



Actualidades en la definición, fisiopatología y tratamiento de la lesión pulmonar aguda

RESUMEN

El síndrome de dificultad respiratoria aguda se origina por una lesión pulmonar inflamatoria, concomitante con diversos eventos celulares y moleculares que provocan la lesión de la membrana alveolo-capilar, lo que resulta en incremento de la permeabilidad y el subsecuente edema intersticial y alveolar. El diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria aguda se establece con datos clínicos, radiográficos y de oxigenación. Esta enfermedad incluye factores de riesgo, hipoxemia resistente a FiO_2 elevada, disminución de la distensibilidad pulmonar, incremento del corto-circuito intrapulmonar e infiltrados pulmonares bilaterales sin evidencia de edema pulmonar cardiogénico. El tratamiento se sustenta en prescripción de líquidos, ventilación pulmonar protectora con bajos volúmenes corrientes, presión positiva al final de la espiración, soporte de la función multiorgánica y fármacos para la enfermedad de base. El objetivo de este trabajo es revisar los conceptos actuales relacionados con el síndrome de dificultad respiratoria.

Palabras clave: síndrome de dificultad respiratoria, hipoxemia, ventilación protectora.

News in the definition, pathophysiology and management of acute lung injury

ABSTRACT

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) is secondary to lung injury and inflammation and is accompanied by many cellular and molecular processes, that results in injury to the alveolar-capillary membrane, increased permeability and subsequent interstitial and alveolar edema. Since no specific clinical sign or diagnostic test has not yet been described that identifies ARDS, its diagnosis is based on a constellation of clinical, hemodynamic and oxygenation criteria. The hallmarks of ARDS included the presence of risk factors, for the development of the disease, severe hypoxemia with a relatively high FiO_2 , decreased pulmonary compliance, bilateral pulmonary infiltrates and no clinical evidence of cardiogenic pulmonary edema. Current ARDS treatment involves judicious fluid management, protective lung ventilation with low tidal volumes and positive end expiratory pressure, multi-organ support and treatment of the underlying cause. The aim of this paper is to review current concepts about ARDS.

Key Words. Acute respiratory distress syndrome, hypoxemia, protective ventilation.

Raúl Carrillo-Esper¹
Teresa de la Torre-León²
Carlos Alberto Carrillo-Córdova³
Dulce María Carrillo-Córdova²

¹ Intensivista, Fundación Clínica Médica Sur.

² Residente de Medicina Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur

³ Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México

Recibido: 12 de febrero 2015

Aceptado: 4 de mayo 2015

Correspondencia

Dr. Raúl Carrillo Esper
Unidad de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur.
revistacma95@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Carrillo-Esper R, de la Torre-León T, Carrillo-Córdova CA, Carrillo-Córdova DM. Actualidades en la definición, fisiopatología y tratamiento de la lesión pulmonar aguda. Med Int Méx 2015;31:578-589.



La lesión pulmonar aguda y el síndrome de dificultad respiratoria aguda tienen una incidencia de 5 a 80/100,000/año y de 7 a 10%, respectivamente, de pacientes internados en una unidad de terapia intensiva, quienes cumplen con los criterios para establecer el diagnóstico. Según una serie revisada, la mortalidad varía de 25 a 75% y suele relacionarse con sepsis e insuficiencia orgánica múltiple, y sólo en 9 a 19% de los casos con hipoxemia resistente al tratamiento. Estos datos se conocen por el mejor entendimiento de la fisiopatología y los adelantos en el tratamiento ventilatorio.^{1,2}

La diferencia entre lesión pulmonar aguda (LPA) y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) se relaciona con la magnitud de la hipoxemia. En los pacientes con lesión pulmonar aguda la relación $\text{PaO}_2\text{-FiO}_2$ es menor de 300, y con síndrome de dificultad respiratoria aguda es mayor de 200. El complejo LPA-SDRA puede ser primario o secundario; el primario ocurre cuando el factor desencadenante es pulmonar (neumonía, contusión pulmonar o broncoaspiración) y el secundario o extrapulmonar aparece cuando el disparador no tiene origen pulmonar (principalmente por sepsis; otras causas incluyen traumatismos, pancreatitis, quemaduras, etc.). De acuerdo con diferentes estudios, el primario o pulmonar es el más frecuente, pues afecta de 55 a 75% de los casos.^{3,4}

El objetivo de este estudio es revisar los conceptos actuales relacionados con la definición, fisiopatología y tratamiento de la lesión pulmonar aguda.

Definición

En 1967 Ashbaugh y sus colaboradores⁵ describieron una nueva enfermedad distinguida por hipoxemia resistente al tratamiento, taquipnea, disminución de la distensibilidad pulmonar y detección de infiltrados difusos en la radiografía

de tórax. A partir de este concepto se han sugerido diferentes definiciones para abordar el mismo problema clínico-fisiopatológico, con la finalidad de unificar criterios y establecer el diagnóstico y estrategia de tratamiento adecuados.

En 1988 Murray y su grupo⁶ propusieron el Score de lesión pulmonar, que evalúa el grado de hipoxemia, nivel de presión positiva al final de la espiración (PPFE), distensibilidad pulmonar y extensión de los infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax; sin embargo, no se validó satisfactoriamente, tuvo poca repercusión y dejó de utilizarse para la evaluación y el estudio de los pacientes con lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda.

En 1994 el Consenso Americano-Europeo estableció una nueva definición, para que los clínicos e investigadores unificaran criterios al evaluar la gravedad de la lesión pulmonar, facilitar el desarrollo de estudios clínicos mediante la práctica homogénea e identificar a los pacientes que pudieran beneficiarse de las diferentes terapias. Esta definición consistió en criterios clínicos, gasométricos y radiográficos.

- Hipoxemia grave de manifestación aguda
- Infiltrados pulmonares bilaterales
- Sin evidencia de hipertensión de la aurícula izquierda
- $\text{PaO}_2\text{-FiO}_2$ menor de 300 en pacientes con lesión pulmonar aguda
- $\text{PaO}_2\text{-FiO}_2$ menor de 200 en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda
- Presión capilar pulmonar menor de 18 mmHg

Aunque fue aceptada ampliamente y se utilizó para implementar diferentes estudios clínicos, tuvo sus desventajas y diversos autores cuestionaron su validez.^{7,8} De acuerdo con los criterios

del Consenso Americano-Europeo, un estudio que utilizó como patrón de referencia los hallazgos de una autopsia, demostró en los pacientes con factores de riesgo sensibilidad de 75% y especificidad de 84% para establecer el diagnóstico de lesión pulmonar aguda-síndrome de dificultad respiratoria aguda y en quienes tuvieron factores de riesgo pulmonares, sensibilidad de 61% y especificidad de 69%; sin embargo, estos porcentajes se incrementaban entre 85 y 78%, respectivamente, cuando los factores de riesgo eran extrapulmonares.⁹

Por lo anterior, en el año 2005 Ferguson logró un nuevo consenso basado en los criterios Delphi (Consenso Delphi), donde se establecieron puntos definitorios. En ese consenso se agregaron la distensibilidad, la dosis de presión positiva al final de la espiración y los factores predisponentes. La diferencia entre el Consenso Americano-Europeo *versus* Consenso Delphi sugiere que este último tiene mejor especificidad, pero menor sensibilidad para establecer el diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria aguda.^{10,11}

En el año 2011 se reunió un nuevo grupo de expertos, encabezados por Ranieri, para desarrollar la Definición de Berlín. En este consenso, la clasificación del síndrome de dificultad respiratoria aguda comprende la relación $\text{PaO}_2\text{-FiO}_2$ y las 4 variables clásicas para establecer su diagnóstico: distensibilidad pulmonar ($< 40 \text{ mL/cmH}_2\text{O}$), detección de infiltrados pulmonares, presión positiva al final de la espiración ($>10 \text{ cmH}_2\text{O}$) y volumen-minuto ($>10 \text{ L/min}$). Con esta nueva definición se eliminó el criterio de presión capilar pulmonar. En la validación de la definición se encontró que las 4 variables clásicas no tenían repercusión en la evaluación pronóstica, por lo que fueron eliminadas. A diferencia de la nueva reclasificación de $\text{PaO}_2\text{-FiO}_2$, dividen al síndrome de dificultad respiratoria aguda en medio, moderado y grave, con una fuerte correlación

pronóstica con la supervivencia, mortalidad y días de ventilación mecánica.¹² Para establecer el diagnóstico, los pacientes deben evaluarse de acuerdo con los factores de riesgo, el patrón evolutivo y la incorporación del estudio ecocardiográfico para descartar el edema de origen hidrostático.

Fisiopatología e inmunopatogénesis

La lesión de la unidad alveolo-capilar es la característica fundamental de los pacientes con lesión pulmonar aguda-síndrome de dificultad respiratoria aguda. El desencadenante primario o secundario, induce una enérgica reacción inmunoinflamatoria a nivel alveolo-endotelial, que resulta en incremento de la producción de citocinas proinflamatorias, principalmente del factor de necrosis tumoral (FNT), IL-1 e IL-6. A su vez activa, al endotelio vascular, que modifica su función y se torna proinflamatorio y procoagulante, para provocar trombosis microvascular, expresión de moléculas de adhesión y reclutamiento de polimorfonucleares que migran al intersticio pulmonar, donde generan mayor daño estructural e inflamación por la liberación de su contenido enzimático, evento que se potencia por mediadores adicionales como: fosfolipasa A-2, endotelina y angiotensina 2. Debido al efecto de los mediadores químicos y los procesos fisiopatológicos, se incrementa la permeabilidad endotelial y favorece la acumulación de líquido (edema) en el intersticio y el alveolo, con elevada concentración de proteínas. El surfactante se altera en función y estructura, y por la lesión de los neumocitos tipo II disminuye su síntesis, lo que resulta en colapso alveolar.¹³

Los eventos anteriores explican las características fundamentales de los pacientes con lesión pulmonar aguda-síndrome de dificultad respiratoria aguda (LPA/SDRA), de las que destacan: disminución de los volúmenes pulmonares (en especial de la capacidad funcional residual),



incremento del cortocircuito intrapulmonar (Q_s/Q_t), aumento del espacio muerto (V_d/v_t), hipertensión pulmonar, disfunción ventricular derecha, incremento del agua pulmonar extravascular y disminución de la distensibilidad pulmonar.¹³

La afectación pulmonar de pacientes con LPA/SDRA es heterogénea y no daña todo el parénquima, como se pensaba en las descripciones originales de la enfermedad. Estudios de tomografía computada, realizados en la década de 1980, fueron clave para comprender el comportamiento y la cinética del colapso alveolar, también conocido como “*Baby lung*”. Este término, introducido por Gattinoni, constituyó un parteaguas de nuevas alternativas ventilatorias basadas en el tratamiento de la apertura alveolar, presión positiva al final de la espiración (PPFE) y volúmenes corrientes bajos, dejando a un lado el tratamiento tradicional con volúmenes corrientes elevados y PPFE baja, lo que condicionaba mayor daño alveolar, inflamación, hemorragia y barotrauma, según diversos estudios.^{14,15}

El concepto “*Baby lung*” sugiere tres diferentes áreas pulmonares con afectación heterogénea en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda: la zona pulmonar con mayor daño incluye las regiones dependientes (aparece mayor colapso alveolar y derrame pleural), seguida de la zona intermedia (distinguida por colapso incompleto) y, por último, las zonas menos dependientes (donde aparece adecuada integridad de la unidad alveolo-capilar (no son zonas alveolares completamente sanas, sino que tienen mejor elasticidad, pero son más susceptibles de evolucionar a lesión pulmonar debido a protocolos de ventilación). Este concepto de compartimentalización pulmonar condujo a la adecuación del patrón ventilatorio, con la finalidad de permitir la apertura de las unidades colapsadas y evitar la sobredistensión de las zonas sanas.

Tratamiento ventilatorio en pacientes con lesión pulmonar aguda-síndrome de dificultad respiratoria aguda (LPA/SDRA)

El tratamiento de LPA/SDRA se sustenta en el control del factor desencadenante, ya sea primario o secundario, y en la ventilación mecánica. Se han intentado diferentes abordajes farmacológicos y no farmacológicos; sin embargo, no han demostrado mayor supervivencia, aunque algunos pueden mejorar la oxigenación (Cuadro 1).

El objetivo inicial de la ventilación mecánica en pacientes con LPA/SDRA consistía en mantener la oxigenación adecuada y niveles óptimos de $PaCO_2$, con base en elevadas presiones transpulmonares, volúmenes corrientes altos (10 a 12 mL/kg) y niveles variables de presión positiva al final de la espiración. Diferentes estudios mostraron que esta técnica ventilatoria no solo beneficiaba a los pacientes, sino que incrementaba el grado de lesión pulmonar y la mortalidad, lo que condujo a describir diferentes mecanismos de lesión pulmonar asociados con la ventilación, principalmente barotrauma, biotrauma, volutrauma y atelectrauma.¹⁶

Por lo anterior, las metas de la ventilación mecánica en estos pacientes han cambiado radicalmente en los últimos años. En la actualidad se tiene especial atención en proteger la integridad de las unidades alveolo-capilares sanas y favorecer la recuperación de las lesionadas, mediante la disminución de los mecanismos de lesión pulmonar asociados con la ventilación. A partir de la comprensión del comportamiento dinámico y localizado de los alveolos en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda, se desarrollaron nuevas estrategias ventilatorias como: técnica ventilatoria protectora con volúmenes corrientes bajos, técnicas de apertura alveolar (reclutamiento alveolar), decúbito prono y titulación de la presión positiva al final de la espiración

Cuadro 1. Terapias no ventilatorias en pacientes con lesión pulmonar aguda-síndrome de dificultad respiratoria aguda (LPA-SDRA)

Tratamientos alternativos del SDRA	Diseño del estudio	Intervención	Resultados	Recomendación
Estudios clínicos				
Corticoesteroides	Ensayo clínico aleatorizado	Diferentes regímenes de metilprednisolona (vía intravenosa).	Sin diferencia en la mortalidad.	No deben prescribirse en pacientes con SDRA tardío (evidencia nivel I, grado B).
Estatinas	Estudio de cohorte retrospectivo	Evaluación en la administración de estatinas.	Sin resultados satisfactorios.	Se requieren más estudios.
Surfactante	Multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, fase III	Exosurf® con dipalmitoilfosfatidilcolina 13.5 mg/mL o placebo. Continuamente en aerosol 240 mL/d durante 5 días.	Sin diferencia en la duración de la ventilación mecánica, ni disminución en la mortalidad.	No debe prescribirse (evidencia nivel I, grado A).
Óxido nítrico (ON)	Aleatorizado, multicéntrico	5-40 ppm de ON inhalado.	Sin repercusión en la mortalidad o duración de la ventilación mecánica.	No debe prescribirse (evidencia nivel I, grado A).
Prostaglandina liposomal E1	Ensayo clínico aleatorizado	Prostaglandina liposomal E1 por vía intravenosa durante 60 min, cada 6 horas por 7 días.	Sin cambios en la duración de la ventilación mecánica, ni mejoría en la supervivencia al día 28.	No debe prescribirse (evidencia nivel I, grado C).
Ketoconazol	Ensayo multicéntrico aleatorizado	400 mg de ketoconazol enteral durante 21 días o placebo	Sin disminución de la mortalidad, ni diferencia en los días sin ventilador.	No debe prescribirse (evidencia nivel I, grado B).
Lisofilina	Fase III, aleatorizado, doble ciego.	3 mg/kg/cada 6 h de lisofilina intravenosa por 20 días.	Sin repercusión en la mortalidad o periodo de ventilación mecánica.	No debe prescribirse (evidencia nivel II, grado C)
Inhibidor de la elastasa de neutrófilos	Multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo	Infusión continua de sivelestat de 0.16 mg/kg durante el periodo de ventilación mecánica, más 24 horas, máximo de 14 días.	Tendencia negativa en la mortalidad a largo plazo.	No debe prescribirse
Proteína C activada	Estudios observacionales y experimentales	Proteína C activada (24 µg/kg/h por 96 h) o placebo doble ciego dentro de las primeras 72 horas de iniciar ALI.	Sin diferencia en la mortalidad a 60 días ni en los días sin ventilador.	No debe prescribirse (evidencia nivel I, grado A).
Agonista beta-adrenérgico	Ensayo aleatorizado	Albuterol en aerosol o placebo salino cada 4 horas, máximo 10 días.	Días sin ventilador no fueron significativamente diferentes. No se registraron diferencias en la mortalidad hospitalaria.	No debe prescribirse, se requieren más estudios.
Ácidos grasos omega-3	Ensayo controlado y aleatorizado de fase II	Administración de aceite de pescado enteral o placebo salino hasta 14 día.s	Sin diferencias en el puntaje de insuficiencia orgánica, días sin ventilador, ni mortalidad a 60 días	No debe prescribirse, se requieren más estudios.
Estudios preclínicos				
Terapia celular	Estudios en animales (ratones)	Administración intrapulmonar o intravenosa de células madre.	Disminución de respuestas inflamatorias y de lesiones pulmonares.	En investigación



Estrategia ventilatoria de protección pulmonar

A finales de la década de 1990 se publicaron cuatro trabajos que describieron la ventilación con volúmenes corrientes bajos; sin embargo, tenían poder limitado. El estudio de Amato y colaboradores demostró que esta técnica ventilatoria disminuía la mortalidad, mejoraba la tasa de destete y reducía la incidencia de barotrauma.¹⁷ El estudio *ARDS Network* comparó la ventilación de volúmenes corrientes bajos *versus* elevados en 861 pacientes con síndrome de dificultad respiratoria. Los resultados demostraron que los volúmenes corrientes bajos (6-8 mL/kg) se asociaron con menor mortalidad y lesión pulmonar relacionada con la ventilación, además de mantener la presión Plateau (presión alveolar al final de la inspiración) por debajo de 30 cmH₂O. En la actualidad se acepta que el volumen corriente debe titularse para mantener la presión Plateau entre 30 y 32 cmH₂O, que sustituye al estandarizado concepto de "volumen corriente bajo". Entre más distensibles son los pulmones, los pacientes se benefician menos de la estrategia ventilatoria con el tratamiento de volúmenes corrientes bajos.¹⁸⁻²⁰ (Cuadro 2).

Maniobras de reclutamiento alveolar

La maniobra de reclutamiento alveolar es el incremento transitorio de la presión transpulmonar, cuyo objetivo es lograr la apertura de las unidades alveolares colapsadas. La técnica más utilizada consiste en mantener elevadas las presiones de inflación alveolar por periodos de 40 segundos, asociadas con presión positiva al final de la espiración elevada y volúmenes corrientes bajos. Diferentes estudios han demostrado que mejoran la oxigenación, pero no la supervivencia en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria. Una revisión sistemática demostró que estas maniobras se asocian con hipotensión en 12% de los casos y con hipoxemia en 8%. Según la evidencia actual, no se recomienda su imple-

mentación en pacientes con SDRA y deberán de limitarse en casos de hipoxemia resistente al tratamiento.²¹⁻²³

Presión positiva al final de la espiración (PPFE)

La PPFE es fundamental en el tratamiento de pacientes con lesión pulmonar aguda-síndrome de dificultad respiratoria aguda, pues reduce el colapso alveolar, previene el atelectrauma y favorece la redistribución del agua pulmonar, principalmente la que se acumula dentro del alveolo, lo que reduce el cortocircuito intrapulmonar e incrementa la capacidad funcional residual. A pesar de los avances en el conocimiento y la experiencia del tratamiento de la PPFE, aún existe controversia de cuál es la dosis óptima para favorecer la apertura alveolar sin provocar sobredistensión.

Anteriormente se señaló que las dosis elevadas de PPFE son mejores que las dosis bajas, debido a que las primeras mantienen menor apertura y evitan el atelectrauma, por lo que diferentes estudios evaluaron las dosis bajas (8 cmH₂O) *versus* elevadas (14 cmH₂O) de PPFE. A pesar de la mejoría en la oxigenación, las dosis elevadas de presión positiva al final de la espiración no aumentan la supervivencia en pacientes con lesión pulmonar aguda, ni disminuyen los días de ventilación mecánica o la estancia en la unidad de terapia intensiva.²⁴⁻²⁶

Un metanálisis con 2,299 pacientes demostró que no existe diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de presión positiva al final de la espiración baja *versus* elevada, con mortalidad de 32.9 vs 35.3% (RR 0.94; 95% IC: 0.86-1.04; P 0.25), pero en el subgrupo con síndrome de dificultad respiratoria la mortalidad fue menor 34.1 vs 39.1% (RR 0.90; 95% IC 0.81-1.00; P 0.49). Estos resultados sugieren que las dosis elevadas de PPFE son efectivas en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria y mejor potencial de reclutamiento.²⁶

Cuadro 2. Estrategias de ventilación pulmonar protectora

	Amato et al (1998)	Stewart et al (1998)	Brochard et al (1998)
Número de hospitales (país)	2 (Brasil)	8 (Canadá)	25 (Francia, Italia, España, Grecia, Uruguay, EUA, Canadá)
Criterios de inclusión	SDRA con puntuación de lesión pulmonar ≥ 2.5 + PCP < 18 mmHg	SDRA + $PaO_2/FiO_2 < 250$ con PPFE 5 cmH ₂ O (Pacientes con quemaduras o sepsis: sin importar la proporción PaO_2/FiO_2)	Infiltrados alveolares difusos -Puntuación de lesión pulmonar > 2.5 -Ventilación mecánica $FiO_2 \geq 0.5$
Pacientes incluidos	29 vs 24	60 vs 60	58 vs 58
Protocolo de ventilación protectora	Volumen corriente: < 6 mL/kg Meseta de presión < 20 cmH ₂ O	Volumen corriente: ≤ 8 mL/kg Pico de presión ≤ 30 cmH ₂ O	Volumen corriente $6-10$ mL/kg Meseta de presión $\leq 25-30$ cmH ₂ O
Protocolo de ventilación convencional	Volumen corriente: 12 mL/kg $PaCO_2$ $35-38$ mmHg	Volumen corriente: $10-15$ mL/kg Pico de presión ≤ 50 cmH ₂ O	Volumen corriente $10-15$ mL/kg $PaCO_2$ $38-42$ mmHg
Tasa de mortalidad % de ventilación protectora versus convencional)	38 vs 71	50 vs 47	47 vs 38

Brower et al (1999)	Villar et al (2006)	ARDSnetwork (2000)
4 (Estados Unidos)	8 (España)	10 (Estados Unidos)
$PaO_2/FiO_2 \leq 200$ -Infiltrados bilaterales -Sin sospecha de ICC* -Ventilación mecánica	$PaO_2/FiO_2 \leq 200$ sin importar PEEP o FiO_2 -Infiltrados bilaterales. -Sin evidencia de hipertensión atrial izquierda (PCP ≤ 18 mmHg)	$PaO_2/FiO_2 \leq 300$ -Infiltrados bilaterales -Sin evidencia de hipertensión atrial izquierda (PCP ≤ 18 mmHg)
26 vs 26	50 vs 53	432 vs 429
Volumen corriente: $5-8$ mL/kg Meseta de presión ≤ 30 cmH ₂ O	PEEP: punto de inflexión inferior de la curva P/V mas 2 cmH ₂ O con ventilación de volumen corriente bajo ($5-8$ mL/kg PBW)	Volumen corriente: 6 mL/kg Meseta de presión ≤ 30 cmH ₂ O
Volumen corriente: $10-12$ mL/kg Meseta de presión $\leq 45-55$	Volumen corriente $9-11$ mL/kg PBW, PEEP > 5 cmH ₂ O	Volumen corriente: 12 mL/kg Meseta de presión ≤ 50 cmH ₂ O
50 vs 46	Mortalidad en UCI: 32 vs 53 Mortalidad hospitalaria: 34 vs 55	31 vs 40

SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda; PCP: presión capilar pulmonar; PPFE: presión positiva al final de la espiración; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva.

La dosis de presión positiva al final de la espiración debe individualizarse según la heterogeneidad de la enfermedad, con la finalidad de evitar los efectos deletéreos que provoca

el nivel bajo para las necesidades de apertura alveolar o que supere la capacidad de apertura de las unidades funcionales y resulte en sobre-distensión alveolar. Entre las diferentes técnicas



de monitoreo para adecuar la PPFE se incluyen: tomografía axial computada de tórax, presión esofágica y reclutamiento guiado por ultrasonografía pulmonar. Estas técnicas pueden ser difíciles de realizar, por lo que se recomienda seguir la escala FiO_2 -PPFE desarrollada por el *ARDS Network*, pero se recomienda conocer las diferentes alternativas (Cuadro 3).²⁷⁻³⁰

Estrategias no convencionales

En este grupo se incluyen diversas modalidades, no necesariamente relacionadas con la ventilación mecánica, incluso pueden ser farmacológicas y que se han evaluado en pacientes con formas graves de síndrome de dificultad respiratoria, en quienes domina la hipoxemia resistente al tratamiento ventilatorio convencional, en un intento por mejorar la ventilación; el reclutamiento y la apertura alveolar, modular la

respuesta inflamatoria pulmonar, favorecer la recuperación del parénquima pulmonar, redistribuir los gradientes de ventilación-perfusión, disminuir la FiO_2 y la toxicidad inducida por oxígeno. De estas alternativas destacan: a) decúbito prono, b) ventilación oscilatoria de alta frecuencia, y c) oxigenación extracorpórea de membrana.

Decúbito prono

La posición de decúbito prono asociada con ventilación convencional o no convencional es una de las más estudiadas y difundidas de la medicina intensiva. El mecanismo de acción para explicar la mejoría en la oxigenación es multifactorial, pues incluye: apertura alveolar de las regiones dorsales y mejor relación ventilación-perfusión, debido a la distribución más homogénea de la ventilación, mejoría en la

Cuadro 3. Evaluación de criterios para presión positiva al final de la espiración baja *versus* alta en pacientes con lesión pulmonar aguda-síndrome de dificultad respiratoria aguda (LPA-SDRA)

	ALVEOLI (2004)	LOVS (2008)	EXPRESS (2008)
Número de centros	23 (EUA)	30 (Canada, Australia, Arabia Saudita)	37 (Francia)
Criterios de inclusión	Lesión pulmonar aguda ($PaO_2/FiO_2 \leq 300$)	Lesión pulmonar aguda ($PaO_2/FiO_2 \leq 250$)	Lesión pulmonar aguda ($PaO_2/FiO_2 \leq 300$)
Pacientes distribuidos al azar e incluidos en análisis primarios (PPFE elevada <i>vs</i> grupo control)	276 <i>vs</i> 273	475 <i>vs</i> 508 ^a	385 <i>vs</i> 382 ^b
Titulación del PPFE	De acuerdo con FiO_2 :PPFE	De acuerdo con FiO_2 :PPFE	Control: PPFE total 5-9 cm H ₂ O Experimental: PPFE tan alto como sea posible sin aumentar la $P_m > 28-30$ cmH ₂ O
PPFE promedio en cmH ₂ O (SD) Día 1	Control: 8.9 (3.5) Experimental: 14.7 (3.5)	Control: 10.1 (3) Experimental: 15.6 (3.9)	Control: 7.1 (1.8) Experimental: 14.6 (3.2)
Mortalidad hospitalaria (%)	25 <i>vs</i> 27.5 ^c	36 <i>vs</i> 40	25 <i>vs</i> 39
(PEEP más alta <i>versus</i> grupo control)	($p=0.47$)	($p=0.19$)	($p=0.30$)

P_m : meseta de presión, PPFE: presión positiva al final de la espiración.

depuración de secreciones y disminución de la compresión pulmonar por el corazón.³¹

Estudios en pequeños grupos de pacientes mostraron mejor oxigenación y supervivencia. Investigaciones controladas posteriores señalaron que a pesar de la mejoría en la oxigenación, no aumentaba la supervivencia. Según estos estudios se ha demostrado mejoría significativa en la oxigenación y supervivencia de los pacientes con la forma más grave de síndrome de dificultad respiratoria aguda ($\text{PaO}_2\text{-FiO}_2 < 100$). Dos recientes metanálisis comprobaron que en los pacientes con SDRA grave, la posición de decúbito prono disminuye en 10% el riesgo absoluto de muerte.³²⁻³⁴

Ventilación oscilatoria de alta frecuencia.

Es una alternativa no convencional en la que un pistón maneja volúmenes corrientes muy bajos, a una frecuencia de 3 a 10 Hz. Cada Hertz representa una frecuencia de 60 minutos. La presión dentro de la vía aérea se mantiene más alta que en la ventilación convencional, pero las diferencias interciclo no son tan acentuadas. Este tipo de ventilación mantiene una presión constante en inspiración y espiración, mejora y mantiene la apertura alveolar, y evita el atelectrauma.³⁵

Los estudios para evaluar su efectividad en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda sugieren mejor oxigenación temprana, pero con efecto no significativo en la supervivencia. Se requieren más estudios, con mayor número de pacientes, para evaluar el efecto y utilidad reales.³⁶⁻³⁸

Oxigenación extracorpórea de membrana

La oxigenación extracorpórea de membrana se introdujo en la década de 1970 para el tratamiento de pacientes con lesión pulmonar, quienes padecían hipoxemia grave y resistente

al tratamiento. En 1979 Zapol³⁹ realizó un estudio comparativo donde evaluó esta técnica *versus* ventilación convencional, sin obtener resultados satisfactorios en la supervivencia, por lo que dejó de utilizarse; sin embargo, a partir de la epidemia de influenza humana (AH1N1) renació el interés por las técnicas de intercambio extracorpóreas de gases, en especial de oxígeno. Pocos estudios han comparado la oxigenación extracorpórea de membrana evaluada *versus* ventilación convencional en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda. El estudio CESAR, efectuado en 180 pacientes con SDRA, tratados de manera temprana con oxigenación extracorpórea de membrana, demostró mejor evolución y supervivencia que la con ventilación convencional (63 vs 47%, $p=0.03$).⁴⁰ Es necesaria la experiencia, el desarrollo e implementación de más estudios para conocer los beneficios de esta técnica, principalmente en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria. Por el momento se considera una técnica de rescate, pero debe tomarse en cuenta su implementación temprana.

Relajantes musculares

Estos fármacos se han limitado en los pacientes con la forma grave de la enfermedad, debido a las complicaciones asociadas, en especial la miopatía. En la actualidad se indican para favorecer la intubación y sincronización de la ventilación. Recientemente se demostró que los relajantes musculares en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda o grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$) son efectivos en la evolución y supervivencia cuando se prescriben por periodos cortos, debido al reposo que inducen en los músculos respiratorios, la disponibilidad de oxígeno y el efecto antiinflamatorio. Un estudio de fase IV demostró que el cisatracurio aumenta la supervivencia a 90 días, disminuye los días de ventilación mecánica y reduce el riesgo de neuromiopatía.^{41,42}



Vasodilatadores pulmonares

La hipertensión pulmonar es un evento frecuente en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda. La fisiopatología es compleja: disfunción endotelial, obstrucción de la microcirculación, microembolismo, hiperinflación alveolar, entre otros. Puede ser grave, provocar disfunción ventricular derecha y empeorar el intercambio de gases. Hace tiempo trataron de implementarse diferentes estrategias terapéuticas encaminadas a reducir la presión arterial pulmonar con la prescripción de antagonistas de calcio y nitroprusiato de sodio; sin embargo, no fueron efectivos y provocaron mayor disfunción hemodinámica e hipoxemia, por lo que se eliminaron de la práctica clínica.⁴³

La reciente incorporación de prostaglandinas nebulizadas (iloprost y epopostenol) ha cambiado la expectativa en el tratamiento de estos pacientes, pues su acción a nivel endotelial favorece la vasodilatación local, sin provocar deterioro hemodinámico sistémico, lo que resulta en mejor funcionamiento ventricular derecho e intercambio gaseoso. El estudio de Sawheny en pacientes tratados con 10 y 20 mcg de iloprost nebulizado demostró mejoría significativa en la oxigenación, sin provocar deterioro hemodinámico. Algunos estudios reportan mismo efecto con epopostenol.^{44,45}

Ácidos grasos omega-3 y ácido gamma-linoleico.

Existe suficiente evidencia del estado proinflamatorio, como mecanismo generador y amplificador de la lesión pulmonar aguda, provocado por los radicales libres de oxígeno y el estado prooxidativo. Por lo tanto, se ha propuesto que la modulación de la respuesta proinflamatoria con ácidos grasos omega-3 y antioxidantes representa una estrategia efectiva. Esta modalidad terapéutica fue evaluada en el estudio INTERSEPT, cuyo protocolo incluyó

pacientes con sepsis grave y demostró que la suplementación enteral con antioxidantes, ácido eicosapentaenoico y gama-linoleico regulan la respuesta proinflamatoria y disminuyen la progresión de la sepsis a formas más graves.⁴⁶

Aún se discute la prescripción de este tipo de ácidos grasos en pacientes con enfermedad pulmonar aguda. Gadek demostró que la suplementación enteral con antioxidantes, ácido eicosapentaenoico, y gama-linoleico disminuye de manera significativa el estado proinflamatorio y el intercambio de gases, y reduce los días de ventilación mecánica y la evolución hacia nuevas disfunciones orgánicas.⁴⁷ Pontes-Arruda⁴⁸ realizó un estudio en pacientes con sepsis grave y ventilación mecánica, y demostró que en quienes recibieron ácido eicosapentaenoico, gama-linoleico y antioxidantes mejoraba de manera significativa la oxigenación, reducía la mortalidad y la estancia hospitalaria; sin embargo, el estudio OMEGA, en el que se incluyeron pacientes con sepsis y lesión pulmonar aguda señaló que la suplementación con ácidos grasos omega-3 y antioxidantes no mejora las variables descritas.⁴⁹ Se requieren más estudios para evaluar esta estrategia terapéutica en los pacientes con lesión pulmonar aguda.

CONCLUSIÓN

En los últimos años se han logrado avances importante en la biología molecular y fisiopatología de la lesión pulmonar aguda. Esto ha permitido el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, que han repercutido favorablemente en la supervivencia, disminución de los días de ventilación mecánica y estancia hospitalaria. El nuevo modelo de abordaje diagnóstico, según la definición de Berlín, representa una opción tangible en la evaluación clínica de la lesión pulmonar aguda, para fines operacionales y de investigación.

REFERENCIAS

1. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertollini G, Brazzi L, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 2004;30:51-61.
2. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, Canales H, et al. Incidence, clinical course and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2002;30:2450-2456.
3. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1334-1349.
4. Cortés I, Peñuelas O, Esteban A. Acute respiratory distress syndrome: evaluation and management. *Minerva Anestesiol* 2012;78:343-347.
5. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *The Lancet*, Saturday 12 August 1967. *Crit Care Resusc* 2005;7:60-61.
6. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1988;138:720-723.
7. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-824.
8. Villar J, Blanco J, Kacmarek RM. Acute respiratory distress syndrome definition: do we need a change? *Curr Opin Crit Care* 2011;17:13-17.
9. Esteban A, Fernández-Segoviano P, Frutos-Vivar F, Aramburu JA, Nájera L, Ferguson ND, et al. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med* 2004;141:440-445.
10. Ferguson ND, Davis AM, Slutsky AS. Development of a clinical definition for acute respiratory distress syndrome using the Delphi technique. *J Crit Care* 2005;20:147-154.
11. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A. Acute respiratory distress syndrome: underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. *Crit Care Med* 2005;33:2228-2234.
12. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526-2533.
13. Pierrakos C, Karanikolas M, Scolletta S, Karamouzou V, Velissaris D. Acute respiratory distress syndrome: pathophysiology and therapeutic options. *J Clin Med Res* 2011;4:7-16.
14. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1701-1711.
15. Gattinoni L, Pelosi P, Pesenti A, Brazzi L, et al. CT scan in ARDS: clinical and physiopathological insights. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;95:87-94.
16. Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E. Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework. *Crit Care Med* 2010;38:539-548.
17. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magdali RB, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1988;388:347-354.
18. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, Cui X, Natanson C. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1510-1514.
19. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, Wrigge H, Pelosi P. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med* 2009;151:566-576.
20. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000;342:1301-1308.
21. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:1775-1786.
22. Fan E, Wilcox ME, Brower RG, Stewart TE, et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1156-1163.
23. Hodgson C, Keating JL, Holland AE, Davies AR, et al. Recruitment maneuvers for adults with acute lung injury receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2.
24. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:637-645.
25. Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:646-655.
26. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010;303:865-873.
27. Gattinoni L, Caironi P, Valenza F, Carlesso E. The role of CT-scan studies for the diagnosis and therapy of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 2006;27:559-570.
28. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med* 2008;359:2095-2104.
29. Bouhemad B, Brisson H, Le-Guen M, et al. Bedside ultrasound assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung recruitment. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:341-347.



30. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N. Higher *versus* lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:327-336.
31. Pelosi P, Brazzi L, Gattinoni L. Prone position in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 2002;20:1017-1028.
32. Albert RK, Hubmayr RD. The prone position eliminates compression of the lungs by the heart. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1660-1665.
33. Alsaghir AH, Martin CM. Effect of prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2008;36:603-609.
34. Gattinoni L, Carlesso E, Taccone P, et al. Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis. *Minerva Anestesiol* 2010;76:448-454.
35. Downar J, Mehta S. Bench-to-bedside review: high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2006;10:240-245.
36. Slutsky AS, Drazen JM. Ventilation with small tidal volumes. *N Engl J Med* 2002;347:630-631.
37. Derdak S, Mehta S, Stewart TE, Smith T, et al. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:801-808.
38. Bollen CW, van Well GT, Sherry T, Beale RJ, et al. High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2005;9:430-439.
39. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA* 1979;242:2193-2196.
40. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, et al. 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;374:1351-1363.
41. Forel JM, Roch A, Marin V, et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006;34:2749-2757.
42. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010;363:1107-1116.
43. Repesse X, Charron C, Viellard-Baron A. Right ventricular failure in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anestesiol* 2012;78:941-948.
44. Arumpanayil A. Inhaled epoprostenol to support the severely hypoxemic patient with acute respiratory distress syndrome. *Dimens Crit Care Nurs* 2013;32:229-236.
45. Sawhery E, Ellis AL, Kinasewitz GT. Iloprost improves gas exchange in patients with pulmonary hypertension and ARDS. *Chest* 2013;144:55-62.
46. Pontes-Arruda A, Martins LF, de Lima SM, Isola AM, et al. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in the early treatment of sepsis: results from a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, controlled study: the INTERSEPT study. *Crit Care* 2011;15:144-150.
47. Gadek JE, DeMichele SJ, Karistad MD, Pacht ER, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma linolenic acid and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Enteral Nutrition in ARDS Study Group. Crit Care Med* 1999;27:1409-1420.
48. Pontes-Arruda A, Aragão AM, Albuquerque JD. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:2325-2333.
49. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, deBoisblanc BP, et al. Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA* 2011;306:1574-1581.