IR hipoxémica,

utilizando máscara oronasal y sólo durante 30 min de VNI en estenosis pulmonar (PS) muestra que los HME con reducido espacio muerto son tan eficaces como los HH. La diferencia de resultados entre los estudios de Lellouche [11] y Jaber [12], con el de Boyer es debida al material utilizado para la realización de los estudios: el material de Boyer presenta menor volumen de espacio muerto. El estudio de Holland et al. [14] analiza los efectos de una HH durante la VNI. Sus resultados demuestran que con la VNI se produce una baja humedad relativa y absoluta, especialmente con las presiones inspiratorias altas (como muestra la **figura 1**). Así, los HH son una adición importante a la VNI en cuanto a la aparición de daños en la integridad anatómica y funcional del sistema respiratorio superior.

En definitiva, la humidificación se puede realizar indistintamente con uno de los dos dispositivos disponibles (HH o HME); parece que los HH ofrecen una mayor ventaja para mejorar la eficacia de la VNI, aunque, en casos específicos, se pueden utilizar los HME.

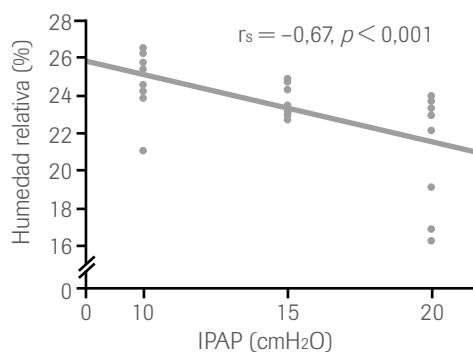


Figura 1. Efecto de la presión inspiratoria en la humedad relativa durante la ventilación positiva.

La humidificación mejora la comodidad del paciente y las funciones de las vías respiratorias; por lo tanto, es más tolerable, lo que a su vez supondrá el éxito de la VNI.

Como informar al paciente durante la VNI

En líneas generales, la técnica de la aplicación de la VNI es muy similar para todos los pacientes, y nuestra actuación irá guiada por la paciencia y la adaptación progresiva.

Antes de iniciar la VNI tendremos en cuenta [10]:

- Que el paciente esté consciente.
- Que se trata de una situación de urgencia, no de emergencia, es decir, aunque es importante no alargar el inicio de la administración de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI), deberemos hacer alguna actuación que garantizará la aceptación de la terapia por parte del paciente (p. ej., escoger la interfaz más idónea).
- Monitorizar los efectos de la ventilación (pulsioxímetro).

Una vez el equipo asistencial tenga decidida la aplicación de la VNI, habrá una comunicación inicial con el paciente y la familia de la indicación del empleo de la VMNI, ya que es una parte importante para garantizar el éxito del tratamiento (especialmente si es la primera vez que el paciente la utiliza). Con este objetivo, trabajaremos en equipo con el médico para informar al paciente sobre su situación clínica actual, sobre el tratamiento con VNI y posibles alternativas, además de permitirle preguntar

todo lo que quiera. Para dar esta información nos guaremos por la «regla de las 3 C»:

- Clara: lenguaje adaptado al nivel socio-cultural.
- Completa: que abarque todos los aspectos que el paciente desee conocer.
- Calmada: por un lado, transmitir la importancia del tratamiento pero sin alarma al paciente y, por otro, tomarse el tiempo necesario para que el paciente quede conforme y lo acepte. Es preferible pasar unos minutos explicando y escuchando al paciente y que quede satisfecho con la información que no iniciar rápidamente la ventilación y así comprometer su éxito por falta de aceptación.

Conclusión

En la elección de la interfase, la máscara facial suele ser más eficaz y mejor tolerada, a la vez que reduce las complicaciones; cuando el paciente supere la fase aguda, es de elección la mascarilla nasal. La máscara oronasal es también efectiva en términos de intercambio de gases, pero parece ser más incómoda y dar más efectos adversos. En cuanto al casco, no es una buena indicación para IRA hiper-cápnica; en cambio, sí puede ser una opción a tener en cuenta en pacientes con IRA hipoxémica que precisen la VNI en períodos prolongados y esté comprometida la tolerancia con otras máscaras.

Con la humidificación hemos visto que mejora la comodidad del paciente y las funciones de las vías respiratorias; por lo tanto, supondrá mejor tolerancia a la VNI y una disminución

de daños en la integridad anatómica y funcional del sistema respiratorio superior.

Una buena información al paciente también propiciará la colaboración en la terapia.

En definitiva, los cuidados de enfermería irán encaminados a prevenir posibles efectos secundarios, por lo que el paciente obtendrá el máximo beneficio y seguridad durante la VNI. En nuestras manos tenemos el cuidado excelente.

Bibliografía

1. Gómez Grande ML, Esquinas Rodríguez AM. Ventilación no invasiva en las unidades de cuidados intensivos. Parte I: fundamentos e interfase. Enferm Intensiva. 2007;18(4):187-95.
2. Elliot MW. The interface: crucial for successful noninvasive ventilation. Eur Respir J. 2004;23:7-8.
3. Holanda MA, Reis RC, Winkeler GF, Fortaleza SC, Lima JW, Pereira ED. Influence of total face, facial and nasal masks on short-term adverse effects during noninvasive ventilation. J Bras Pneumol. 2009;35(2):164-73.
4. Roy B, Cordova FC, Travallie JM, D'Alonzo GE Jr, Criner GJ. Full face mask for noninvasive positive-pressure ventilation in patients with acute respiratory failure. J Am Osteopath Assoc. 2007;107(4):148-56.
5. Fraticelli AT, Lellouche F, L'her E, Taillé S, Mancebo J, Brochard L. Physiological effects of different interfaces during noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Crit Care Med. 2009;37(3):939-45.
6. Esquinas AM. En: Guía esencial de metodología en ventilación mecánica no invasiva. Madrid: Panamericana; 2010.
7. Navalesi P, Costa R, Ceriana P, Carlucci A, Prinianakis G, Antonelli M, et al. Non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients: helmet versus facial mask. Intensive Care Med. 2007;33(1):74-81.

8. Antonelli M, Pennisi MA, Pelosi P, Gregoretti C, Squadrone V, Rocco M, et al. Noninvasive positive pressure ventilation using a helmet in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a feasibility study. *Anesthesiology*. 2004;100(1):16-24.
9. Johnson M, Bulechek GM, McCloskey JC. Diagnósticos enfermeros. Resultados e intervenciones. Interrelaciones NANDA, NOC y NIC. Harcourt; 2006.
10. Barrot E, Sánchez E. Manual de ventilación no invasiva. SEPAR. Disponible en: <http://www.separ.es/biblioteca-1/Biblioteca-para-Profesionales/manuales> [acceso, diciembre 2011].
11. Lellouche F, Maggiore SM, Deye N, et al. Effect of the humidification device on the work of breathing during noninvasive ventilation. *Intensive Care Med*. 2002;28:1582-9.
12. Jaber S, Chanques G, Matecki S, et al. Comparison of the effects of heat and moisture exchangers and heated humidifiers on ventilation and gas exchange during non-invasive ventilation. *Intensive Care Med*. 2002;28:1590-4.
13. Boyer A, Vargas F, Hilbert G, et al. Small dead space heat and moisture exchangers do not impede gas exchange during noninvasive ventilation: a comparison with a heated humidifier. *Intensive Care Med*. 2010;36:1348-54.
14. Holland AE, Denehy L, Buchan CA, Wilson JW. Effect of a heated passover humidifier noninvasive ventilation: a bench study. *Respir Care*. 2007;52:38-44.
15. Costa R, Navalesi P, Spinazzola G, Ferrone G, Pellegrini A, Cavalieri F, Proietti R, et al. Influence of ventilator settings on patient-ventilator synchrony during pressure support ventilation with different interfaces. *Intensive Care Med*. 2010;36(8):1363-70.

12

Oxigenoterapia con altos flujos de gas en la insuficiencia respiratoria aguda

Joan R. Masclans¹, Purificación Pérez¹, Oriol Roca^{1, 2}

¹ Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR). Barcelona. Universitat Autònoma de Barcelona

² CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Instituto de Salud Carlos III. Madrid

Introducción

El oxígeno es uno de los gases más ampliamente empleados con finalidades terapéuticas. En el sentido literal de la palabra se trata de un medicamento, con unas características bioquímicas y fisiopatológicas determinadas y con un rango de dosis terapéuticas perfectamente establecido; si se emplea en altas dosis, puede producir una serie de efectos adversos [1].

Los avances en cuanto al acondicionamiento de los gases inspiratorios se han producido de forma mucha más lenta que si se compara, por ejemplo, con los avances en el desarrollo de nuevos respiradores. Recientemente han aparecido una serie de dispositivos para el acondicionamiento de los gases inspiratorios que permiten suministrar aire a

temperatura corporal y saturado con vapor de agua. Gracias a estos dispositivos podemos administrar altos flujos de gas (de hasta 50-60 lpm) a través de cánulas nasales con una buena tolerancia clínica. Esta modalidad de oxigenoterapia se ha utilizado durante años en pacientes pediátricos y no ha sido hasta los últimos años cuando se ha comenzado a investigar su utilidad en adultos.

La utilización de altos flujos de gas mediante cánulas nasales (CNAF) mejora la oxigenación por una serie de mecanismos distintos, como son una disminución de la dilución con el aire ambiente del oxígeno administrado [2], una disminución del espacio muerto [3] y la generación de presión positiva en la vía aérea (CPAP) [4-6]. También podría producir efectos beneficiosos hemodinámicos, mejorar la capacidad para la realización de esfuerzos e incrementar el confort [7].

En general, los sistemas de alto flujo de gas consisten en un reservorio con agua, un filtro, un humidificador, un sistema de mezcla de aire y oxígeno, y unas cánulas nasales. Estas cánulas deberán ser semioclusivas, por lo que existen distintos tamaños de acuerdo con el de las fosas nasales. Las principales diferencias entre las distintas marcas comerciales se encuentran en las características del filtro y en las tubuladuras que conectan el humidificador con el paciente; algunas de ellas presentan una serie de sistemas que previenen la condensación del vapor de agua.

Este capítulo es una revisión de la evidencia clínica disponible sobre oxigenoterapia con alto flujo de gas mediante cánulas nasales como herramienta terapéutica en el paciente crítico con insuficiencia respiratoria hipoxémica.

Mecanismos de acción y efectos clínicos de la CNAF

El empleo de CNAF podría tener varios efectos beneficiosos en el paciente con insuficiencia respiratoria [8]. El primero es que reduce el espacio muerto anatómico por el efecto de lavado de la vía respiratoria superior que produce la administración continua de altos flujos de gas. Por otro lado, satisface la demanda de flujo inspiratorio del enfermo, lo que podría reducir el trabajo respiratorio y comportaría una menor dilución del gas administrado con el aire ambiente. Permitiría además reducir o incluso eliminar el coste

metabólico que supone el acondicionamiento del aire inspirado, ya que se administra gas a 37 °C y con una humedad relativa del 100%. Por último, la utilización de este sistema parece generar una cierta presión positiva en la vía aérea.

Como hemos apuntado anteriormente, uno de los beneficios de la CNAF es el de suministrar un flujo suficiente para satisfacer el pico de demanda inspiratoria (PDI). En condiciones normales, el PDI es de aproximadamente 30-40 l/min [9]; éste podría ser un rango de flujo recomendado cuando se utiliza CNAF. En pacientes con insuficiencia respiratoria aguda (IRA), el PDI será probablemente mayor. Por este motivo, la dilución del oxígeno es especialmente importante cuando se utilizan volúmenes tidal o picos de flujo inspiratorio muy altos, como ocurre en los pacientes con IRA; este hecho explicaría, al menos en parte, la mejora en la oxigenación de estos pacientes con la CNAF [7, 10, 11]. Por otro lado, gracias a que se minimiza la dilución del oxígeno administrado con el aire ambiente, se consigue un mejor control de la concentración de oxígeno administrado.

Además del aumento de la fracción inspiratoria de oxígeno (FiO_2), otros factores pueden desempeñar un papel importante en la mejora de la oxigenación en estos enfermos. La utilización de CNAF da lugar a un cierto grado de presión positiva en la vía aérea (efecto CPAP) [4-6]. Esta presión positiva, que podría alcanzar los 7 cmH₂O con 50 l/min, se correlaciona directamente con el flujo de gas administrado. Es importante conocer que los niveles más altos de CPAP se consiguieron en pacientes con la boca cerrada.

En este sentido, a nivel faríngeo, con flujos de 40-60 l/min se consiguieron presiones medias espiratorias de 2-3 cmH₂O con la boca abierta y de 5-7 cmH₂O con la boca cerrada. Más recientemente, en una serie de casos de pacientes postoperados de cirugía cardiaca se evidenció un aumento de la impedancia pulmonar y de los volúmenes pulmonares al final de la espiración [12].

En cuanto al efecto sobre la FiO₂ de mantener la boca cerrada, los resultados de los estudios publicados son poco concluyentes. Mientras algunos no evidencian cambios significativos [13], otros encuentran aumentos en la FiO₂ administrada con la boca cerrada [14, 15]. Wettstein et al. (2005) [2] encontraron que la FiO₂ administrada podría ser incluso mayor con la boca abierta.

Finalmente, existen otros aspectos que también podrían ser beneficiosos para los pacientes con IRA, como son la reducción del espacio muerto [3] y la disminución de la demanda ventilatoria causada por la combinación de la disminución del consumo de oxígeno debido a la respiración y a una reducción de la demanda metabólica [4]. Además, parece demostrarse que la CNAF mejora la capacidad para la realización de ejercicio, con una disminución en la disnea, una mejora en el patrón respiratorio (con disminución de la frecuencia respiratoria) y un menor aumento de la presión arterial [4].

Ventajas de la CNAF

La CNAF permite administrar FiO₂ elevadas asociando un efecto CPAP [4-6]. Estos altos

flujos de gas son administrados mediante una cánula nasal hecha con un material que se adapta con facilidad a la morfología de las coanas. La utilización de cánula nasal aumenta la eficacia de la oxigenoterapia en comparación con las mascarillas nasobucales, ya que incrementa el cumplimiento del tratamiento [11]. Su empleo permite la comunicación verbal e incluso la ingesta oral; además, la cánula nasal es muy cómoda, menos claustrofóbica que las mascarillas nasobucales y las interfaces de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) y es de fácil uso tanto para el paciente como para el personal sanitario. De hecho, la CNAF puede considerarse un paso intermedio entre la oxigenoterapia convencional y la VMNI. Por todas estas razones, podría tener un papel importante en diversas situaciones clínicas, distintas áreas de atención a pacientes críticos, servicios de neumología, medicina interna, cuidados postoperatorios, servicios de urgencias e incluso para traslados extrahospitalarios.

La CNAF permite la administración de gas totalmente acondicionado, hecho que permite al paciente tolerar estos elevados flujos de gas. El acondicionamiento de los gases se hace a través de sistemas de humidificación activa. Un correcto acondicionamiento de los gases inspirados podría disminuir los síntomas de hiperreactividad bronquial [16]. En este sentido, CNAF se asocia con una mejora en general del confort del paciente. Recientemente, Tiruvoipati et al. [17] han demostrado que la aplicación de altos flujos de gas se tolera mejor cuando se administra a través de una cánula nasal que a través de una máscara facial.

Aplicaciones clínicas de la CNAF en adultos

La CNAF estaría indicada en situaciones de IRA moderada-grave (**tabla 1**). En primer lugar, se aplicaría en todas las situaciones que requieren la administración de altas concentraciones de oxígeno [11]. Es además particularmente útil en los casos en que la administración de aire totalmente acondicionado es especialmente beneficioso, por ejemplo en los pacientes con infecciones respiratorias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o con asma bronquial. La correcta humidificación de la vía aérea mejora la función mucociliar, el manejo de secreciones y disminuye la formación de atelectasias. Por otra parte, la administración de FiO₂ altas permite la realización de pruebas diagnósticas y procedimientos terapéuticos como las fibrobroncoscopias [18] y las ecocardiografías transesofágicas, que el paciente no toleraría sin previa intubación y conexión a ventilación mecánica. Es además útil durante el destete de la ventilación mecánica, especialmente en

Tabla 1. Indicaciones de CNAF

- Insuficiencia respiratoria hipoxémica
- Humidificación de las secreciones respiratorias
- Exploraciones clínicas en pacientes hipoxémicos
- Destete de la ventilación mecánica
- Malestar con otros sistemas de oxigenoterapia convencional
- Pacientes en los cuales no está indicada la intubación

pacientes postoperatorios, incluso colocando las cánulas nasales preextubación [10]. También puede ser útil en pacientes en los cuales las mascarillas convencionales generan incomodidad [19]. Finalmente, es un tratamiento apropiado en el caso de pacientes con órdenes de no intubar.

La utilización de la CNAF podría incluso disminuir la necesidad de emplear otros recursos terapéuticos como la VMNI o sofisticados métodos de ventilación mecánica invasiva. Estudios recientes sugieren que podría reducir la necesidad de intubación endotraqueal y suponer una alternativa efectiva y más confortable que la VMNI en pacientes con IRA [10, 11, 20].

Retirada de la CNAF

Es difícil establecer pautas para el destete de la CNAF y sustitución por un sistema de oxigenoterapia convencional, aunque parece recomendable primero disminuir la FiO₂ y posteriormente el flujo. Una recomendación aceptable podría ser la de mantener el flujo administrado hasta alcanzar una oxigenación correcta con una FiO₂ menor de 0,5. La reducción en el flujo debería ser lenta (5 l/min cada 6-8 horas). Finalmente, cuando obtengamos una oxigenación correcta con 20 l/min o menos y con una FiO₂ menor de 0,5, podríamos plantearnos la sustitución de la CNAF por un sistema de oxigenoterapia convencional [21]. No obstante, en algunos pacientes es necesario el uso de CNAF de forma intermitente durante la fase de destete.

Contraindicaciones y complicaciones de la CNAF

No se han descrito efectos adversos importantes en relación con la utilización de la CNAF. Los sistemas de humidificación activa permiten administrar gas acondicionado y, por lo tanto, los efectos secundarios a nivel de las estructuras nasofaríngeas se minimizan enormemente. En los pacientes con EPOC, la utilización de altas concentraciones de oxígeno puede producir acidosis respiratoria debido a la reducción de la frecuencia respiratoria y las alteraciones de la ventilación-perfusión [22]. No existen datos en cuanto al empleo de CNAF con FiO_2 baja para mantener una saturación de oxígeno (SpO_2) entre 88 y 92% en los pacientes con EPOC.

Existen varios sistemas de alto flujo disponible. El ideal es aquel que resulte más confortable para el paciente y que tenga el mejor sistema de humidificación y calentamiento. Estos sistemas deberían tener mecanismos para prevenir y minimizar la condensación en las tuberías, ya que este fenómeno favorece la aparición de infecciones [23].

Resumen

En conclusión, CNAF supone una nueva opción de tratamiento en los pacientes con IRA, ya que produce una mejora en la oxigenación con un elevado confort. Sin embargo, son necesarios más estudios para determinar el

possible impacto sobre el *outcome* general de estos pacientes.

Bibliografía

1. Bitterman H. Bench-to-bedside review: oxygen as a drug. *Crit Care*. 2009;13(1):205.
2. Wettstein RB, Shelledy DC, Peters JI. Delivered oxygen concentrations using low-flow and high-flow nasal cannulas. *Respir Care*. 2005;50(5):604-9.
3. Lund J, Holm-Knudsen RJ, Nielson J, et al. Nasal canula versus Hudson facemask in oxygen therapy. *J Danish Med Assoc*. 1996;158(28):4077-9.
4. Chatila W, Nagent T, Vance G, et al. The effects of high-flow vs low-flow oxygen on exercise in advanced obstructive airways disease. *Chest*. 2004;126:1108-15.
5. Groves N, Tobin A. High flow nasal oxygen generates positive airway pressure in adult volunteers. *Australian Crit Care*. 2007;20:126-31.
6. Parke R, McGuinness S, Eccleston M. Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure. *Br J Anaesth*. 2009;103:886-90.
7. Roca O, Riera J, Torres F, et al. High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Respir Care*. 2010;55:408-13.
8. Dysart K, Miller TL, Wolfson MR, et al. Research in high flow therapy: mechanisms of action. *Respir Medicine*. 2009;103:1400-5.
9. Lomholt N. Continuous controlled humidification of inspired air. *Lancet*. 1968;7:1214-6.
10. Idone FA, Festa R, Antonicelli F, et al. Nasal high-flow oxygen therapy vs standard oxygen therapy via Venturi mask after extubation: preliminary results of a randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2010;36:S112.
11. Sztrymf B, Messika J, Bertrand F, et al. Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients. *Intensive Care Med*. 2010;36:S110.
12. Fraser JF, Corley A, Caruana LR, et al. Nasal high flow oxygen increases end expiratory lung volumes, improves oxygenation and reduces work of breathing: a study using electrical impedance tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:A1668.

13. Kory RC, Bergmann JC, Sweet RD, et al. Comparative evaluation of oxygen therapy techniques. *JAMA*. 1962;179(10):767-72.
14. Poulton TJ, Comer PB, Gibson RL. Tracheal oxygen concentrations with a nasal cannula during oral and nasal breathing. *Respir Care*. 1980;25:739-41.
15. Dunlevy CL, Tyl SE. The effect of oral versus nasal breathing on oxygen concentrations received from nasal cannulas. *Respir Care*. 1992;37:357-60.
16. Moloney E, O'Sullivan S, Hogan T, et al. Airway dehydration. A therapeutic target in asthma? *Chest*. 2002;121:1806-11.
17. Tiruvoipati R, Lewis D, Haji K, et al. High-flow nasal oxygen vs high-flow mask: a randomized crossover trial in extubated patients. *J Intensive Care*. 2010;25:463-8.
18. Lomas C, Roca O, Álvarez A, et al. Fibroscopy in patients with hypoxic respiratory insufficiency: utility of the high-flow nasal cannula. *Respir Med CME*. 2009;2:121-4.
19. Calvano TP, Sill JM, Kemp KR, et al. Use of a high-flow delivery system in a critically ill patient with dementia. *Respir Care*. 2008;53:1739-43.
20. Schibler A, Pham TM, Dunster KR, et al. Reduced intubation rates for infants after introduction of high-flow nasal prong oxygen delivery. *Intensive Care Med*. 2011;37(5):847-52.
21. Johnson S, Smith R, Ford J, et al. Humidified high-flow therapy via nasal cannula for acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2010;38:381.
22. Austin MA, Willis KE, Bizzard L, et al. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomized controlled trial. *BMJ*. 2010;341:5462.
23. Schultz GD. Centers for Devices and Radiological Health FDA; FDA public health notification: precautions in using the reintroduced Vapotherm 2000i system. February 1, 2007. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/PublicHealth-Notifications/UCM062083>.

13

Soporte vital extracorpóreo respiratorio: ECMO

Joan Balcells

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Concepto y tipos

El concepto de *soporte vital extracorpóreo* hace referencia a las técnicas instrumentales mediante las cuales es posible sustituir total o parcialmente la función de un órgano determinado. En su acepción más amplia, incluiría las técnicas destinadas a funciones depurativas (depuración renal, hepática), pero, generalmente, el término *soporte vital extracorpóreo* se emplea para referirse a técnicas que permiten suplir la función cardiaca y/o pulmonar, mientras que las técnicas anteriores mencionadas están consideradas en el grupo de *técnicas de depuración extracorpórea*.

A continuación se describen las técnicas destinadas a sustituir la función pulmonar, fundamentalmente la oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO).

Oxigenación con membrana extracorpórea

Se trata de una técnica que consiste en extraer sangre venosa del organismo, impulsarla mediante una bomba a través de un oxigenador, y devolverla oxigenada y depurada de CO₂ al propio organismo. En función de si la sangre es devuelta al territorio venoso o al arterial, la técnica proporciona soporte respiratorio exclusivo o soporte cardiaco y respiratorio. Se distinguen distintos tipos de ECMO en función de: a) el tipo de canulación vascular (**tabla 1**); b) el tipo de soporte/indicación (**tabla 2**), y c) la edad del paciente (**tabla 2**):

► ECMO VA: se canula un acceso venoso grande (vena [v.] yugular derecha, v. femoral, aurícula derecha) y la sangre es devuelta, una vez oxigenada, al territorio arterial a través de un vaso de gran calibre (arteria [a.] carótida, a. femoral, aorta).

Proporciona soporte respiratorio y circulatorio.

- ECMO VA + V: en los casos en que no se obtiene suficiente drenaje venoso con la canulación habitual (VA) es posible añadir una cánula de drenaje venoso adicional en la v. yugular derecha en dirección cefálica.
- ECMO VV: se canulan 1 o 2 accesos venosos (v. yugular derecha, v. femoral) y la sangre oxigenada es devuelta a otro acceso venoso (v. yugular derecha, v. femoral). El sentido de extracción y devolución de la sangre puede variar en función del paciente y las circunstancias. En niños pequeños (< 2 años), el acceso venoso siempre es la v. yugular y el retorno «arterial» se hace a través de la v. femoral. En niños mayores (> 4 años) y adultos se puede hacer igual que en los niños pequeños o bien considerar obtener la sangre de la v. femoral y retor-

narla oxigenada a través de la v. yugular. Las ventajas e inconvenientes de hacerlo de una u otra manera son relativas y muchas veces es una elección del equipo asistencial.

- ECMO VVDL: la técnica de ECMO VV se realiza por medio de una cánula de doble luz introducida en la vena yugular derecha hasta la aurícula derecha, lo cual permite realizar la técnica canulando 1 solo vaso venoso. La cánula es similar a las de hemodiálisis, aunque de mayor tamaño y con un diseño específico para minimizar la recirculación.
- ECMO VVDL + V: en el caso de que el drenaje venoso no sea óptimo, es posible añadir una cánula de drenaje venoso adicional en la v. yugular derecha en dirección cefálica. Esto permite aumentar el flujo de sangre bombeado y reducir la tasa de recirculación.
- ECMO VV → VA: en ocasiones se indica un ECMO VV para tratar una insuficiencia respiratoria grave, pero la técnica resulta insuficiente para satisfacer las necesidades del paciente y es preciso convertirlo en un ECMO VA. Las dos circunstancias en que esto ocurre son: 1) aparición de inestabilidad hemodinámica no controlable con tratamiento convencional y, por lo tanto, necesidad de dar soporte circulatorio,

Tabla 1. Tipo de ECMO en función de la canulación vascular

| | |
|----------|--|
| VA | Venoarterial |
| VA + V | Venoarterial con drenaje venoso adicional cefálico |
| VV | Venovenoso (2 o más cánulas) |
| VVDL | Venovenoso con cánula de doble luz |
| VVDL + V | Venovenoso con drenaje venoso adicional cefálico |
| VV → VA | Inicialmente VV que es convertido a VA |
| VVA | Soporte híbrido venovenoso y venoarterial |

Tabla 2. Tipo de ECMO en función del soporte y de la edad

| Edad | Indicación |
|----------------------------|---------------|
| Neonatal (< 1 mes) | Respiratorio |
| Pediátrico (1 mes-18 años) | Cardíaco |
| Adulto (> 18 años) | Resuscitación |

- y 2) imposibilidad de conseguir una oxigenación adecuada mediante ECMO VV, bien sea por limitación del flujo venoso, bien por elevada tasa de recirculación (generalmente, una combinación de ambas).
- ECMO VVA: en ocasiones muy particulares puede ser conveniente indicar ECMO con drenaje venoso convencional y retorno de la sangre oxigenada a una arteria y a una vena simultáneamente.
 - ECMO respiratorio: es el indicado con la finalidad de tratar una insuficiencia respiratoria grave.
 - ECMO cardiaco: aquel indicado con la finalidad de tratar un shock cardiogénico refractario.
 - ECMO y resucitación (ECPR: *extracorporeal cardiopulmonary resuscitation*): ECMO indicado durante la reanimación cardiopulmonar con la finalidad de restaurar la circulación y facilitar la recuperación de la actividad cardiaca espontánea.

Indicaciones

Al considerar la indicación del soporte con ECMO para el tratamiento del fallo respiratorio o cardiaco severo es preciso entender que la técnica de ECMO en sí misma *no* es curativa. El soporte extracorpóreo permite sustituir la función respiratoria y/o cardiaca de forma *transitoria*, mientras se espera la recuperación de la función del órgano enfermo. Así, son candidatos a soporte con ECMO: *a*) los pacientes con disfunción pulmonar y/o cardiaca muy grave; *b*) aquellos en los que ha fracasado el tratamiento convencional, y *c*) siempre que dicha disfunción se considere potencialmente reversible.

En el caso del fallo respiratorio, se considera indicación de ECMO:

- La insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica grave (índice de oxigenación > 40 durante más de 3 horas). No sólo debe evaluarse el valor máximo del índice de oxigenación, sino, sobre todo, la evolución esperable en función de la respuesta a los distintos tratamientos empleados.
- La insuficiencia respiratoria aguda hipercárbica grave ($\text{PaCO}_2 > 100$ mmHg durante más de 6 horas).
- En ambos casos es imprescindible haber agotado previamente todas las opciones terapéuticas convencionales aplicables: ventilación mecánica convencional optimizada, óxido nítrico, decúbito prono, surfactante, heliox, tratamiento farmacológico del proceso de base, optimización hemodinámica, etc.).

Las patologías que condicionan la aparición de insuficiencia respiratoria grave son distintas en el periodo neonatal, pediátrico y adulto, así como la supervivencia esperable en cada caso (**tabla 3**). De modo general, la insuficiencia respiratoria neonatal que precisa soporte con ECMO tiene mejor pronóstico que la que se presenta en edad pediátrica o adulta. Ello se explica en gran parte porque la hipoxemia severa que puede presentar el recién nacido es debida en buena medida a un cortocircuito extrapulmonar (a través del *ductus* y/o del *foramen oval*) secundario a una hipertensión pulmonar severa, pero habitualmente transitoria. En cambio, en el niño y el adulto normalmente el cortocircuito es totalmente intrapulmonar o, dicho de otro modo, la hipoxemia se debe única y exclusivamente

Tabla 3. ECMO respiratorio: diagnósticos y supervivencia*

| Neonatal (%) | | Pediátrico (%) | | Adulto (%) | |
|----------------------|----|---------------------|----|------------------------|----|
| Aspiración meconial | 94 | Neumonía aspirativa | 66 | Neumonía viral | 63 |
| HTPRN | 78 | Neumonía viral | 64 | Neumonía aspirativa | 61 |
| Sepsis | 75 | SDRA postop./trauma | 60 | IRA no SDRA | 58 |
| Fuga aérea masiva | 74 | Neumonía bacteriana | 56 | Neumonía bacteriana | 55 |
| Neumonía | 58 | SDRA, otros | 53 | SDRA postop./trauma | 52 |
| Hernia diafragmática | 51 | IRA no SDRA | 49 | SDRA no postop./trauma | 46 |

* Supervivencia acumulada en registro de ELSO (Extracorporeal Life Support Organization). HTPRN: hipertensión pulmonar del recién nacido. SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda. IRA: insuficiencia respiratoria aguda.

a una lesión parenquimatosa pulmonar más grave y, por lo tanto, con menos potencial de recuperación.

Las contraindicaciones para el empleo de la técnica de ECMO están resumidas en las **tablas 4 y 5**.

Material

No existe un dispositivo de ECMO diseñado específicamente para tal fin. En la

práctica, cada hospital diseña un sistema capaz de proporcionar asistencia tipo ECMO a partir de distintos componentes, los cuales varían no sólo en la procedencia (fabricante), sino también en las características específicas que determinan propiedades diferentes de cada instrumento. Así, cada equipo de ECMO selecciona los dispositivos que mejor se adaptan a sus necesidades o, simplemente, aquellos que están disponibles en su medio. Los componentes básicos del circuito están enumerados en la **tabla 6**.

Cáñulas

La selección de cánulas se hace en función del tamaño del paciente y del tipo de soporte con ECMO que se pretenda proporcionar. La aparición en el mercado de cánulas de doble luz aptas para pacientes adultos es uno de los factores que ha condicionado el actual interés por aplicar esta técnica en el paciente adulto (**tablas 7 y 8**).

Tabla 4. Contraindicaciones de índole técnica (absolutas)

- Peso inferior a 2 kg
- Recién nacido pretérmino (< 35 semanas de gestación)
- Hemorragia intracranial (> grado I en recién nacido)
- Hemorragia activa de cualquier localización*

* Excluye el postoperatorio inmediato de cirugía cardiaca.

Círculo

Por lo general se emplean circuitos de PVC diseñados a medida para cada equipo de ECMO. Todos los circuitos se componen de un tramo de drenaje venoso y otro de retorno arterial. La diferencia fundamental entre los distintos tipos radica en si disponen o no de «puente» (conexión entre el lado arterial y venoso que permite hacer recircular la sangre) y, en el caso de circuitos diseñados para bombas de rodillo, éstos disponen de un tramo (el tramo sobre el que ejerce presión el rodillo) que está fabricado con un material específico altamente resistente. Por último, es posible hacer los circuitos más biocompatibles recubriendolos en su

parte interna de sustancias que disminuyan su potencial trombogénico y su capacidad de activar la cascada inflamatoria (heparina, fosforilcolina, liberadores de óxido nítrico) —aunque no se ha demostrado una clara superioridad de los circuitos dotados de estas sustancias—.

Oxigenador

Básicamente, existen 2 tipos de oxigenadores: con membrana de silicona y de fibra hueca. Los primeros son los que se emplearon originalmente, pero actualmente han quedado obsoletos. Los oxigenadores de fibra hueca son de menor tamaño, ofrecen menor resistencia al flujo de sangre y

Tabla 5. Contraindicaciones deontológicas-futilidad

Mayores o absolutas

- Cromosomopatías y/o anomalías congénitas mayores
- Hernia diafragmática congénita con *lung to head ratio* < 1
- Paro cardiorrespiratorio prolongado (> 30 min) previo al inicio de ECMO
- Enfermedad neurológica que condiciona incapacidad severa
- Ventilación mecánica agresiva (PIP > 45 cmH₂O durante > 10 días)
- Neurocirugía reciente (< 3 días)
- Historia de trasplante de médula ósea
- Plaquetopenia (entendida como necesidad de transfundir plaquetas con una frecuencia igual o superior a cada 8 horas para mantener la cifra de plaquetas > 80.000/mm³)
- Infección por el virus VIH con carga viral positiva

Menores o relativas (a valorar en cada caso con el equipo de ECMO)

- Neoplasias
- Inmunosupresión
- Insuficiencia renal crónica
- Insuficiencia hepática crónica
- Insuficiencia respiratoria crónica
- Insuficiencia cardiaca crónica (excepto puente al trasplante o puente a asistencia ventricular)
- Síndrome de disfunción multiorgánica (cuando no sea atribuible exclusivamente al fallo cardiorespiratorio)
- Anatomía venosa compleja
- Hernia diafragmática congénita (pacientes con *lung to head ratio* > 1 y < 1,4, o pacientes con cardiopatía congénita asociada)
- Infección por el virus del VIH con carga viral negativa (se consensuará cada paciente individualmente)

permiten incorporar el sistema de calentamiento en el oxigenador —hasta hace poco no eran aptos para su empleo a largo plazo—. Cada equipo de ECMO debe estar familiarizado con el tipo de oxigenador que emplea y conocer, entre otras cosas, el flujo máximo de sangre y de gas que puede suministrar.

Bomba de sangre

Existen básicamente 3 tipos de bomba: de rodillo, centrífuga y peristáltica. La primera ha sido hasta ahora la más empleada en ECMO pediátrico y neonatal; es una bomba de *flujo constante*, es decir, a unas revoluciones determinadas proporciona un flujo de sangre constante independientemente de las presiones que se generen en el circuito. Las bombas centrífugas son bombas de *energía constante*, es decir, a determinadas revoluciones proporcionan una cantidad de energía cinética a la sangre que generará mayor o menor flujo en función de las resistencias del circuito/paciente; por lo general se producen pocas fluctuaciones de las pre-

siones en el circuito; dado el perfil de alta durabilidad y muy baja hemólisis, este tipo de bombas está ocupando un lugar preferencial en soporte con ECMO. Las bombas peristálticas son las menos empleadas: su única ventaja es probablemente la posibilidad de proporcionar ECMO VV a través de una cánula de una sola luz mediante un sistema de flujo alternante; actualmente han quedado obsoletas.

Suministro de gases

El suministro de gases al oxigenador se hace a través de caudalímetros de precisión (0 a 10 l/min) y un mezclador de gases (oxígeno/aire) conectados al sistema de suministro de gases centralizado del hospital.

Calentador

La sangre debe ser calentada antes de ser devuelta al paciente. Independientemente de cómo se realice el «baño de agua» (p. ej., en el oxigenador), se debe disponer de un sistema servocontrolado con alarmas que permita regular la cantidad de calor proporcionada al circuito.

Medidor de oximetría en línea

Existen distintos dispositivos, algunos requieren de la colocación de cubetas de medición en el circuito, otros son capaces de realizar la medición a través de la pared del propio circuito. Se trata de un componente fundamental para determinar la idoneidad del soporte con ECMO y para monitorizar la situación del paciente.

Tabla 6. Componentes del dispositivo de ECMO

- Cánulas
- Circuito
- Oxigenador
- Bomba de sangre
- Suministro de gases
- Calentador
- Medidor de oximetría en línea
- Medidor de tiempo de coagulación activado
- Bomba de perfusión de heparina

Medidor de tiempo de coagulación activado

Es un dispositivo que permite monitorizar, a la cabecera del paciente y de una forma rápida, el grado de heparinización del paciente. A pesar de ser una técnica aún imperfecta, todavía hoy es prácticamente la única que permite un seguimiento y control en tiempo real. De todos modos, la tendencia actual es optimizar la anticoagulación teniendo en cuenta los datos procedentes de otras determinaciones (TTPa, actividad anti-Xa, tromboelastograma).

Bomba de perfusión de heparina

Habitualmente, la heparina se administra directamente al circuito. Se puede emplear para ello cualquier sistema de perfusión continua de medicación que cumpla los requisitos mínimos de seguridad.

Técnica

Canulación

Independientemente del tipo de canulación (cervical, torácica, femoral), el

Tabla 7. Cánulas para ECMO VVDL

| Cánulas de doble luz | | | | |
|----------------------|----------|----------|----------|---------------|
| Diámetro | Longitud | Conexión | Peso | Marca |
| 12 Fr | 12 cm | 1/4 | 3-5 kg | Jostra® |
| 12 Fr | 7,5 cm | 1/4 | 3-5 kg | Origen® |
| 13 Fr | 10 cm | 1/4 | 3-5 kg | Avalon Elite® |
| 15 Fr | 10 cm | 1/4 | 4-8 kg | Origen® |
| 16 Fr | 13 cm | 1/4 | 4-8 kg | Avalon Elite® |
| 18 Fr | 15 cm | 1/4 | 7-12 kg | Origen® |
| 19 Fr | 20 cm | 1/4 | 7-12 kg | Avalon Elite® |
| 20 Fr | 29 cm | 3/8 | 10-15 kg | Avalon Elite® |
| 23 Fr | 29 cm | 3/8 | 15-40 kg | Avalon Elite® |
| 27 Fr | 29 cm | 3/8 | 40-60 kg | Avalon Elite® |
| 31 Fr | 29 cm | 3/8 | > 60 kg | Avalon Elite® |

Conexión: diámetro de la conexión en pulgadas. Recomendaciones orientativas.

procedimiento requiere la preparación correspondiente a un acto quirúrgico en las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). Es preciso asegurar la vía aérea y el acceso vascular, teniendo en cuenta que no se tendrá acceso al paciente (extremadamente crítico) durante el acto quirúrgico. Hay que garantizar una adecuada sedoanalgesia y parálisis basada en el empleo de opiáceos a dosis altas (fentanilo). La heparinización del paciente se inicia durante la canulación, una vez el cirujano ha disecado los vasos pero previamente a la introducción de las cánulas. Se administra una dosis de heparina sódica (100 UI/kg) cuando lo indica el cirujano con la finalidad de conseguir una anticoagulación completa. Tras el inicio del soporte con ECMO, se comprueban los flujos que es posible obtener con las cánulas y se fijan al paciente con firmeza.

Inicio del soporte con ECMO

Simultáneamente a la canulación se realiza el cebado del circuito con sangre total y se deja recirculando. Antes de proceder al inicio del soporte es preciso efectuar ajustes en la composición gaseosa y electrolítica de la sangre del circuito (pH, pO₂, pCO₂, bicarbonato, Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺). Una vez conectadas las cánulas, el soporte se inicia de forma gradual (100-300 ml/min) con la finalidad de que, si existen pequeñas alteraciones en la composición de la sangre del circuito, éstas no generen problemas al modificar de forma súbita la composición de la sangre del paciente. Es preciso tener en cuenta que, en ocasiones, en función del tamaño del paciente y del diseño del circuito hay tanta volemia circulante en el paciente como en el circuito. En niños mayores (> 20 kg) y adultos es posible, si se precisa, iniciar el soporte con ECMO con el

Tabla 8. Cánulas para ECMO-VA, ECMO-VV o ECMO-VVDL con drenaje venoso cefálico adicional

| Selección de cánulas de una luz para ECMO VA o VV o VVDL + V | | | |
|--|----------------|------------------|---|
| Peso | Drenaje venoso | Retorno arterial | Venosa adicional |
| 2-3 kg | 10-12 Fr | 8-10 Fr | 10 Fr (arterial* cefálico) |
| 3-7 kg | 12-14 Fr | 10-12 Fr | 10-12 Fr (arterial* cefálico) |
| 7-12 kg | 15-17 Fr | 14 Fr | 14 Fr (arterial* cefálico) |
| 12-15 kg | 17-19 Fr | 15 Fr | 15-17 Fr (arterial* cefálico o femoral) |
| 15-20 kg | 21 Fr | 15-17 Fr | 19 Fr (arterial* cefálico o femoral) |
| 20-30 kg | 21-23 Fr | 17-19 Fr | 19-22 Fr (arterial* cefálico o femoral) |
| 30-60 kg | 24-26 Fr | 19-22 Fr | 22-24 Fr (arterial* femoral) |
| > 60 kg | 26-28 Fr | 22-26 Fr | 24-26 Fr (arterial* femoral) |

* El término «arterial» hace referencia al tipo de catéter, *no* a la ubicación, que es evidentemente venosa en este caso.

circuito cebado con cristaloides/coloides, es decir, sin cebarlo con sangre. En esta última circunstancia todavía es más importante iniciar el soporte a flujos muy lentos y aumentarlos progresivamente.

ECMO VA fisiología

Esta modalidad de ECMO proporciona soporte respiratorio y circulatorio (aunque la indicación fundamental sea respiratoria). Por lo general, a flujos máximos sólo se consigue manejar el 80% del gasto cardíaco total. En función de la volemia funcional del paciente, la función miocárdica y el flujo de ECMO que se emplee, se observan los siguientes fenómenos:

- » En hipovolemia funcional/depresión miocárdica/flujos ECMO altos: se aplana o desaparece la onda de pulsación arterial, aumenta la saturación de hemoglobina (Sat.Hb), la presión parcial de oxígeno (pO_2) arterial del paciente se asemeja o coincide con la pO_2 de la sangre a la salida del oxigenador (postmembrana), la ventilación/oxigenación dependen fundamentalmente del oxigenador del circuito de ECMO.
- » En euvolemia funcional/función miocárdica normal/flujos ECMO bajos: aparece la onda de pulso arterial, la Sat.Hb puede bajar, ya que la pO_2 arterial resultante es la mezcla de la sangre que proviene del oxigenador con la sangre eyectada por el ventrículo izquierdo y que ha sido ventilada/oxigenada en los pulmones (la recuperación de la función miocárdica y de la función pulmonar no son simultáneas y es posible que se eyecte sangre hacia unos pulmones disfuncionantes).

En ECMO VA, el principal determinante de la idoneidad del flujo suministrado por la bomba es la saturación venosa mixta de oxígeno (SvO_2), es decir, el flujo debe ajustarse para obtener una SvO_2 entre 65-75%. Una vez obtenida la SvO_2 deseada puede ser necesario corregir la presión arterial mediante vasodilatadores (nitroprusiato) o vasopresores (noradrenalina). Es conveniente plantear como objetivos presiones arteriales medias en el rango bajo de la normalidad.

ECMO VV fisiología

Esta modalidad de ECMO proporciona sólo soporte respiratorio. La hemodinamia depende únicamente de la situación del paciente y debe tratarse independientemente del soporte con ECMO. En ECMO VV, el principal determinante de la idoneidad del flujo suministrado por la bomba es la Sat.Hb del paciente (objetivo: 75-90%). La SvO_2 no es tan valorable como en ECMO VA, ya que, debido al fenómeno de la recirculación, entra sangre oxigenada por la cánula de retorno venoso y las lecturas de SvO_2 no se corresponden con la SvO_2 real del paciente; en cualquier caso, son de esperar SvO_2 más altas que en ECMO VA (SvO_2 : 70-80%).

Es muy importante recordar los fenómenos que determinan la tasa de recirculación (**tabla 9**) para entender las modificaciones que se producen en la Sat.Hb del paciente durante el tratamiento. En caso de aumento de la tasa de recirculación (flujo de bomba excesivo, catéter mal posicionado, bajo gasto cardíaco, aurícula pequeña-hipovolemia) disminuye la Sat.Hb del paciente y aumenta la SvO_2 medida en el circuito de ECMO. En caso de disminución de la tasa de recirculación (flujo

de bomba idóneo, catéter en posición óptima, aumento del gasto cardiaco, aurícula grande-euvolemia) mejora la Sat.Hb del paciente y baja la SvO₂. En caso de aumento del gasto cardiaco es frecuente observar una disminución de la Sat.Hb, a pesar de que disminuya la tasa de recirculación, debido a que, dado que el flujo de ECMO VV es constante y se bombea también más sangre desaturada al resto del organismo; pero habitualmente en esa situación el transporte total de oxígeno a los tejidos aumenta y la SvO₂ no disminuye.

Manejo de la hemostasia

El empleo de un circuito de sangre extracorpóreo obliga a la administración de medición anticoagulante (heparina sódica) en perfusión continua. Habitualmente se emplean dosis de 10 a 50 UI/hg/hora. El efecto de la heparina se controla mediante la determinación del TCA (tiempo de coagulación activada). El rango deseado es de 180-200 segundos; en caso de sangrado se reduce a 160-180 s; en caso de emplear flujos bajos de ECMO o en presencia de depósitos de fibrina en el circuito es conveniente aumentar la heparina para conseguir TCA de 200-220 s. En caso de monitorizar el TTPa, éste debe mantenerse entre 50-100 s. La técnica de ECMO ocasiona un consumo muy elevado

de plaquetas y la necesidad de transfundir plaquetas es la norma. Es aconsejable un régimen de transfusión de plaquetas agresivo y no tolerar descensos de plaquetas por debajo de 100.000/mm³. El criterio para administrar plasma es la hipofibrinogenemia (< 1,5 g/l) y la alteración del tiempo de Quick (INR > 1,5-1,8).

Retirada de soporte con ECMO

El primer criterio para considerar retirar el soporte con ECMO es haber objetivado una resolución o clara mejoría del proceso que motivó su indicación. En el caso de ECMO VA, el soporte respiratorio y hemodinámico se retiran mediante una reducción gradual del flujo de sangre; simultáneamente, debe incrementarse el soporte con ventilación mecánica y fármacos cardiovasculares. En el caso del ECMO VV no es preciso modificar el flujo de sangre para reducir el soporte, basta reducir los gases que pasan por el oxigenador (disminuir FiO₂ y flujo) hasta no oxigenar ni ventilar la sangre; en ese momento, el paciente respira sólo por medio de sus pulmones.

Cuidados del paciente

Vía aérea

Está formalmente contraindicado realizar una intubación nasotraqueal durante el tratamiento con ECMO (riesgo de epistaxis incoercible); los pacientes intubados por boca permanecerán así. Si un paciente sufre una extubación accidental durante el soporte con ECMO debe reintubarse por vía orotraqueal. Es posible realizar una traqueostomía en el

Tabla 9. Determinantes de la recirculación

-
- Flujo de bomba
 - Posición de las cánulas
 - Gasto cardiaco del paciente
 - Tamaño de la aurícula derecha
 - Diseño de las cánulas
-

paciente en ECMO (especialmente en adultos) siguiendo un protocolo específico de manejo de la hemostasia para procedimientos invasivos en ECMO. En centros con mucha experiencia empiezan a darse casos de cuidado de pacientes en ECMO despiertos y extubados (fundamentalmente adultos, como puentes al trasplante).

Sistema respiratorio

El objetivo del tratamiento con ECMO no es sólo mantener al paciente con vida, sino también permitir una disminución de la ventilación mecánica con la finalidad de evitar la lesión inducida por la propia ventilación. Así, en cuanto se haya instaurado un soporte con ECMO VA o VV eficaz, debe reducirse la asistencia ventilatoria a parámetros de «reposo pulmonar» (modalidad presión control; PIP sobre PEEP: 10 cmH₂O; PEEP: 10 cmH₂O; FR: 20; Ti: 1 s; FiO₂: 21%). Tras la reducción de las presiones de vía áerea se producirá una opacificación pulmonar total, y habrá que esperar a la recuperación de la ventilación alveolar para considerar iniciar el reclutamiento pulmonar y la retirada de ECMO.

Tratamiento de la fuga aérea en ECMO: con los parámetros de «reposo» es difícil que se produzca una fuga aérea. Ésta suele producirse al intentar ventilar al paciente antes de que su pulmón haya mejorado y también por maniobras intempestivas con la bolsa autohinchable. En caso de presentarse un neumotórax, éste no debe ser drenado, salvo que sea un neumotórax a tensión que comprometa el retorno venoso hacia el circuito de ECMO. En todos los demás casos hay que reducir de nuevo las presiones pulmonares o incluso dejar al paciente en apnea, desco-

nectado del respirador o en presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) (5 cmH₂O) hasta la resolución del neumotórax (normalmente 24-48 horas).

Sistema cardiocirculatorio

En caso de ECMO VV, la hemodinamia es la misma de un paciente sin ECMO. En caso de ECMO VA pueden darse 2 situaciones: *a)* no hay eyección ventricular; en este caso, la presión arterial sólo depende del flujo sangre pautado y de las resistencias vasculares del paciente; *b)* existe eyección ventricular: la presión arterial depende del flujo de bomba, de las resistencias del paciente y, en parte, de las variables que afecten a la eyección ventricular (precarga, inotropismo, postcarga).

Sistema nervioso central

Durante el tratamiento con ECMO se emplea habitualmente sedoanalgesia basada en benzodiazepinas y opiáceos, y la mayoría de pacientes reciben relajantes musculares. En los lactantes se realizan habitualmente 2-3 ecografías cerebrales semanales de forma rutinaria. En niños mayores y adultos, si existan dudas acerca de su estado neurológico puede ser conveniente realizar electroencefalograma (EEG) de control; es preferible evitar los electrodos intradérmicos por el riesgo de sangrado. Es de especial utilidad el empleo de sistemas de monitorización de la oximetría tisular cerebral.

Sistema renal/depuración renal

Es frecuente tener que recurrir a técnicas de depuración renal durante el soporte con

ECMO. Existe la posibilidad de incorporar hemofiltros al circuito de ECMO o bien de emplear dispositivos de hemofiltración veno-venosa continua, bien sea conectados al circuito o bien a través de un catéter de doble luz colocado en el paciente. Algunos programas de ECMO incorporan un hemofiltro al circuito de forma sistemática en los niños menores de 10 kg de peso con la finalidad de facilitar el cuidado del balance hídrico.

Nutrición

Es prudente, sobre todo en casos de bajo gasto severo previo a la instauración de ECMO, así como en el caso de pacientes neonatales, mantener al paciente a dieta absoluta durante 24-72 horas tras el inicio de ECMO; durante ese tiempo debe emplearse la nutrición parenteral. Pasado ese periodo, muchos pacientes pueden ser nutridos por vía enteral, si es preciso, mediante el empleo de sondas transpilóricas. Debido al alto grado de anticoagulación es recomendable el empleo de profilaxis de la hemorragia digestiva mediante dosis altas de omeprazol (1 mg/kg/12 horas).

Terapia antiinfecciosa

El enfoque antiinfeccioso es similar al del resto de pacientes críticos, salvo en las siguientes particularidades: *a)* cobertura frente a cocos grampositivos previo y durante las 24 horas siguientes a la canulación (habitualmente vancomicina); algunos equipos mantienen la cobertura antiestafilocócica durante todo el tratamiento con ECMO; *b)* no es recomendable el recambio de vías centrales o catéteres arteriales durante el tratamiento con heparina,

y *c)* la dosificación correcta de antimicrobianos (así como de la mayoría de fármacos) es muy difícil, debido las innumerables alteraciones farmacocinéticas que se producen durante el tratamiento con ECMO; en cualquier caso es muy aconsejable controlar con frecuencia los valores plasmáticos de todos los fármacos con los que sea posible hacerlo.

Metabolismo/homeostasis térmica

El paciente sometido a ECMO puede presentar las mismas alteraciones hidroelectrolíticas que cualquier paciente crítico. De igual manera, puede presentar las mismas alteraciones endocrinológicas (enfermo eutiroideo, insuficiencia suprarrenal relativa), que deben ser adecuadamente atendidas. Con referencia a la homeostasis térmica, no es aconsejable emplear el sistema calentador del equipo de ECMO para ajustar la temperatura del paciente. El sistema calefactor debe usarse para mantener un balance térmico neutro en el circuito, y las variaciones de temperatura del paciente deben atenderse como las de cualquier enfermo de la UCIP. Sólo en los casos de hipotermia terapéutica (tras parada cardiorrespiratoria, hipertensión endocraneal o arritmias intratables) se empleará el sistema calefactor con la finalidad de controlar la temperatura del paciente.

Complicaciones

Las complicaciones derivadas del tratamiento con ECMO se resumen en la **tabla 10**. Como concepto, cualquier complicación en ECMO es grave y potencialmente fatal. De este modo, aunque es fundamental la preparación

de todo el personal para responder con prontitud y acierto a los problemas que se puedan presentar, todavía es más importante una mentalidad de seguimiento y control activo del paciente y del sistema que permita anticipar la aparición de problemas e instaurar las medidas adecuadas para que no se conviertan en verdaderas complicaciones.

Otras técnicas

Eliminación extracorpórea de CO₂ (ECO₂R)

Este término hace referencia al empleo de sistemas de extracorpóreos que permiten eliminar CO₂, pero que no son capaces de suministrar

Tabla 10. Complicaciones del tratamiento con ECMO

Complicaciones mecánicas

- Decanulación accidental
- Embolismo gaseoso
- Trombosis del circuito
- Disfunción del oxigenador
- Disfunción de la bomba
- Disfunción del calentador

Complicaciones médicas

- Hemorragia (cerebral, gastrointestinal, lecho quirúrgico)
- Accidentes vasculares cerebrales
- Convulsiones
- Infección-sepsis
- Hemólisis
- Hipertensión arterial

una oxigenación adecuada (p. ej., empleo de ECMO a flujos de sangre inferiores a los necesarios para dar un soporte respiratorio total, pero empleando flujos altos de gas o bien oxigenadores con gran superficie de membrana).

Eliminación arteriovenosa de CO₂ (AVCO₂R)

Se trata de dispositivos constituidos por un oxigenador de muy baja resistencia conectado a unas cánulas arterial (a. femoral) y venosa (v. femoral). No precisan bomba de sangre, ya que es el propio paciente el que la impulsa mediante su sistema circulatorio. Son sistemas poco eficientes para oxigenar, pero pueden permitir lavar el suficiente CO₂ para evitar hipercapnias graves. Precisan que el paciente mantenga cierta reserva cardiovascular.

Bibliografía

1. UK Collaborative ECMO Trial Group. UK collaborative randomized trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. Lancet. 1996;348:75-82.
2. Peek GJ, Mugford M, Tiruvolpati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al.; the CESAR Trial Collaboration. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomized controlled trial. Lancet. 2009;374:1351-63.
3. Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. N Engl J Med. 2011;365:1905-14.
4. Brogan TV, Thiagarajan RR, Rycus PT, Barlett RH, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure: a multi-center database. Intensive Care Med. 2009;35:2105-14.
5. Linden V, Palmer K, Reinhard J, Westman R, Ehren H, Granholm T, Frenckner. High survival in adult pa-

- tients with acute respiratory distress syndrome treated by extracorporeal membrane oxygenation, minimal sedation, and pressure supported ventilation. *Intensive Care Med.* 2000;26:1630-7.
6. Patroniti N, Zangrillo A, Pappalardo F, Peris A, Cianchi G, Braschi A, et al. The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A(H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks. *Intensive Care Med.* 2011;37:1447-57.
 7. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, Griffiths MJ, Harrison DA, Grieve R, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA.* 2011;306(15):1659-68.
 8. The Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza investigators. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 (H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2009; 302(17):1888-95.
 9. Holzgraefe B, Broome M, Kalzen H, Konrad D, Palmer K, Frenckner B. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic H1N1 2009 respiratory failure. *Minerva Anestesiol.* 2010;76:1043-51.
 10. Chan KKC, Lee KL, Lam PKN, Law KL, Joynt GM, Yan WW. Hong Kong's experience on the use of extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of influenza A(H1N1). *Hong Kong Med J.* 2010;16:447-54.
 11. Wong I, Vuylsteke A. Use of extracorporeal life support to support patients with acute respiratory distress syndrome due to H1N1/2009 influenza and other respiratory infections. *Perfusion.* 2011;26(1):7-20.
 12. Roch A, Lepaul-Ercole R, Grisoli D, Bessereau J, Brissy O, Castanier M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome: a prospective observational comparative study. *Intensive Care Med.* 2010;36: 1899-905.
 13. Dubar G, Azria E, Tesnière A, Dupont H, Le Ray C, Baugnon T, et al. French experience of 2009 A/H1N1v influenza in pregnant women. *PLoS ONE.* 2010;5(10):e13112.
 14. Nair P, Davies AR, Beca J, Bellomo R, Ellwood D, Forrest P, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe ARDS in pregnant women and postpartum women during the 2009 H1N1 pandemic. *Intensive Care Med.* 2011;37:648-54.
 15. Ciapetti M, Cianchi G, Zagli G, Greco C, Pasquini A, Spina R, et al. Feasibility of inter-hospital transportation using extra-corporeal membrane oxygenation (ECMO) support of patients affected by severe swine-flu (H1N1)-related ARDS. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2011;19:32.
 16. D'Ancona G, Capitanio G, Chiaramonte G, Serretta R, Turrisi M, Pilato M, Arcadipane A. Extracorporeal membrane oxygenator rescue and airborne transportation of patients with influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome in a Mediterranean underserved area. *Interactive Cardiovasc Thoracic Surg.* 2011;12: 935-7.
 17. Mangi AA, Mason DP, Yun JJ, Murthy SC, Pettersson GB. Bridge to lung transplantation using short-term ambulatory extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140:713-5.
 18. Strueber M. Extracorporeal support as a bridge to lung transplantation. *Curr Opin Crit Care.* 2010;16: 69-73.
 19. Kugelman A, Gangitano E, Taschuk R, Garza R, Riskin A, McEvoy C, Durand M. Extracorporeal membrane oxygenation in infants with meconium aspiration syndrome: a decade of experience with venovenous ECMO. *J Pediatr Surg.* 2005;40:1082-9.
 20. Pettignano R, Fortenberry JD, Heard ML, Labuz MD, Kesser KC, Tanner AJ, et al. Primary use of the venovenous approach for extracorporeal membrane oxygenation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med.* 2003;4:391-8.
 21. Flamant C, Hallale F, Nolent P, Chevalier JY, Renolleau S. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in children: from short mechanical ventilation to extracorporeal membrane oxygenation. *Eur J Pediatr.* 2005;164:93-8.
 22. Gupta M, Shanley TP, Moler FW. Extracorporeal life support for severe respiratory failure in children with immune compromised conditions. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9(4):380-5.
 23. Hebbar KB, Petrillo-Albarano T, Coto-Puckett W, Heard M, Rycus PT, Fortenberry J. Experience with use of extracorporeal life support for severe refractory status asthmaticus in children. *Critical Care.* 2009;13:R29.
 24. Beardsmore C, Dundas I, Poole K, Enock K, Stocks J. Respiratory function in survivors of the United King-

- dom extracorporeal membrane oxygenation trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1129-35.
25. Conrad SA, Rycus PT, Dalton H. Extracorporeal life support registry report 2004. *ASAIO Journal.* 2005;51:4-10.
26. Inwald D, Brown K, Gensini F, Malone M, Goldman. Open lung biopsy in neonatal and pediatric patients referred for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Thorax.* 2004;59:328-33.
27. Souilamas R, Souilamas JI, Alkhamees K, Hubsch JP, Boucherie JC, Kanaan R, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in general thoracic surgery: a new single veno-venous cannulation. *J Cardiothoracic Surg.* 2011;6:52.
28. Trimlett RH, Cordingley JJ, Griffiths MJ, Price S, Hunter DN, Finney SJ. A modified technique for insertion of dual lumen bicaval cannulae for venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med.* 2011;37:1036-7.
29. Mateen FJ, Muralidharan R, Shinohara RT, Parisi JE, Schears GJ, Wijdicks EF. Neurological injury in adults treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Arch Neurol.* 2011;68(12):1543-9.
30. Bisdas T, Beutel G, Warnecke G, Hooper MM, Kuehn C, Haverich A, Teekken OE. Vascular complications in patients undergoing femoral cannulation for extracorporeal membrane oxygenation support. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:626-31.
31. Mehta NM, Turner D, Walsh B, Zurakowski D, Betit P, Wilson J, Arnold JH. Factors associated with survival in pediatric extracorporeal membrane oxygenation -a single-centre experience. *J Pediatr Surg.* 2010;45:1995-2003.
32. Pathan N, Ridout DA, Smith E, Goldman AP, Brown KL. Predictors of outcome for children requiring respiratory extra-corporeal life support: implications for inclusion and exclusion criteria. *Intensive Care Med.* 2008;34:2256-63.

Si algo caracteriza al paciente crítico es la presencia de insuficiencia respiratoria, bien causando su ingreso en nuestras unidades o complicando la evolución, de manera aislada o en el contexto de fracaso multiorgánico. La Conferencia de Expertos de la Societat Catalana de Medicina Intensiva i Crítica estaba en deuda con esta entidad después de transcurridas ya seis ediciones. Para esta Conferencia se han buscado a los mejores especialistas de nuestro entorno, para que nos proporcionaran una visión puesta en el futuro en cuanto a la fisiopatología y epidemiología, monitorización y medidas de soporte en la insuficiencia respiratoria.

Este libro es el resultado de las aportaciones de estos expertos y presenta una puesta al día de los aspectos mencionados, incluyendo áreas como la genética o el papel creciente de la oxigenación con membrana extracorpórea. Esperamos que los lectores disfruten de este texto tanto como pudimos disfrutar de las sesiones presentadas por los autores de estos capítulos.

Francisco Baigorri

Presidente de la Societat Catalana de Medicina Intensiva i Crítica



EDIKA MED