

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**EVALUACIÓN DE UN PROTOCOLO DE BALANCE
HÍDRICO NEGATIVO EN PACIENTES CRÍTICOS E
HIPOXÉMICOS CON AGUA PULMONAR
EXTRAVASCULAR ELEVADA**

Dña. Laura Díaz Rubia

DIRECTORES:

Dr. D. Enrique Fernández Mondéjar

Dr. D. Francisco Javier Gómez Jiménez

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales

Autora: Laura Díaz Rubia

ISBN: 978-84-9125-803-2

URI: <http://hdl.handle.net/10481/43564>

El doctorando Dña Laura Díaz Rubia y los directores de la tesis D. Enrique Fernández Mondéjar y D. Francisco Javier Gómez Jiménez, garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

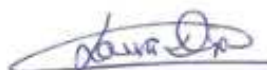
Granada, a 10 de Noviembre de 2015.

Director/es de la Tesis

Doctorando



Fdo: D. Enrique Fernández Mondéjar



Fdo.: Dña Laura Díaz Rubia



Fdo: D. Francisco Javier Gómez Jiménez

A Javi y Julio

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Dr. D. Enrique Fernández Mondéjar, por la dirección de esta Tesis, su dedicación y por incentivar me e iniciarme en el mundo de la investigación con su énfasis.

Al Prof. Dr. D. Francisco Javier Gómez Jiménez, por su predisposición, su interés y su ayuda en dirigir esta Tesis Doctoral.

Al Prof. Dr. D. Francisco Javier García Monlleó, por animarme, insistirme y apoyarme a seguir adelante, en todo momento.

Al Dr. D. Francisco Guerrero López por su ayuda en el análisis estadístico.

A la Dra. Sandra Ramos Sáez, por su importante trabajo en la recogida de datos y en el análisis inicial de los mismos.

A mis padres, abuela y hermana, por apoyarme incondicionalmente siempre, por dárme todo para poder desarrollar mi carrera profesional y porque sé que sin ellos, nada de esto hubiera sido posible.

A mis sobrinos porque me llenan de energía solo con verlos y porque los quiero mucho.

A mi marido e hijos por creer en mí, por su amor sincero y porque son mi vida.

INDICE

I-INTRODUCCIÓN	1
A-) PRINCIPIOS DEL INTERCAMBIO GASEOSO:	2
1. RESEÑA HISTÓRICA	2
2. TRANSPORTE DE OXÍGENO Y DIÓXIDO DE CARBONO	4
3. INTERCAMBIO GASEOSO PULMONAR	9
B)- LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA:	11
4. CONCEPTO	11
5. CAUSAS DE HIPOXEMIA E HIPERCAPNIA	13
C)- EDEMA DE PULMON:	20
6. CONCEPTO	20
7. TIPOS DE EDEMA PULMONAR	25
8. FISIOPATOLOGÍA DEL EDEMA PULMONAR	28
9. EVALUACIÓN DEL EDEMA PULMONAR	32
10. RESOLUCIÓN DEL EDEMA PULMONAR	44
10.1- REABSORCIÓN DEL EDEMA PULMONAR	44
10.2- PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL EDEMA PULMONAR	46

D)- LESION PULMONAR AGUDA / SÍNDROME DE DISTRESS	
RESPIRATORIO AGUDO DEL ADULTO:	50
11. DEFINICIONES	50
12. PATOGÉNESIS	58
13. ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL SDRA	61
14. ALTERACIONES DEL INTERCAMBIO GASEOSO Y MECÁNICA RESPIRATORIA EN EL SDRA	65
15. TRATAMIENTO DEL SDRA	72
15.1- TRATAMIENTO GENERAL DE SOPORTE	72
15.2- NUEVAS ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO	79
E)-BALANCE DE FLÚIDOS EN PACIENTES CRÍTICOS	86
16. LIQUIDOS CORPORALES	86
17. MOVILIZACIÓN DE LOS LIQUIDOS CORPORALES	91
18. EQUILIBRIO HOMEOSTÁTICO	95
18.1- DESPLAZAMIENTO DEL AGUA ENTRE COMPARTIMENTOS	95
18.2- DESPLAZAMIENTO DE SOLUTOS ENTRE COMPARTIMENTOS	96
18.3- REGULACIÓN HORMONAL	97
19. BALANCE HÍDRICO	101
20. CÁLCULO DEL BALANCE HÍDRICO EN UCI	104
21. IMPORTANCIA DE CONOCER EL BALANCE HÍDRICO EN UCI	108
II- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	110

A)- HIPÓTESIS	111
B)- OBJETIVOS	112
III- MATERIAL Y MÉTODOS	113
<hr/>	
A)- DISEÑO DEL ESTUDIO	114
1. CARACTERÍSTICAS GENERALES	114
2. PACIENTES Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN	115
B)- PROTOCOLO DEL ESTUDIO	117
3. COLOCACIÓN DE CATÉTERES VASCULARES	117
4. MONTAJE SISTEMA PICCO®	121
5. PROTOCOLO DE BALANCE HÍDRICO NEGATIVO	125
C)- DATOS Y PARÁMETROS RECOGIDOS	127
6. HOJAS DE RECOGIDA DE DATOS	127
7. PARÁMETROS DE INTERCAMBIO GASEOSO	131
7.1- MEDIDOS	131
7.2- DERIVADOS	132
8. PARÁMETROS DE MECÁNICA RESPIRATORIA	133
9. PARÁMETROS HEMODINÁMICOS	135
9.1- MEDIDOS	135
9.2- DERIVADOS	135
10. PARÁMETROS OBTENIDOS POR TERMODILUCIÓN	137
11. PARÁMETROS ANALÍTICOS.	139
D)- CUANTIFICACIÓN DEL BALANCE HÍDRICO REALIZADO	141

E)- ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y SOPORTE INFORMÁTICO	143
F)- MÉTODO DE OBTENCIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA	145
IV- RESULTADOS	146
A)- PARÁMETROS PREVIOS AL PROTOCOLO	147
1. CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES	147
2. PARÁMETROS ANTES DE INICIAR EL PROTOCOLO EN AMBOS GRUPOS	159
B)- PARÁMETROS TRAS EL PROTOCOLO	162
3. PARÁMETROS RESPIRATORIOS TRAS EL PROTOCOLO	162
3.1- EN EL GRUPO QUE HIZO BALANCE NEGATIVO (GRUPO NFB)	162
3.2- EN EL GRUPO QUE HIZO BALANCE POSITIVO (GRUPO PFB)	165
4. PARÁMETROS HEMODINÁMICOS TRAS EL PROTOCOLO	167
4.1- EN EL GRUPO NFB	167
4.2- EN EL GRUPO PFB	169
5. PARÁMETROS AL FINALIZAR EL PROTOCOLO EN AMBOS GRUPOS	171
C)- CAUSAS DE FINALIZACIÓN DEL PROTOCOLO	182
V- DISCUSIÓN	185
A)- BALANCE NEGATIVO EN EL SDRA	186

B)- LOS CAMBIOS EN EL VALOR EVLWI	193
C)- EL CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO	195
D)- EL VALOR DEL PVPI	197
E)- REPERCUSIÓN HEMODINÁMICA Y RENAL	199
F)- PRONÓSTICO EN AMBOS GRUPOS	200
G)- APLICABILIDAD CLÍNICA	201
H)- SESGOS Y LIMITACIONES	202
VI- CONCLUSIONES	204
<hr/>	
VII- ABREVIATURAS	206
<hr/>	
VIII- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	210
<hr/>	

I. INTRODUCCIÓN

I.A. PRINCIPIOS DEL INTERCAMBIO GASEOSO

I.A.1.- RESEÑA HISTÓRICA

La función principal del pulmón es el intercambio gaseoso, lo cual exige niveles adecuados de ventilación y perfusión de los alveolos. El pulmón debe compatibilizar la captación de oxígeno (O_2) y la eliminación de dióxido de carbono (CO_2) con el consumo metabólico corporal total de O_2 y la producción de CO_2 , cualesquiera que sean las presiones parciales de O_2 y de CO_2 en la sangre arterial.

Durante la primera mitad del siglo XX, la heterogeneidad de la relación ventilación-perfusión (V/Q) en el interior del pulmón se identificó como un factor causal de hipoxemia. Sin embargo, solo recientemente se ha descrito la importancia de las alteraciones V/Q en la producción de hipercapnia.

Al concluir la 2ª Guerra Mundial surgió el modelo de los tres compartimentos del pulmón por Fenn y col. y por Riley and Cournand que brindó la base para la interpretación de la medición de gases en sangre en el ámbito clínico.

Durante el año 1960 progresó el conocimiento del comportamiento del O_2 y el CO_2 permitiendo un mejor análisis numérico del intercambio de gases. Se demostró que las variables tradicionales derivadas de los gases fisiológicos, son sensibles a la desigualdad de V/Q , pero también varían con los cambios en los índices pulmonares totales, como la ventilación minuto, el volumen minuto y la presión parcial de O_2 inspirado^(1,2).

La técnica de eliminación de múltiples gases inertes⁽³⁾ se desarrolló a comienzos de la década de los setenta, como una herramienta eficaz para obtener más información acerca de las distribuciones de V/Q en el pulmón mediante la medición del intercambio de seis gases de diferente solubilidad en concentraciones mínimas.

Desde finales de la década de los ochenta, el uso de la técnica de eliminación de múltiples gases inertes por varios grupos de todo el mundo ha sido clave para facilitar el conocimiento actual del intercambio de gases en diferentes trastornos clínicos.

I.A.2.- TRANSPORTE DE OXIGENO Y DIOXIDO DE CARBONO

I.A.2.1.- TRANSPORTE DE OXIGENO

El transporte de oxígeno desde los pulmones hasta los tejidos, puede describirse a partir de cuatro parámetros clínicos: a) concentración de oxígeno en la sangre, b) aporte de oxígeno de la sangre arterial, c) captación de oxígeno por parte de los tejidos desde la sangre de los capilares y d) fracción de oxígeno de la sangre capilar que es captada al interior de los tejidos.

a) Contenido de O₂ de la sangre: el oxígeno no se disuelve fácilmente en el agua, por lo que se necesita una molécula (hemoglobina) especializada en la unión con el oxígeno. Por tanto, la concentración de oxígeno en sangre es la suma del O₂ unido a la hemoglobina y el O₂ disuelto en el plasma.

-La concentración de O₂ unido a la hemoglobina (HbO₂) está determinada por las variables de la ecuación siguiente:

$$\text{HbO}_2 \text{ (g/dl)} = 1,34 \times \text{Hb} \times \text{SO}_2$$

Donde Hb es la concentración de hemoglobina en sangre; 1,34 es la capacidad de unión al oxígeno de la hemoglobina y SO₂ es la proporción de hemoglobina oxigenada con respecto a la hemoglobina total en sangre (SO₂ = HbO₂/ Hb total), denominada también saturación de O₂ de la hemoglobina.

-La concentración de O₂ disuelto en plasma está determinada por la solubilidad del oxígeno en agua y la presión parcial de O₂ (PO₂) en sangre. La solubilidad del oxígeno en agua depende de la temperatura (aumenta cuando disminuye la temperatura). Con una temperatura corporal normal (37°C), 0,03 ml de O₂ se

disolverán en 1 litro de agua cuando la PO_2 sea de 1 mm Hg, obteniendo la siguiente ecuación:

$$O_2 \text{ Disuelto} = 0,003 \times PO_2$$

Combinando las dos ecuaciones anteriores podemos calcular el contenido arterial de oxígeno (CaO_2) y el contenido venoso de oxígeno (CvO_2)

$$CaO_2 = (1,34 \times Hb \times SaO_2) + (0,003 \times PaO_2)$$

$$CvO_2 = (1,34 \times Hb \times SvO_2) + (0,003 \times PvO_2)$$

Como la concentración de O_2 disuelto en plasma es tan pequeña, se puede eliminar de la ecuación del contenido de oxígeno, considerando pues, que el contenido de oxígeno de la sangre equivale a la fracción de oxígeno unida a la hemoglobina

$$\text{Contenido de } O_2 = 1,34 \times Hb \times SO_2$$

b) Aporte (distribución) de oxígeno (AO_2): describe el volumen de oxígeno que alcanza los capilares sistémicos cada minuto. Es equivalente al producto del contenido de O_2 arterial (CaO_2) y el gasto cardíaco (GC)

$$AO_2 = GC \times CaO_2 \times 10$$

El multiplicador 10 se utiliza para convertir el CaO_2 de ml/dl a ml/L, de modo que el AO_2 pueda expresarse en ml/min.

c) Captación de oxígeno (VO_2): cuando la sangre alcanza los capilares sistémicos, el oxígeno se disocia de la hemoglobina y se desplaza a los tejidos. El ritmo con que esto sucede se denomina captación de oxígeno (VO_2) y

describe el volumen de oxígeno (en ml) que abandona el lecho capilar y se desplaza a los tejidos cada minuto. Puede calcularse con la siguiente ecuación:

$$VO_2 = Q \times (CaO_2 - CvO_2) \times 10$$

Como el CaO_2 y el CvO_2 comparten un término común ($1,34 \times Hb \times 10$), la anterior ecuación puede reescribirse:

$$VO_2 = Q \times 1,34 \times Hb \times (SaO_2 - SvO_2)$$

La VO_2 corporal total puede medirse directamente mediante la monitorización del ritmo de desaparición del oxígeno de los pulmones, y esto puede realizarse con un instrumento equipado con un analizador de gases que se conecta a la vía aérea proximal (generalmente en pacientes intubados) y mide la concentración de oxígeno en el gas inhalado y exhalado. La medición directa de VO_2 es más precisa que la calculada, porque es una aproximación más cercana a la VO_2 corporal total.

d) Proporción de extracción de oxígeno (PEO₂): la fracción de oxígeno proporcionado a los capilares que es captada por los tejidos es un índice de la eficacia del transporte de oxígeno, y se controla con un parámetro denominado PEO₂, que es la proporción entre la captación y el aporte de oxígeno.

$$PEO_2 = VO_2 / AO_2$$

Esta proporción puede multiplicarse por 100 y expresarse como un porcentaje. Como VO_2 y AO_2 comparten términos comunes ($Q \times 1,34 \times Hb \times 10$), la ecuación puede modificarse:

$$PEO_2 = (SaO_2 - SvO_2) / SaO_2$$

I.A.2.2.-TRANSPORTE DE DIOXIDO DE CARBONO

El dióxido de carbono (CO_2) es el principal producto final del metabolismo oxidativo y, como se hidrata fácilmente para formar ácido carbónico, puede ser una fuente de acidosis importante si se permite su acumulación. La hidratación del CO_2 y su transformación en ácido carbónico es un proceso continuo, y esto crea un gradiente permanente que hace que el CO_2 se disuelva en la solución.

El transporte de CO_2 es un proceso complejo cuyo centro es la reacción del CO_2 con el agua. La primera etapa de esta reacción conlleva la formación de ácido carbónico que suele tardar unos 40 segundos, pero que progresa considerablemente en presencia de la enzima anhidrasa carbónica, gracias a la cual tarda menos de 10 segundos en completarse. Esta enzima se encuentra dentro de los eritrocitos y no en el plasma. Así, el CO_2 sólo se hidrata rápidamente en los eritrocitos, lo que crea un gradiente de presión que conduce el CO_2 al interior de la célula. El ácido carbónico se disocia para producir iones hidrógeno y carbonato. Una gran fracción del bicarbonato generado en el eritrocito se bombea hacia el plasma intercambiándose por cloruro. El hidrogenión generado en el eritrocito es amortiguado por la hemoglobina. Una pequeña fracción del CO_2 del eritrocito se disocia para formar residuos carbamino (HbNHCOO) e hidrogeniones. Esta reacción posibilita que la hemoglobina actúe como amortiguador.

Efecto Haldane: la hemoglobina tiene una mayor capacidad de amortiguación cuando se encuentra en su forma insaturada, y la sangre totalmente insaturada puede fijar una cantidad adicional de 60 ml/ L de CO_2 . El aumento del contenido de CO_2 debido a la desaturación de la oxihemoglobina se conoce

como Efecto Haldane y tiene una función importante en la recaptación de CO₂ por la sangre venosa.

Eliminación del CO₂ (VCO₂): la eliminación del CO₂ (VCO₂) puede describirse usando una ecuación similar a la de VO₂

$$VCO_2 = Q \times (CvCO_2 - CaCO_2)$$

Donde CvCO₂ y CaCO₂ representan el contenido de CO₂ en sangre venosa y arterial, respectivamente. La VCO₂ normal en los adultos es de 160 – 220 ml / min o de 90 – 130 ml / min / m² ajustado al tamaño corporal. Normalmente la VCO₂ es el 80 % de la VO₂, por lo que la proporción VCO₂ / VO₂ suele ser de 0,8 y se denomina *cociente respiratorio* (RQ).

I.A.3.- INTERCAMBIO GASEOSO PULMONAR

Debido a que el tejido humano posee una limitada capacidad para almacenar O_2 y CO_2 , se requiere un intercambio continuo de estos gases con el medio ambiente para prevenir la hipoxia tisular y la acidosis respiratoria.

La transferencia tanto de O_2 como de CO_2 a través de la membrana alveolocapilar es un proceso pasivo que se cumple por *Difusión*. La difusión depende de 1) las características físicas de la membrana (es directamente proporcional al área e inversamente proporcional al grosor de la membrana), 2) las características del gas (su difusibilidad y solubilidad) y 3) la diferencia de presiones parciales de este gas a ambos lados de la membrana.

La difusión puede estar alterada por 1) el engrosamiento de la membrana alveolocapilar, tal como se ve en la fibrosis pulmonar, 2) la disminución de la presión de conducción y 3) un tiempo de equilibrio reducido (por ejemplo, un aumento del gasto cardíaco durante el ejercicio o un número disminuido de capilares pulmonares). Las alteraciones en la difusión en forma aislada raramente alteran el intercambio gaseoso y generalmente, una fracción de oxígeno inspirado (FiO_2) aumentada fácilmente revierte la hipoxemia inducida por problema en la difusión.

La relación ventilación /perfusión (V / Q), es un determinante de importancia en el intercambio gaseoso y puede variar entre cero, en unidades pulmonares que no están ventiladas pero sí perfundidas (shunt) e infinito en unidades pulmonares que están ventiladas pero no perfundidas (espacio muerto). En los individuos jóvenes , la V/Q media es de 1 y dentro de unos pulmones normales existe una variabilidad regional de la V/Q como consecuencia de la gravedad.

Tanto la ventilación como el flujo sanguíneo aumenta en las regiones declives del pulmón, pero el flujo sanguíneo aumenta en mayor medida de manera que la V/Q es menor de 1 en estas regiones. A nivel del vértice pulmonar, en un individuo de pie, la V/Q excede el 3, dado que el flujo sanguíneo cae de manera más importante que la ventilación.

Control de la ventilación: a pesar de las grandes variaciones en el consumo de O_2 y la producción de CO_2 y de las condiciones ambientales cambiantes, el sistema respiratorio mantiene en forma normal la PaO_2 y la $PaCO_2$, dentro de límites estrechos. Los responsables de este control son los siguientes:

1. *Los sensores* que recogen información sobre la química sanguínea (quimiorreceptores) y acciones mecánicas del pulmón y de la pared torácica (mecanorreceptores).
2. *Un controlador central* que procesa esta información y manda instrucciones para realizar ajustes a corto y largo plazo de acuerdo con las demandas metabólicas. Este controlador se compone de: el centro respiratorio bulbar, el centro apnéusico en la protuberancia baja y el centro neumotáxico en la protuberancia alta.
3. *El sistema controlado*, dentro del cual los músculos respiratorios se contraen y relajan en forma coordinada y eficiente para ajustar la ventilación alveolar.

La $PaCO_2$ es el factor individual más importante en el control de la ventilación bajo condiciones normales.

I.B. LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

I.B.4.- CONCEPTO

La insuficiencia respiratoria representa el fracaso de la ventilación pulmonar, de la perfusión pulmonar o de su acoplamiento.

Se suele definir la insuficiencia respiratoria⁽⁴⁾ como una presión parcial de oxígeno (PaO_2) inferior a 60 mmHg o una presión parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) superior a 49 mmHg .

En muchos casos de insuficiencia respiratoria, una PaO_2 baja va acompañada de una PaCO_2 elevada, pero la fisiología de la oxigenación es algo distinta de la eliminación del CO_2 .

-El O_2 se debe unir a la hemoglobina para que el transporte sea eficaz. La cantidad de O_2 que puede llevar la sangre está limitada por la concentración y la función de la hemoglobina; la hemoglobina saturada puede transportar 1,38 ml de O_2 por gramo, mientras que el plasma puede transportar sólo 0,003 veces la PaO_2 ; esto significa que sólo el 1% del transporte de oxígeno es independiente de la hemoglobina y, además, una vez que se ha saturado la hemoglobina, el doblar la PO_2 alveolar no tiene ningún efecto significativo sobre el transporte de oxígeno.

-El CO_2 por el contrario se esparce fácilmente en la sangre y su cantidad aumenta de manera lineal al aumentar la PaCO_2 . El resultado neto es que doblar la ventilación alveolar es básicamente doblar la eliminación del CO_2 .

Debido a estas diferencias entre los dos gases, las alteraciones de sus valores no siempre van unidas, por lo que es recomendable analizar los factores que pueden hacer que cada uno de ellos se altere.

I.B.5.- CAUSAS DE HIPOXEMIA E HIPERCAPNIA

Existen seis mecanismos fisiológicos básicos que pueden producir hipoxemia, hipercapnia o ambas^(5,6,7,8): baja presión parcial de O₂ inspirado (PIO₂), alteración de la difusión, cortocircuito (shunt) derecha- izquierda, desequilibrio V/Q, hipoventilación y presión parcial elevada del CO₂ inspirado (PICO₂).

I.B.5.1.- Reducción de la presión parcial del oxígeno inspirado: la

reducción de la PIO₂ es una posible causa de hipoxemia. Sólo hay una baja PIO₂ a grandes alturas y en condiciones en las que hay otros gases.

I.B.5.2.- Alteración de la difusión: la capacidad de los gases para

difundir a través de la membrana alveolocapilar se valora generalmente midiendo la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DL_{CO}). Esta medida puede ser importante para valorar las enfermedades que afectan al lecho alveolocapilar o a la vascularización pulmonar. En la práctica existen tres categorías principales de enfermedades asociadas a disminución de DL_{CO}: enfermedades intersticiales pulmonares, enfisema y trastornos vasculares. En las enfermedades intersticiales pulmonares, la cicatrización de las unidades alveolocapilares disminuye el área alveolocapilar y el volumen de sangre pulmonar. En el enfisema se destruyen paredes alveolares, con lo que también disminuye el área del lecho alveolocapilar. En los pacientes con enfermedades que producen disminución del área transversal pulmonar y del volumen del lecho vascular pulmonar, como ocurre en las embolias recurrentes o en la hipertensión pulmonar primaria, la DL_{CO} suele ser baja. También la

capacidad de difusión puede estar elevada si el volumen sanguíneo pulmonar aumenta, como ocurre en la insuficiencia cardíaca congestiva; sin embargo, una vez que aparece el edema intersticial y alveolar, la DL_{CO} neta depende de la influencia opuesta del incremento del volumen capilar que tiende a elevarla, y del edema pulmonar que tiende a hacerla descender. El hallazgo de una DL_{CO} elevada puede ser útil para el diagnóstico de una hemorragia alveolar; la hemoglobina contenida en los eritrocitos de la luz alveolar puede unirse al monóxido de carbono, por lo cual la concentración de este gas en el aire espirado disminuye y aumenta la DL_{CO} medida.

I.B.5.3.- Cortocircuito o shunt derecha-izquierda: por definición, en el cortocircuito derecha-izquierda, la sangre del corazón derecho no entra en contacto con el aire oxigenado antes de llegar al ventrículo izquierdo⁽⁹⁾. Se reconocen tres tipos de cortocircuito: cardíaco, vascular pulmonar y parenquimatoso pulmonar⁽¹⁰⁾.

- En el cortocircuito cardíaco, un defecto permite que la sangre pase directamente de la aurícula o ventrículo derecho hacia la cámara del lado izquierdo. Para que haya cortocircuito cardíaco debe haber algún aumento relativo de las presiones del corazón derecho.
- En el cortocircuito vascular pulmonar, el cortocircuito de sangre se da a través de malformaciones arteriovenosas anormales dentro del lecho vascular pulmonar. Estas alteraciones arteriovenosas pueden ser relativamente pequeñas y no ser visibles en la radiografía de tórax

(como en algunos casos de cirrosis), o pueden ser visibles en forma de masas pulmonares(como en la telangiectasia hemorrágica familiar).

- En el cortocircuito parenquimatoso pulmonar, la consolidación alveolar o la atelectasia impide que los gases lleguen a los alveolos mientras el flujo sanguíneo continúa a través de sus lechos capilares. La neumonía y el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) son enfermedades que con frecuencia incluyen un cortocircuito parenquimatoso.

I.B.5.4.- Desequilibrio Ventilación/Perfusion (V / Q): además del nivel absoluto de la ventilación alveolar y la perfusión pulmonar, el intercambio gaseoso depende de forma crucial de la apropiada concordancia de ambas. El espectro de las posibles relaciones V/Q en una unidad alveolocapilar oscila entre cero, cuando la ventilación está totalmente ausente y la unidad se comporta como un cortocircuito, e infinito, cuando falta totalmente la perfusión y la unidad se comporta como un espacio muerto. En un extremo, cuando la unidad alveolocapilar tiene una $V / Q = 0$ y se comporta como un cortocircuito, la sangre que abandona esa unidad tiene la composición de la mezcla de sangre venosa que entra en los capilares pulmonares. En el otro extremo, cuando una unidad tiene una relación V / Q elevada y se comporta casi como un espacio muerto, la pequeña cantidad de sangre que abandona la unidad tiene unas presiones parciales de O₂ y CO₂ próximas a la composición del aire ambiente. En condiciones ideales, todas las unidades alveolocapilares tienen una correlación similar entre la ventilación y la perfusión, es decir, una relación aproximada de 1 cuando se expresa en L / min. Pero incluso

en una persona normal existe alguna discordancia V / Q , porque normalmente hay un gradiente del flujo sanguíneo desde los vértices a las bases pulmonares. Además, la ventilación tiene también un gradiente similar entre vértices y bases, si bien es menos marcado que el de la perfusión. Como consecuencia, la relación ventilación/perfusión es mayor en los vértices pulmonares que en las bases. Por tanto, la sangre que procede de los vértices pulmonares tiene una PO_2 más alta y una PCO_2 más baja que la que procede de las bases. La alteración en el cociente V / Q es la causa más importante de hipoxemia; la mayor parte de los procesos que afectan a las vías respiratorias o al parénquima pulmonar se distribuyen irregularmente en el pulmón y no siempre afectan por igual a la ventilación y a la perfusión. Algunas áreas del pulmón pueden tener una buena perfusión y una mala ventilación, en tanto que otras tienen una mala perfusión y una buena ventilación. El asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica son ejemplos importantes de enfermedades en las que la discordancia V / Q produce hipoxemia. Las enfermedades intersticiales y las neumonías son también enfermedades parenquimatosas que producen discordancia V / Q .

I.B.5.5.- Hipoventilación : por definición, existe hipoventilación alveolar cuando la $PaCO_2$ aumenta por encima del intervalo normal de 37 a 43 mmHg, pero en los síndromes de hipoventilación clínicamente importantes, la PaO_2 suele estar entre 50 y 80 mmHg. Los trastornos de hipoventilación pueden ser agudos o crónicos, constituyendo los agudos una emergencia amenazadora para la vida del paciente. En todos los

casos de hipoventilación crónica el mecanismo subyacente incluye un defecto del sistema de control respiratorio (alcalosis metabólica, disfunción del cuerpo carotídeo, Síndrome de Hipoventilación Alveolar Primaria...), del sistema neuromuscular respiratorio (neuropatía periférica, Miastenia gravis, Distrofia Muscular...) o del aparato de ventilación (cifoescoliosis, fibrotórax, Fibrosis Quística...). En los trastornos asociados a alteraciones del impulso respiratorio, en los defectos del sistema respiratorio neuromuscular y en algunos trastornos de la pared torácica, como la obesidad y la obstrucción de las vías respiratorias superiores, se produce un aumento de la $PaCO_2$ a pesar de la normalidad de los pulmones debido a una reducción del volumen de ventilación global por minuto y por ello de la ventilación alveolar. En cambio en la mayoría de los trastornos de la pared torácica y de las vías respiratorias bajas y los pulmones, se puede producir un aumento de la $PaCO_2$, a pesar del volumen de ventilación por minuto normal o incluso incrementado, ya que existe un desajuste ventilación/perfusión grave que da lugar a una hipoventilación alveolar neta. También existen varios síndromes de hipoventilación que incluyen alteraciones combinadas de dos elementos del sistema respiratorio; por ejemplo, los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica pueden hipoventilar no sólo por la mecánica ventilatoria alterada, sino también por un impulso respiratorio central reducido, que puede ser inherente o secundario a una alcalosis metabólica coexistente (relacionada con un tratamiento diurético y esteroideo). Independientemente de la causa, la característica de los síndromes de hipoventilación alveolar es un aumento de la P_ACO_2

(presión alveolar de CO_2) que conlleva un aumento de la PaCO_2 . La acidosis respiratoria que se produce conduce finalmente a un aumento compensatorio de la concentración de bicarbonato plasmático y a una disminución de la concentración de Cloro. El aumento de la P_{ACO_2} produce una reducción obligada de la P_{AO_2} e hipoxemia. Si la hipoxemia es severa se manifiesta clínicamente como cianosis y puede estimular la eritropoyesis e inducir policitemia secundaria. La combinación de hipoxemia crónica e hipercapnia también puede inducir una vasoconstricción pulmonar, que en ocasiones conduce a hipertensión pulmonar, hipertrofia ventricular derecha e insuficiencia cardíaca congestiva. Las alteraciones de los gases en sangre arterial aumentan mucho durante el sueño debido a una reducción adicional del impulso respiratorio central. La hipercapnia nocturna resultante puede producir vasodilatación cerebral que conducen a cefalea diurna, confusión y disfunción intelectual.

I.B.5.6.- Aumento de la presión parcial del dióxido de carbono

inspirado: la respiración de un gas que contiene CO_2 no se encuentra habitualmente en el diagnóstico diferencial de la hipercapnia. Se observa de manera ocasional en situaciones iatrogénicas que implican intubación y conexión a un ventilador.

Además de estos seis mecanismos de hipoxemia, existen, como se ha comentado anteriormente, solapamiento de factores, pudiendo observarse en cada caso individual más de un mecanismo. Por ejemplo,

un aumento de la demanda ventilatoria para compensar un cociente V / Q bajo en un paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, puede producir sobrecarga muscular y por tanto añadir una etiología extrapulmonar de hipercapnia a la enfermedad parenquimatosa primaria. Otra combinación frecuente sería la coexistencia de un desequilibrio V / Q y un cortocircuito parenquimatoso en un paciente con neumonía.

I.C. EDEMA PULMONAR

I.C.6.- CONCEPTO

Se define el edema pulmonar como la presencia de líquido en los espacios extravasculares (intersticial y alveolar) del pulmón en cantidad superior a la fisiológica. En condiciones normales esta cantidad representa unos 500 mililitros (para una persona de 70 kg) y se encuentra en fase «gel» distribuida en un 90% en el espacio intersticial y el resto corresponde a agua intracelular.

El edema pulmonar es una causa frecuente de insuficiencia respiratoria aguda, ya que conduce a alteraciones de la relación ventilación-perfusión (fundamentalmente efecto shunt), que condicionan el deterioro del intercambio gaseoso y de la mecánica pulmonar. Estas alteraciones alcanzan relevancia clínica cuando la cantidad de agua pulmonar aumenta al doble de lo normal, por lo que como en otras áreas del organismo, existe una reserva fisiológica que permite la adaptación a ciertas variaciones.

El movimiento de fluidos a través de la membrana alveolo-capilar se rige por la conocida ley de Starling, que se rige por la siguiente ecuación:

$$Q_f = K_f [(P_c - P_i) - \Sigma (p_c - p_y)]$$

Siendo:

* Q_f , el flujo total de líquido a través de membrana capilar.

* K_f , el coeficiente de filtración de líquido.

- * P_c , la presión hidrostática capilar.
- * P_i , la presión hidrostática intersticial.
- * Σ , el coeficiente de reflexión.
- * p_c , la presión oncótica capilar (plasmática).
- * p_y , la presión oncótica intersticial.

Según esto, el gradiente neto de presión hidrostática ($P_c - P_i$), que desplaza líquido a través de la membrana, y el gradiente neto de presión oncótica, que retiene líquido dentro del espacio vascular ($p_c - p_y$), determina el flujo de líquido a través de las membranas capilares. Por último, el sistema linfático sirve de drenaje, demorando la acumulación del exceso de líquido filtrado. De este modo el aumento de flujo linfático compensa el aumento de desplazamiento de líquido transvascular.

El coeficiente de filtración de líquido (K_f) representa la cantidad neta de líquido que cruza el lecho capilar para un desequilibrio dado de las fuerzas de Starling. Además de la propia membrana capilar, que puede ser el sitio principal de ingreso de proteínas, el movimiento de líquidos y de solutos del espacio vascular hacia los linfáticos está afectado por la conductividad hidráulica de la membrana basal vascular, el gel intersticial y la membrana linfática terminal.

El coeficiente de reflexión (Σ) es una medida de la capacidad de la membrana capilar para servir como barrera contra el movimiento de proteínas. Se ha calculado que el Σ promedio es de 0.9 para los lechos capilares sistémicos, y 0.7 para los capilares pulmonares, siendo el valor de 1 la impermeabilidad, y de

0 la permeabilidad total. En estados de permeabilidad capilar aumentada este valor puede disminuir a 0.4.

La ecuación de Starling asume, que en condiciones de normalidad, la cantidad de fluido que se filtra en la zona arterial de los capilares pulmonares es similar a la que se reabsorbe en la zona venosa de los mismos. Posteriormente, se ha visto que el proceso es algo más complicado y se han agregado factores que pueden afectar o completar esta ecuación. Los factores más conocidos son la superficie pulmonar perfundida y la capacidad de drenaje linfático.

***La superficie vascular perfundida**, en condiciones normales, influye en la filtración de fluidos a través del endotelio vascular. Los vasos pulmonares tienen una capacidad de adaptación de forma que un descenso en las presiones pulmonares derivado, por ejemplo de situaciones de hipovolemia o hipotensión, reduce de forma importante la superficie vascular perfundida, lo que limita las posibilidades de filtración de fluidos al espacio intersticial.

También el efecto contrario puede ocurrir de forma que la superficie vascular pulmonar aumenta y con ello la filtración transcapilar, lo que ocurre en situaciones de hipertensión arterial pulmonar o hipervolemia.

*Por otro lado el **drenaje linfático** se suma a los mecanismos que cooperan con el aclaramiento de fluidos y proteínas desde el espacio intersticial hacia el espacio vascular.

Asimismo, las características del movimiento de fluidos en el pulmón son similares a las del resto de tejidos en forma cualitativa, pero en forma cuantitativa sí existen características especiales del tejido pulmonar:

- La presión capilar a nivel vascular pulmonar es muy baja, ronda los 7 mmHg, en comparación con los 17 mmHg del resto de los tejidos.
- La presión en el líquido intersticial es algo más negativa con respecto al tejido subcutáneo periférico, que dependiendo de la forma de medición ronda entre -5 y -8 mmHg.
- Los capilares pulmonares son relativamente permeables a las moléculas proteicas, de forma que la presión coloido-osmótica de los líquidos intersticiales pulmonares es de 14 mmHg, en comparación con los 7 mmHg que presenta en los tejidos periféricos.
- Las paredes alveolares son extremadamente delgadas, y el epitelio alveolar que cubre la superficie alveolar es extremadamente frágil, de forma que se rompe en presencia de presión positiva en el líquido intersticial superior a la atmósfera (0 mmHg), lo que permite el vaciamiento en los alveolos del líquido procedente de los espacios intersticiales.

Sin embargo, en los últimos años se han producido descubrimientos que han afectado al conocimiento de la filtración de fluidos intrapulmonares. Actualmente conocemos que en este proceso de reabsorción intervienen varios mecanismos, algunos de ellos no bien conocidos aún, pero que superan el concepto tradicional pasivo en el que sólo intervenían las fuerzas hidrostáticas y osmóticas.

Además, existe un proceso activo de reabsorción, localizado fundamentalmente en la vertiente epitelial de la membrana, que ha sido bien caracterizado a lo largo de la última década ^(11,12). De forma resumida se trata de un transporte activo de sodio al que acompaña el agua (figura I.1). Tiene lugar en las células epiteliales tipo 2 cuyas membranas plasmáticas están dotadas de canales de sodio en su zona apical y de bombas de Na⁺-K⁺-ATPasa en las áreas basolaterales. Estas últimas son las encargadas de generar el gradiente entre ambos espacios (alveolar e intersticial). El papel de las aquaporinas, que parecen estar restringidas al epitelio de las vías aéreas, se considera de momento marginal.

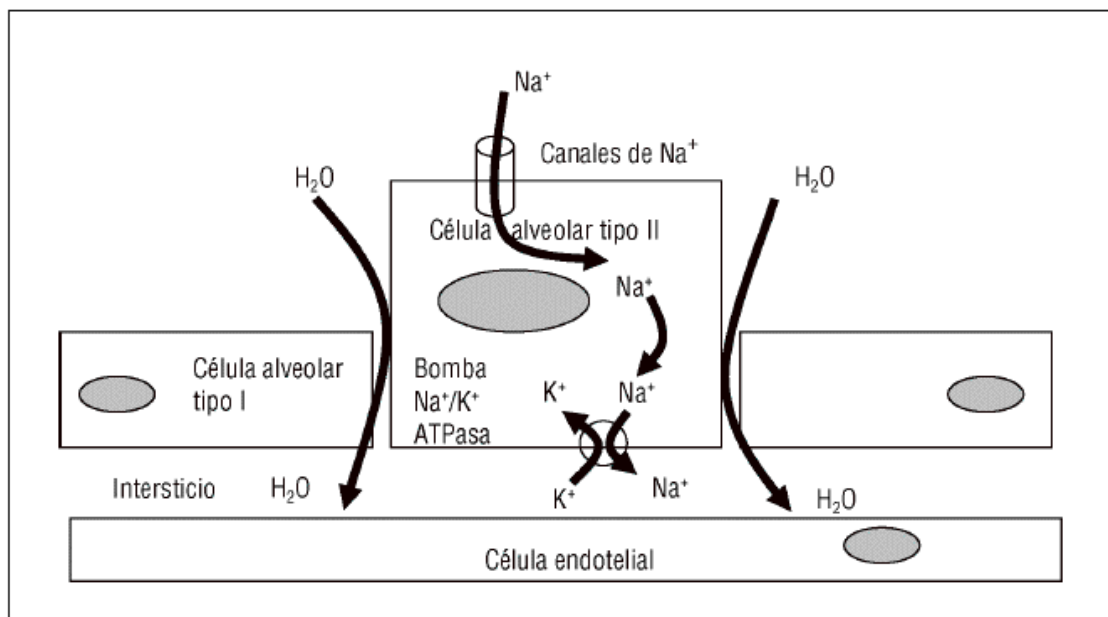


Figura I.1. Proceso de reabsorción activa del edema de pulmón. K: potasio; Na: sodio; ATPasa: adenosintrifosfatasa. Tomada de Colmenero Ruiz M. et al. *Conceptos actuales en la fisiopatología, monitorización y resolución del edema pulmonar. Med Intensiva. 2006. v. 30, n 7.*

I.C.7.- TIPOS DE EDEMA PULMONAR

Clásicamente el edema pulmonar se clasifica en dos grandes grupos atendiendo al mecanismo de producción.

-El primero, denominado **hidrostático o cardiogénico**, se debe a cambios en los factores (presión capilar, intersticial u oncótica) que afectan al movimiento de fluidos a través de una membrana semipermeable intacta. La hipótesis más aceptada es que el fluido no pasa a la vía aérea a través del epitelio alveolar, sino del epitelio bronquiolar, mucho más débil y permeable que el anterior. El paso de proteínas al espacio alveolar requiere la presencia de poros grandes en tamaño, no estando aún precisada su localización. De esta forma el líquido que pasa al alveolo se acompaña de una cantidad de proteínas similar a la existente en el espacio intersticial, siendo inferior a la aparecida en el edema lesional.

- El segundo grupo, **por aumento de la permeabilidad**, lo compondrían aquellos cuyo origen se encuentra en un daño primario de la membrana alveolocapilar, con la consiguiente alteración de la permeabilidad. Este edema no se genera por elevadas presiones hidrostáticas, sino por un deterioro del endotelio capilar pulmonar que produce una salida de proteínas plasmáticas y líquido de los capilares. Se ha comprobado la aparición en las células epiteliales alveolares de lesiones muy heterogéneas, como zonas necróticas, denudación de la lámina basal, edematización citoplasmática o formación de membrana hialina. A este proceso se le conoce como “daño alveolar difuso”.

El edema pulmonar por aumento de permeabilidad es el que se produce en el cuadro de Lesión Pulmonar Aguda (LPA) o Síndrome de Distres Respiratorio Agudo (SDRA).

-A pesar de la aparente simplicidad y rigor en el criterio utilizado para clasificar el edema pulmonar, el problema es determinar con precisión, para cada condición clínica, cuál es el mecanismo principal implicado. Es por ello que muchos se agrupan en un gran cajón de sastre denominado **Edema pulmonar tipo mixto** (Tabla I.1). La novedad en este campo proviene de haberse resuelto la incógnita sobre algunos de los modelos de edema de pulmón que estaban asignados a este último grupo. Así, los edemas neurogénico y por re-expansión⁽¹³⁾ se consideran actualmente como predominantemente hidrostáticos. Especialmente significativo ha sido el caso del edema de pulmón asociado a las alturas (HAPE en su acrónimo inglés), que tras una serie de estudios bien diseñados^(14,15) se ha concluido que es del tipo hidrostático, consecuencia de una vasoconstricción hipóxica de carácter heterogéneo, que conduce a un incremento regional de las presiones capilares. Además, y su notoriedad deriva en gran parte de ello, ha sido el tipo de edema sobre el que se ha ensayado alguno de los tratamientos más prometedores en este ámbito.

HIDROSTATICO
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de presión capilar <ul style="list-style-type: none"> Insuficiencia cardíaca izquierda Estenosis mitral Enfermedad veno-oclusiva pulmonar • Aumento de presión intersticial <ul style="list-style-type: none"> Por reexpansión (tras ocupación pleural): derrame, neumotórax Post-obstructivo (de vía aérea): laringoespasmo, epiglotitis, cuerpo extraño, casi-ahogamiento, ahorcamiento. Asma bronquial. • Disminución presión oncótica capilar <ul style="list-style-type: none"> Hipoalbuminemia • Insuficiencia linfática <ul style="list-style-type: none"> Transplante pulmonar Linfangitis carcinomatosa
AUMENTO DE LA PERMEABILIDAD
<ul style="list-style-type: none"> • Lesión pulmonar aguda / Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo
MIXTO
<ul style="list-style-type: none"> • De las alturas. • Neurogénico. • Embolismo pulmonar. • Post-neumectomía o cirugía de reducción de volúmen. • Sobredosis de narcóticos. • Tras cardioversión eléctrica.

Tabla I.1. Tipos de edema de pulmón.

I.C.8.- FISIOPATOLOGIA DEL EDEMA PULMONAR**-FORMACIÓN DEL EDEMA PULMONAR:**

El edema pulmonar se produce de forma similar que en cualquier otro órgano, sólo basta que cualquier factor produzca una elevación de la presión del líquido intersticial desde valores negativos a positivos, lo que provocará el llenado de los espacios intersticiales y, en casos más graves, incluso de los alveolos.

Las causas más habituales de edema pulmonar han sido clasificadas en apartados anteriores, recordando que dan lugar al edema mediante la elevación de la presión capilar pulmonar como ocurre en la insuficiencia cardíaca izquierda o mediante el deterioro de la membrana de los capilares pulmonares, lo que da lugar a la salida rápida de proteínas plasmáticas y líquido de los capilares.

El volumen de líquido intersticial de los pulmones no puede aumentar, por lo general, en más de un 50 % (lo que representa menos de 100 ml), sin que aparezca la rotura de las membranas epiteliales alveolares y el vertido en los alveolos de líquido procedente de los espacios intersticiales. Esto sucede al presentar el epitelio alveolar pulmonar muy poca resistencia a la distensión, de manera que la presencia de presión positiva en los espacios de líquido intersticial, produce la rotura inmediata de este epitelio. Por consiguiente el líquido penetra en los alveolos.

Existen distintos factores que intentan evitar el edema en los tejidos, incluidos los pulmonares. Previa a la aparición de una presión positiva productora de edema, deben haberse vencido los siguientes impedimentos:

-El valor normalmente negativo de la presión del líquido intersticial de los pulmones.

-El bombeo linfático de líquido hacia el exterior de los espacios intersticiales.

-El incremento de la ósmosis de líquido hacia los capilares pulmonares, provocado por la pérdida de proteínas del líquido intersticial, y que a su vez se debe al aumento del flujo linfático.

-MODELOS EXPERIMENTALES DE EDEMA PULMONAR:

Existen múltiples modelos experimentales de lesión pulmonar aguda tanto para producir un edema cardiogénico como un edema lesional. Se pueden utilizar en animales, así como in vivo o sobre preparaciones aisladas de pulmón.

1)Edema Pulmonar cardiogénico:

1.1- sobrecarga de volumen: mediante la administración intravenosa de fluidos isotónicos hasta llevar la presión capilar pulmonar a valores superiores a 20 mmHg.

1.2- inflado de sonda tipo Foley en aurícula izquierda: mediante esternotomía o toracotomía izquierda se accede a la aurícula izquierda, introduciendo una sonda tipo Foley y se infla el balón hasta conseguir presiones de aurícula izquierda entre 20 y 30 mmHg.

1.3- oclusión de las venas pulmonares: impidiendo el drenaje de la circulación pulmonar, generalmente, sobre preparaciones de lóbulos aislados.

2) Edema Pulmonar por aumento de permeabilidad:

2.1- lavados broncoalveolares: el objetivo es eliminar, o al menos disminuir, de los alveolos el surfactante, con lo que se pierde la tensión superficial que mantiene la interfase líquido-gaseosa y se produce el colapso de los mismos.

Se introduce por el tubo endotraqueal una cantidad de suero salino al 0.9% equivalente a la capacidad residual funcional, previamente calentado a temperatura corporal. A continuación se extrae, obteniéndose un líquido espumoso (al contener el surfactante).

2.2-instilación de ácido clorhídrico: intenta reproducir las lesiones de la aspiración de contenido gástrico. Se realiza introduciendo un catéter con fenestraciones laterales en el tubo endotraqueal y a través del mismo se instila ácido clorhídrico tanto en decúbitos lateral derecho como izquierdo, para producir las lesiones en ambos pulmones.

2.3-administración de bacterias o endotoxinas: su fin es iniciar una cascada de reacciones que conducen a la sepsis, entendida como respuesta inflamatoria del huésped, y uno de cuyos órganos diana es el pulmón. Se realiza con la administración de bacterias vivas por vía intravenosa o de sus lipopolisacáridos.

2.4- exanguinación: se produce mediante la simulación de una situación de shock hemorrágico en ratas y tras numerosos estudios se ha mostrado que, un incremento en la expresión del óxido nítrico en el pulmón, procedente en parte de los macrófagos, disminuía la capacidad

del epitelio alveolar para el transporte de fluido en situaciones de shock hemorrágico.

2.5- administración intravenosa de ácido oléico: produce alteraciones histológicas y fisiopatológicas muy similares a las observadas en el SDRA . Produce un edema alveolar e intersticial difuso con hemorragia focal y congestión vascular así como infiltración de neutrófilos.

I.C.9.- EVALUACIÓN DEL EDEMA PULMONAR

Lo deseable sería determinar parámetros relacionados directamente con la lesión de la membrana, pero éstos son difíciles de realizar a la cabecera de los pacientes⁽¹⁶⁾, por lo que su uso queda restringido al área de la investigación. Entre estos parámetros sobresale el coeficiente de ultrafiltración, que se mide sobre pulmones aislados mediante técnica gravimétrica y por tanto utilizable exclusivamente en el ámbito experimental. El índice de permeabilidad, determinado mediante métodos isotópicos de doble trazador (hematíes marcados con ^{99m}Tc y transferrina marcada con ⁶⁷Ga), puede ser empleado en clínica pero su sensibilidad y especificidad han sido ampliamente cuestionadas⁽¹⁷⁾.

Para la cuantificación del edema disponemos de las siguientes técnicas:

1-Técnicas de imagen:

- **La radiología convencional** es uno de los métodos más empleados en la evaluación del edema pulmonar, ya que es barato, no invasivo, fácilmente disponible y reproducible. A destacar su pobre sensibilidad para detectar pequeños cambios en la intensidad del edema^(18,19). A esto se une cierto grado de subjetividad en la interpretación de las imágenes radiológicas. Además de lo anteriormente dicho, otra dificultad en la evaluación radiológica del edema pulmonar es la variación en la insuflación pulmonar, siendo este problema de especial importancia en pacientes bajo ventilación mecánica con PEEP (presión positiva al final de la espiración). Un descenso en la insuflación pulmonar produce un

incremento en la densidad radiológica similar al incremento producido por el agua pulmonar extravascular.

- Desde el punto de vista cualitativo **la tomografía axial computarizada (TAC)** permite distinguir varios patrones de distribución del edema. En el tipo hidrostático, los infiltrados son de predominio central (alrededor de los hilios pulmonares), aunque si es de suficiente intensidad acaba por hacerse difuso⁽²⁰⁾. En el edema por aumento de permeabilidad se han descrito dos patrones fundamentales: focal o difuso. El primero presenta consolidación bibasal (dorsal si se encuentra el paciente en supino) de acuerdo al gradiente gravitacional. En el segundo los infiltrados se presentan tanto en las áreas superiores como inferiores. Independientemente de la distribución de los infiltrados, la presencia de edema se caracteriza por un incremento en el tejido pulmonar y pérdida importante de la aireación. Y lo que es más importante, ambos, (tejido y gas) pueden ser medidos a través del análisis de las densidades radiológicas⁽²¹⁾. Resumidamente se trata de asignar a cada unidad de volumen (voxel) una densidad expresada en unidades Hounsfield (UH), que se corresponde con el porcentaje de tejido y gas que se encuentra en dicho volumen. Conociendo el volumen de ambos pulmones y el porcentaje de tejido y gas global (la media de todos los voxel) mediante software específicos, podemos derivar la cantidad de tejido pulmonar. No obstante, se trata de una estimación del edema, porque en el tejido pulmonar, además del agua extravascular, también se hallan los elementos estructurales, la sangre, y los productos inflamatorios.

- **Otras técnicas de imagen:** la resonancia magnética nuclear (**RMN**) en conjunción con el empleo de determinadas sustancias y la tomografía por emisión de positrones (**PET**) presentan resultados de gran exactitud, pero la complejidad y las dificultades de realización en pacientes críticos impiden su uso en la práctica clínica. Una técnica mucho más accesible y que evita el traslado de los pacientes es la **ecografía torácica**⁽²²⁾. Aunque se ha descrito la presencia de imágenes en «cola de cometa» como específicas de la existencia de edema de pulmón, son necesarios más estudios para validar su utilidad en la cuantificación del mismo⁽²³⁾.

2-Oxigenación:

La hipoxemia es una consecuencia del edema pulmonar, y es razonable asumir que cuanto más cantidad de agua pulmonar exista, mayor intensidad tendrá la hipoxemia; pero esta relación no es tan simple. Uno de los primeros estudios realizados fue el de Brigham que mostró la ausencia de correlación entre el EVLW (extravascular lung wáter) y la diferencia de presión de oxígeno alveolo-arterial ($A - a$) Do_2 . La limitación de este parámetro como medida de oxigenación se basa en una elevada variabilidad por cambios de la concentración de O_2 (FiO_2). La PO_2/FiO_2 es un parámetro más estable que el anterior, al menos en pacientes ventilados, donde existe una aceptable correlación entre el grado de hipoxemia y la intensidad del edema pulmonar. Pero esto sólo ocurre en condiciones particulares, al suprimir las causas extrapulmonares de hipoxemia y descartado el colapso alveolar al

utilizar PEEP. Así que en general, la severidad de la hipoxemia es un índice poco fiable de la intensidad del edema pulmonar.

3-Método del doble indicador:

Consiste en la infusión simultánea a través de un catéter venoso central de dos indicadores, uno intravascular y no difusible y el otro capaz de difundir libremente a través de la membrana alveolo-capilar (lo que indica el espacio extravascular). El agua pulmonar extravascular resulta de suprimir del volúmen intravascular el volumen de distribución (difusible), multiplicado por el gasto cardíaco⁽²⁴⁾. Figura I.2.

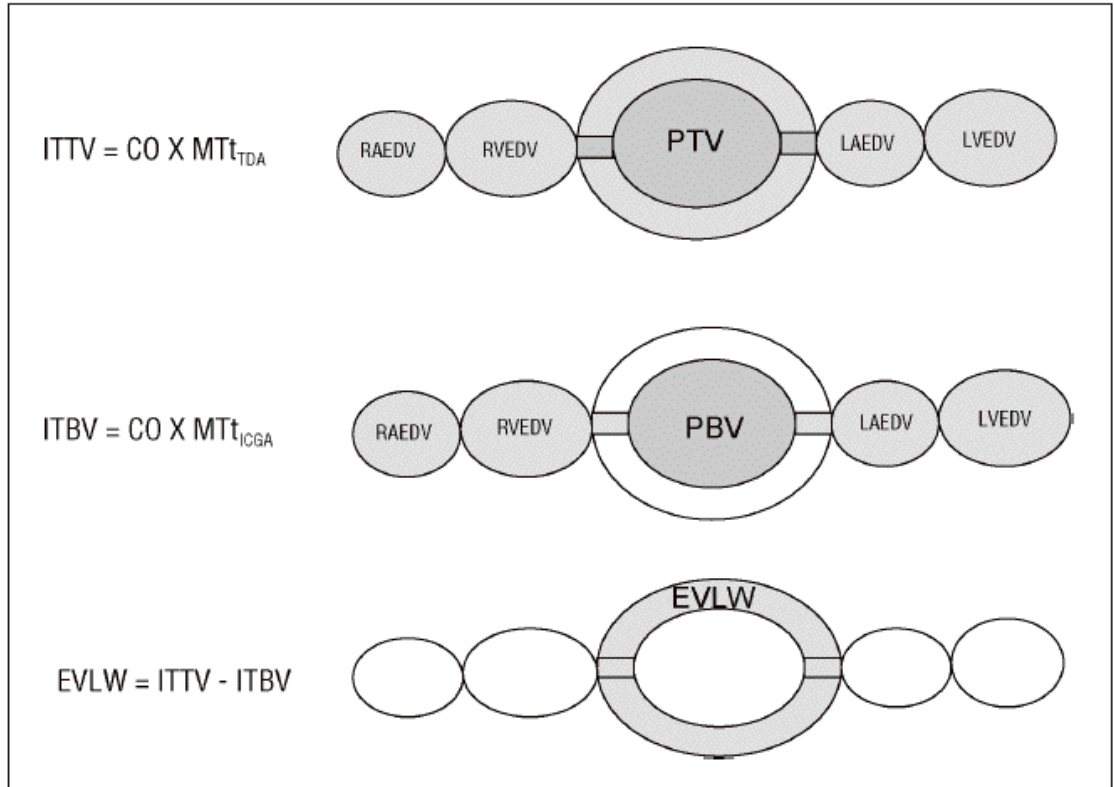


Figura 1.2. Método del doble indicador. Tomado de: Colmenero Ruiz M. et al. *Conceptos actuales en la fisiopatología, monitorización y resolución del edema pulmonar. Med Intensiva. 2006. v. 30, n 7.* ITTV: volumen de fluidos intratorácico; CO: gasto cardíaco; MT_{tDA}: tiempo medio de tránsito del indicador térmico (difusible); ITBV: volumen sanguíneo intratorácico; MT_{tCGA}: tiempo medio de tránsito del indicador no difusible; EVLW: agua pulmonar extravascular; PTV: volumen de fluidos pulmonar; PBV: volumen sanguíneo pulmonar; RAEDV: volumen telediastólico de aurícula derecha; RVEDV: volumen telediastólico de ventrículo derecho; LAEDV: volumen telediastólico de aurícula izquierda; LVEDV: volumen telediastólico de ventrículo izquierdo.

Los componentes más frecuentemente usados son el verde de indocianina como marcador intravascular y el frío (en forma de suero glucosado al 5% a cero grados) como marcador extravascular; de modo que sólo el frío difunde al espacio extravascular y, a mayor edema, más frío difunde. El recuento de ambos indicadores a nivel de la aorta permite el cálculo del tiempo medio de tránsito y el volumen de cada indicador. Existen dudas si este método infra o sobreestima el agua extravascular, lo que podría ocurrir dependiendo del tipo de daño pulmonar y de su impacto en la circulación pulmonar. La difusibilidad del frío es 100 veces superior al resto de marcadores utilizados, lo que le confiere la gran ventaja de visualizar todas las áreas pulmonares, pero se produce una sobreestimación del agua extravascular al difundir en todas las estructuras vasculares que atraviesa, y no sólo en el pulmón. Además este método es difusión-dependiente, de forma que el edema no se detecta en aquellas zonas no perfundidas (espacio muerto). Por todas estas razones, el método del doble indicador no puede ser recomendada en la práctica clínica habitual, quedando reservada para el campo de la investigación.

4- Termodilución transpulmonar:

Debido a que la utilización de dos indicadores hace de la aplicación de la técnica anterior un proceso relativamente complejo y caro, se ha desarrollado una versión simplificada en la que se emplea exclusivamente el frío como indicador. El sistema PICCO [®] (Pulsion

Medical System, Munich, Germany), está basado en la técnica de termodilución con un solo indicador térmico y fue propuesto como sistema de monitorización mínimamente invasivo para pacientes críticos, ya que permite de forma intermitente (mediante termodilución transpulmonar) y continua (mediante el análisis del contorno de pulso) conocer el gasto cardíaco y estimar volúmenes intratorácicos como el EVLW, ITBV, GEDV. Este método se basa en la asunción de que la relación entre el máximo volumen alojado en el corazón (GEDV) y el contenido en la circulación pulmonar (PBV) es constante y cuatro veces superior (fig. 1.3). La derivación de esta fórmula se ha obtenido tanto de estudios experimentales como clínicos^(25,26) y la comparación con los métodos de doble indicador y gravimétrico (considerado el gold-standard) ha sido excelente. Existen algunos factores que influyen en la precisión de la medida del EVLW, como los parámetros ventilatorios utilizados (volumen corriente o presión positiva tele-espriatoria [PEEP]) o la cantidad de edema⁽²⁷⁾, pero el grado de sesgo cae en los límites de lo clínicamente aceptable⁽²⁸⁾. Por otra parte, el método de termodilución transpulmonar ha demostrado una alta exactitud para detectar pequeños incrementos del agua pulmonar (entre un 10-20%), lo que permite detectar edema pulmonar incipiente, capacidad que no tiene ningún otro método utilizable en clínica^(29,30).

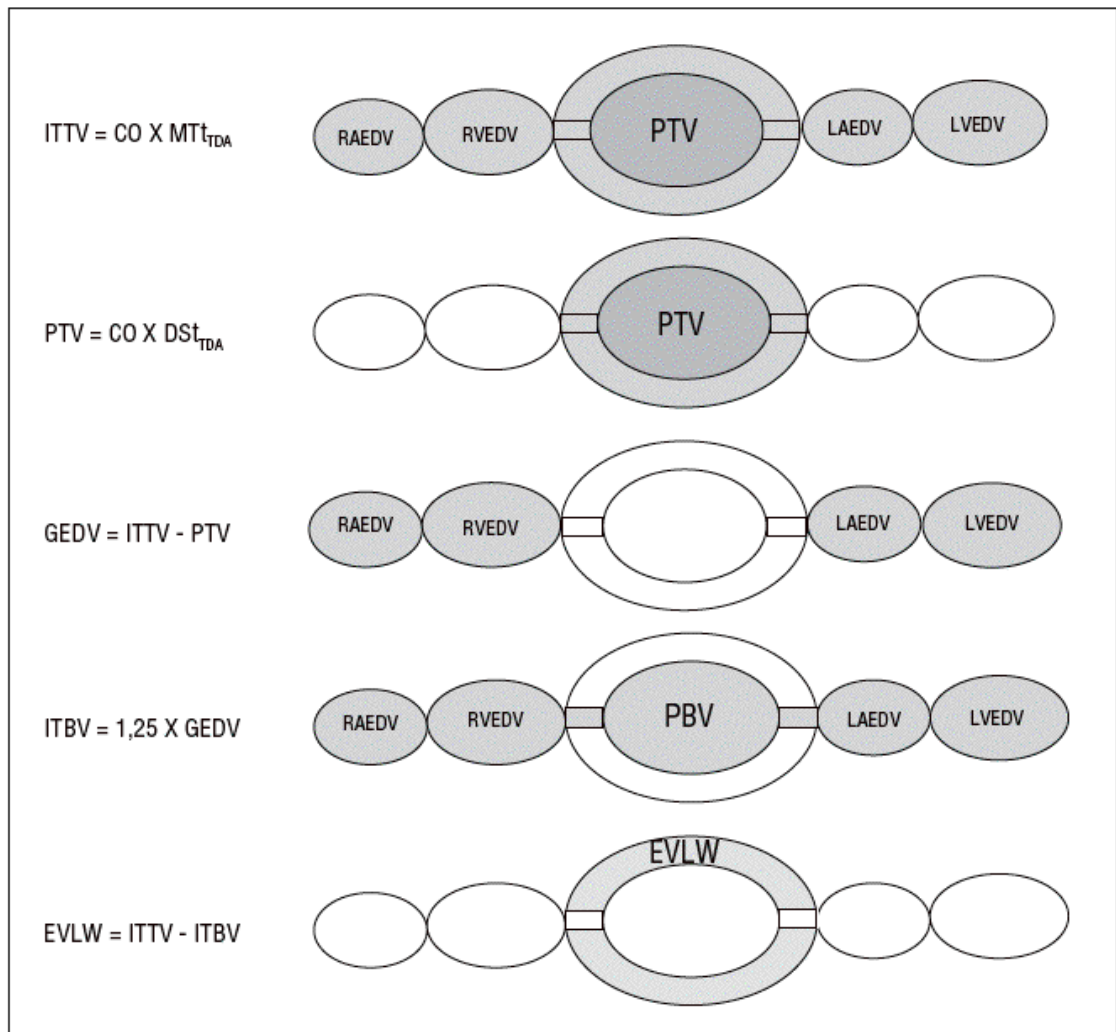


Figura 1.3. Método de termodilución transpulmonar. Tomado de: Colmenero Ruiz M. et al. *Conceptos actuales en la fisiopatología, monitorización y resolución del edema pulmonar. Med Intensiva. 2006. v. 30, n 7.*

En conclusión, esta monitorización ofrece gran número de ventajas en comparación con los parámetros comunes como la arteria pulmonar o el catéter en lado derecho cardíaco pues:

*su colocación es menos invasiva, dado que el catéter venoso central y acceso arterial ofrece un elevado número de parámetros altamente específicos gracias al gasto cardíaco continuo y SV, CO, ITBV, EVLW.

*La tecnología ha sido aplicada con buenos resultados en niños y bebés.

*Tanto la ITBV como el EVLW son guías muy sensibles para el manejo hemodinámico adecuado en pacientes críticos y el EVLW en concreto ha demostrado ser un parámetro guía en el manejo de la fluidoterapia y el uso de drogas vasoactivas en pacientes críticos⁽³¹⁾.

*Ofrece una información adicional gracias a los parámetros ofrecidos por el análisis de la curva de presión arterial y la variación del volumen sistólico.

*También nos aporta el IPVP (índice de permeabilidad vascular pulmonar) que ha sido estudiado y se ha observado que sirva para discernir entre el edema pulmonar lesional (por SDRA)y el hidrostático (cardiogénico), según sus valores^(32,33).

A continuación se muestran en las tablas I.2. y I.3. los parámetros medidos con el PICCO® y el árbol de decisión terapéutica recomendada según los valores encontrados.

-Tabla I.2. Parámetros medidos por el sistema PiCCO®.

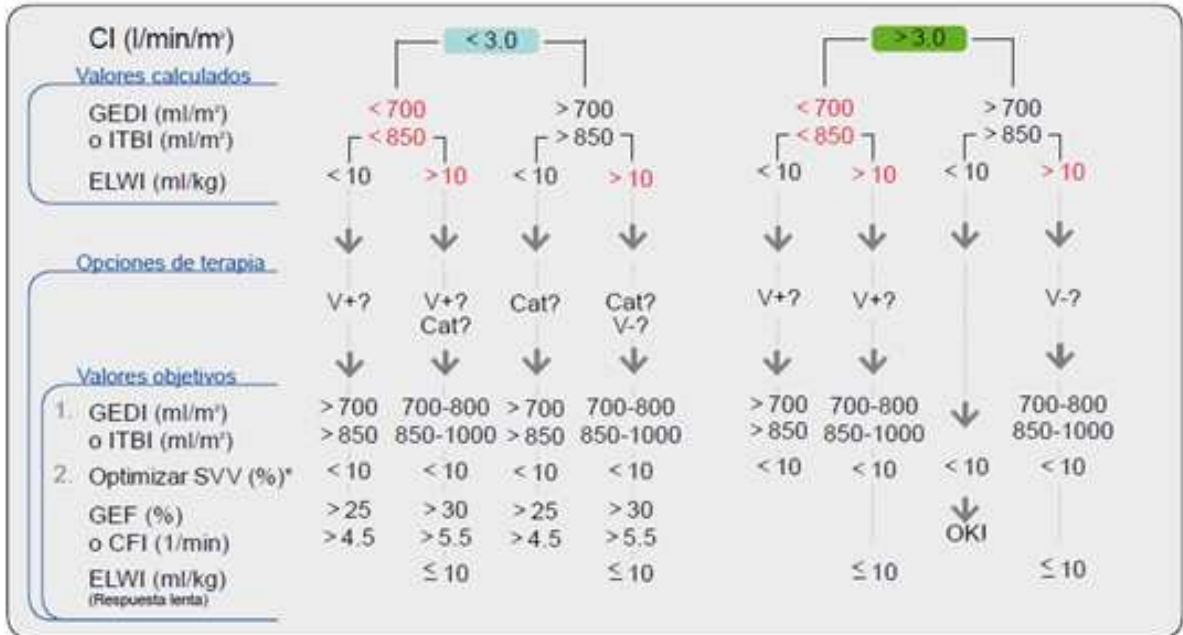
PiCCO-Tecnología: Valores Normales



Parámetro	Etiqueta	Unidades	PiCCO ₂	PiCCO plus	CMS	Intelli-Vue	Dräger
I. Oxigenación							
Saturación venosa central	ScvO ₂	70 - 80	%	•			
Índice administración oxígeno	DO ₂ I	400 - 650	ml/min/m ²	•			
Índice consumo oxígeno	VO ₂ I	125 - 175	ml/min/m ²	•			
II. Flujo							
Índice cardíaco	CI	3.0 - 5.0	l/min/m ²	•	•	•	•
III. Precarga							
Índice volumen global al final de la diástole	GEDI	680 - 800	ml/m ²	•	•	•	•
Índice volumen sangre intratorácico	ITBI	850 - 1000	ml/m ²	•	•	•	•
IV. Sensibilidad de volumen							
Variación Volumen Eyección	SVV	≤ 10	%	•	•	•	•
Variación Presión Pulso	PPV	≤ 10	%	•	•	•	•
V. Postcarga							
Índice resistencia vascular sistémica	SVRI	1700 - 2400	dyn*s*cm ⁵ m ²	•	•	•	•
VI. Contractilidad							
Función cardíaca indexada	CFI	4.5 - 6.5	l/min	•	•	•	•
Fracción Eyección Global	GEF	25 - 35	%	•	•	•	•
Contractilidad Ventriculo Izquierdo indexada	dPmx	-/-	mmHg/s	•	•	•	•
Cardiac Power Index	CPI	0,5 - 0,7	W/m ²	•			
VII. Edema Pulmonar							
Agua Extravascular Pulmonar Indexado	ELWI	3.0 - 7.0	ml/kg	•	•	•	•
Índice permeabilidad vascular pulmonar	PVPI	1.0 - 3.0	-/-	•	•	•	•

Tomada de la web www.pulsion.com

-Tabla I.3. Algoritmo terapéutico a seguir según los valores encontrados por PICCO®.



Tomada de la web www.pulsion.com

5-Evaluación de la permeabilidad vascular pulmonar:

Se basa en la diferenciación de los dos tipos de edema pulmonar por medio de la comparación del contenido protéico existente en el edema, (conseguido mediante broncoscopio o por métodos de aspiración) con el del plasma. Si la proporción protéica del edema en comparación con la del plasma es mayor de 0.75, el edema es causado por incremento de la permeabilidad. Si en cambio, es inferior a 0.65 es por causa hidrostática. Cuando la proporción está entre 0.65 y 0.75, no puede ser clasificado y se considera de origen mixto. La permeabilidad pulmonar puede ser medida también y con mayor exactitud, con técnicas de doble isótopo, pero este método ha sido limitado por las dificultades de su implantación y actualmente no se emplea en la práctica clínica diaria.

I.C.10.- RESOLUCIÓN DEL EDEMA PULMONAR

I.C.10.1.- MECANISMOS DE REABSORCIÓN DEL EDEMA PULMONAR:

1) Estructura del epitelio pulmonar distal: la reabsorción activa de flúidos puede suceder a nivel de la superficie de todos los segmentos del epitelio pulmonar de los espacios distales del pulmón. El epitelio de la vía aérea distal está compuesto por unidades bronquiolares y respiratorias terminales, con células epiteliales polarizadas que tienen la capacidad del transporte de sodio y cloro. La superficie de unión entre el epitelio alveolar y el endotelio vascular facilita un eficiente intercambio de gases, pero también conforma una barrera para el movimiento de líquido y proteínas desde el espacio intersticial y vascular, lo que facilita el mantenimiento relativamente húmedo del alveolo.

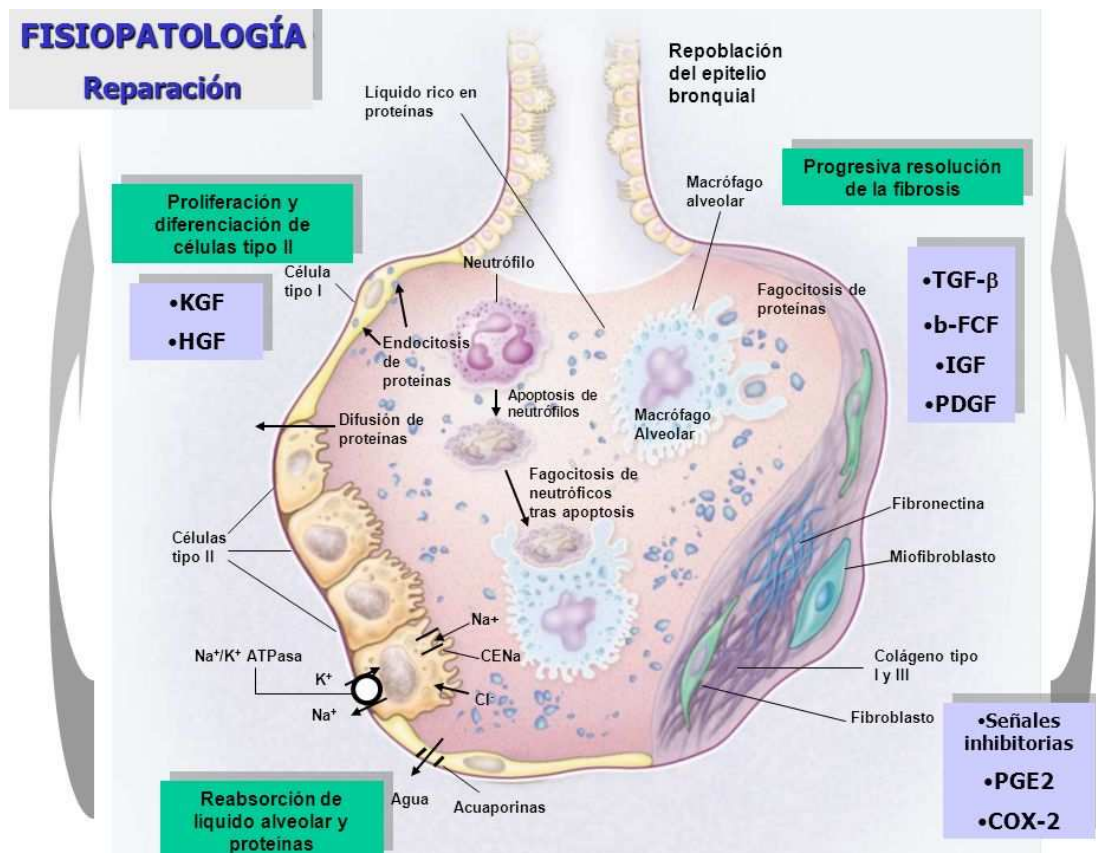


Figura 4. Epitelio alveolar y de vía aérea distal.

La célula alveolar más estudiada es la célula tipo II, que es la responsable de la secreción de surfactante pulmonar, así como del transporte de sodio; este transporte activo de sodio constituye una fuerza que sigue el agua para ser reabsorbida desde el espacio alveolar. El sodio pasa al interior de la célula a través de canales sensibles o no al amiloride y desde allí a través de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{ATPasa}$, al espacio intersticial. Estos canales están localizados en la superficie apical de la célula.

Las células alveolares tipo I tienen una elevada permeabilidad osmótica al agua, dada la localización de aquaporina-5 en su superficie apical y también se ha visto la existencia de bombas $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{ATPasa}$ en estas células.

2) Transporte activo a través del epitelio respiratorio en condiciones de normalidad:

Existe una regulación independiente y paralela a los transportadores de sodio, localizados apical y basolateral, que responden a una serie de estímulos incluyendo hormonas, catecolaminas, dopamina, glucocorticoides, hipoxia, hormonas tiroideas e insulina.

3) Otros sistemas de reabsorción:

3.1-Aquaporinas: la identificación de Aquaporinas en el pulmón ha sugerido que deberían contribuir a la regulación del balance hídrico del pulmón, en la formación o reabsorción del agua pulmonar fetal, en la génesis o resolución del edema pulmonar en el adulto y en la humidificación de la vía aérea.

3.2-Sistema linfático: existen otras vías de reabsorción del fluido intersticial entre las que destaca el drenaje linfático. Aunque en la actualidad se considera que no más de un 10 o 15% del agua intersticial es aclarada por el sistema linfático .

I.C.10.2.- MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL EDEMA PULMONAR:

Habida cuenta de que no se dispone aún de ningún tratamiento farmacológico que actúe restableciendo a la normalidad la permeabilidad de la membrana alveolo-capilar lesionada, éstas se dirigen a minimizar la cantidad de edema. Lo hacen a través de dos mecanismos generales, siguiendo la fisiopatología revisada⁽³⁴⁾. El primero consiste en la reducción en la formación de edema, evitando el paso de más líquido del espacio vascular alveolar. El segundo se vale de la activación de los procesos normales de aclaramiento del edema una vez ya producido.

1)Reducción de la formación del edema:

Se logra a través de la modulación de las variables hemodinámicas y osmóticas que intervienen en el movimiento de fluido transpulmonar. Respecto de las primeras, continúa existiendo controversia sobre la relativa importancia del flujo (gasto cardíaco) frente a las presiones del circuito pulmonar. La discusión no carece de importancia ya que hasta hace no mucho tiempo se preconizaba el aumento del gasto cardíaco (y por tanto del transporte de oxígeno a los tejidos periféricos) como terapia para evitar la disfunción orgánica; causa más frecuente de fallecimiento

en los pacientes con lesión pulmonar. El gasto cardíaco produciría un incremento en el agua pulmonar extravascular a través del aumento de la superficie vascular, bien mediante la distensión de los capilares ya funcionantes, bien por el reclutamiento de nuevos previamente colapsados. Sin embargo, en varios trabajos experimentales realizados en Granada^(35,36) se ha demostrado que, para que esto suceda (al menos en el rango de flujos de la clínica) debe existir un incremento paralelo en las presiones a lo largo del circuito pulmonar (presión arteria pulmonar, presión capilar pulmonar). En este sentido, coincide con las teorías explicativas del edema de pulmón que se produce en relación con las alturas (HAPE).

Además de con fármacos inotrópicos y vasoactivos, los parámetros hemodinámicos pueden modificarse con el uso de la fluidoterapia, ajustando el balance neto. Para ello se pueden emplear dos terapias separadas o conjuntamente: la restricción de fluidos y el uso de diuresis agresiva. Esta estrategia se revela de un gran interés por dos motivos. El primero por la gran prevalencia que se ha demostrado en los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) de elevaciones de la presión capilar pulmonar. El segundo, por la posible traducción clínica en términos de mejor evolución y menor mortalidad.

Con relación al papel de la presión oncótica, el grupo de la Escuela de Medicina de Atlanta ha llevado a cabo una serie de estudios concatenados. El primero⁽³⁷⁾, de tipo observacional, sugirió que la hipoproteinemia es no sólo un factor de riesgo de desarrollo de distrés en una población de enfermos críticos con sepsis intensa, sino que se

comporta como un marcador de gravedad. Esta observación se complementa con los resultados de otro estudio sobre la utilidad de este simple parámetro (proteínas totales) en el diagnóstico diferencial del edema de pulmón, en el que se compara favorablemente con el índice de permeabilidad medido con doble trazador isotópico⁽³⁸⁾. Más espinosa es la utilización de coloides para tratar de modificar la disminución de la presión oncótica que presentan estos pacientes. Desde un punto de vista teórico, se puede objetar que el coloide administrado pasa al otro lado de la membrana, al espacio intersticial y alveolar. Ello causaría el efecto contrario al que se pretende, con el desarrollo de mayor cantidad de edema. Para analizar si este fenómeno sucede realmente se realizó un ensayo clínico sobre pacientes hipoproteinémicos con lesión pulmonar aguda⁽³⁹⁾, comparando el uso combinado de diuréticos (furosemida en perfusión intravenosa) y albúmina frente a placebo. El pequeño tamaño muestral impidió obtener conclusiones sobre variables clínicas relevantes, pero fue significativa la proporción de pacientes que a los cuatro días dejaban de cumplir los criterios de oxigenación de lesión pulmonar aguda .

2)Aumento del aclaramiento:

- β_2 agonistas: la discusión sobre la estimulación del aclaramiento de fluido pulmonar por medio de la estimulación β -adrenérgica endógena ha sido demostrada desde el punto de vista experimental^(40,41). Los agonistas beta-adrenérgicos, que actúan potenciando la acción de la

bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ de las áreas basolaterales. El primer ensayo clínico sobre pacientes con LPA/SDRA siguiendo esta estrategia fue el estudio BALTI (*Beta Agonist Lung Injury Trial*)⁽⁴²⁾, en el que se incluyeron 40 pacientes aleatorizados para recibir salbutamol en perfusión intravenosa (15 $\mu\text{g/kg/h}$) frente a placebo. La variable principal fue la cantidad de EVLW al séptimo día de tratamiento, que fue significativamente menor en el grupo que recibió el salbutamol por vía intravenosa (9,2 frente a 13,2 ml/kg, $p = 0,038$). La contrapartida del uso del beta agonista fue la mayor incidencia de taquicardias supraventriculares, aunque sin repercusión clínica importante.

-Glucocorticoides y hormonas tiroideas: el aclaramiento del edema alveolar depende fundamentalmente del transporte activo de sodio. Este proceso puede ser estimulado por hormonas suprarrenales (cortisol y aldosterona) y tiroideas, a través de la regulación al alza de los canales de sodio situados en la zona apical de la membrana de las células epiteliales tipo II. No obstante, estas terapias no se han trasladado a la práctica clínica, al no demostrarse beneficio clínico en las fases iniciales del SDRA. Algunos autores argumentan que ello se debe a que para que puedan hacer efecto debe primero producirse la reparación de la membrana alveolo-capilar⁽⁴³⁾.

I.D. LESIÓN PULMONAR AGUDA (LPA) Y SÍNDROME DE DISTRESS RESPIRATORIO

I.D.11.- DEFINICIONES

El Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto (SDRA) es una insuficiencia respiratoria aguda y severa, que desde el punto de vista fisiopatológico se caracteriza por una alteración de la membrana alveolo-capilar.

En 1967, Ashbough⁽⁴⁴⁾ describió este síndrome consistente en taquipnea, hipoxemia resistente al aporte de oxígeno y descenso de la distensibilidad pulmonar en 12 pacientes que tras un inicio agudo del cuadro, requirieron finalmente ventilación mecánica. El empleo de presión positiva al final de la espiración (PEEP) era esencial en el mantenimiento de la oxigenación y la recuperación podía ser rápida y completa o evolucionar hacia una fibrosis intersticial con progresivo fallo respiratorio.

En 1994 una Conferencia de Consenso Americana-Europea (AECC) establece una definición de Lesión Pulmonar Aguda (ALI/LPA) y SDRA que con el tiempo se ha convertido en la que más popularidad y aceptación ha alcanzado⁽⁴⁵⁾ (Tabla I.4).

Tabla I.4. Definición de SDRA según la AECC.

CRITERIOS ALI
<ul style="list-style-type: none"> • De comienzo agudo • Oxigenación: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg • Radiografía de tórax: infiltrados bilaterales en radiografía PA. • PCP ≤ 18 mmHg sin evidencia de hipertensión en aurícula izquierda
CRITERIOS SDRA
<ul style="list-style-type: none"> • Igual que ALI excepto que $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ sea ≤ 200 mmHg

En primer lugar hay que reconocer uno o varios factores predisponentes para la aparición del síndrome, que pueden causar lesión pulmonar tanto de forma directa (aspiración, contusión) como indirecta (sepsis, pancreatitis, politransfusiones).

Una definición más amplia del síndrome debe incluir criterios clínicos, radiológicos, fisiológicos y anatomopatológicos.

Como criterios **clínicos** son obligatorios la presencia de insuficiencia respiratoria aguda, manifestada en clínica por disnea, taquipnea e incremento del trabajo respiratorio. Hay que descartar que no sea debida a una agudización de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o consecuencia de una insuficiencia cardíaca izquierda (edema agudo de pulmón).

Desde el punto de vista **radiológico**, el SDRA se manifiesta por un infiltrado alveolo-intersticial bilateral en la radiografía de tórax (figura I.5.). En las fases más precoces de la enfermedad puede no estar presente y su intensidad depende de factores como las características técnicas de la realización de la

placa o de los patrones de ventilación mecánica empleados, y entre ellos fundamentalmente del uso de la PEEP.

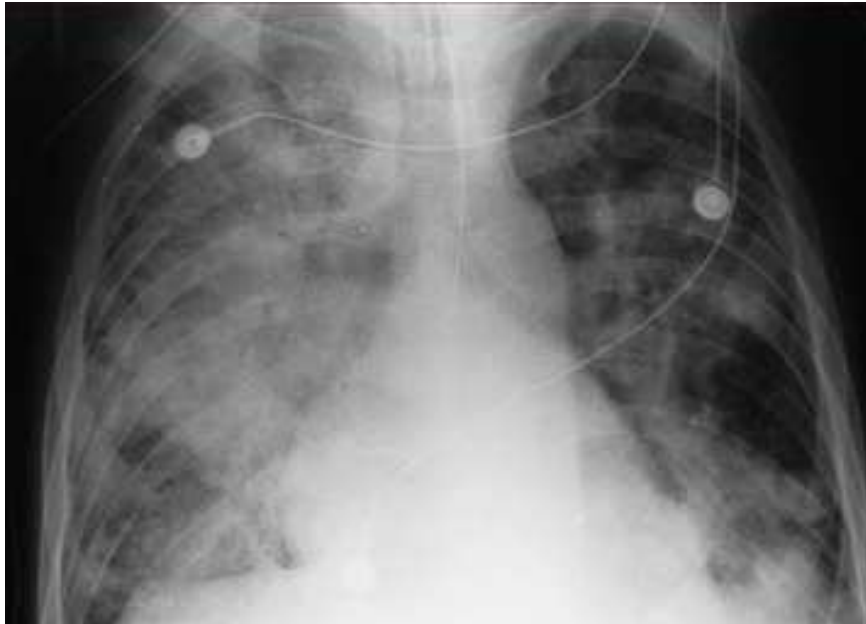


Figura 1.5. Radiografía de tórax de un paciente con SDRA.

En los criterios **fisiológicos** surgen más controversias tanto por la necesidad o no de incluir determinados parámetros (presión capilar pulmonar), como por el grado de alteración de los mismos. Para la cuantificación del grado de hipoxemia hay diversos parámetros, pero el más utilizado y que está presente como criterio diagnóstico en el AECC es la relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspiratoria de oxígeno suministrada (PaO_2/FiO_2). En el SDRA existe una lesión de la membrana alveolo-capilar que a través de una alteración del coeficiente de filtración da lugar al trasvase de agua y solutos desde el espacio intravascular al espacio intersticial y alveolar

Desde el punto de vista **anatomopatológico** se observan unos pulmones pesados, con atelectasias congestivas, presencia de membranas hialinas y en fases avanzadas, la presencia de fibrosis pulmonar.

A pesar de que los criterios presentados por la AECC han sido utilizados durante 18 años se han evidenciado una serie de limitaciones que figuran en la tabla I.5. no se define exactamente qué es agudo.

1. uso de la relación PaO₂/FiO₂ independiente del soporte ventilatorio aplicado.
2. poca precisión de los criterios radiográficos.
3. dificultad para distinguir del edema hidrostático.

Tabla I.5. AECC definición de SDRA y limitaciones.

The AECC Definition ³ —Limitations and Methods to Address These in the Berlin Definition			
	AECC Definition	AECC Limitations	Addressed in Berlin Definition
Timing	Acute onset	No definition of acute ⁴	Acute time frame specified
ALI category	All patients with PaO ₂ /FiO ₂ <300 mm Hg	Misinterpreted as PaO ₂ /FiO ₂ = 201-300, leading to confusing ALI/ARDS term	3 Mutually exclusive subgroups of ARDS by severity ALI term removed
Oxygenation	PaO ₂ /FiO ₂ ≤300 mm Hg (regardless of PEEP)	Inconsistency of PaO ₂ /FiO ₂ ratio due to the effect of PEEP and/or FiO ₂ ⁵⁻⁷	Minimal PEEP level added across subgroups FiO ₂ effect less relevant in severe ARDS group
Chest radiograph	Bilateral infiltrates observed on frontal chest radiograph	Poor interobserver reliability of chest radiograph interpretation ^{8,9}	Chest radiograph criteria clarified Example radiographs created ^a
PAWP	PAWP ≤18 mm Hg when measured or no clinical evidence of left atrial hypertension	High PAWP and ARDS may coexist ^{10,11} Poor interobserver reliability of PAWP and clinical assessments of left atrial hypertension ¹²	PAWP requirement removed Hydrostatic edema not the primary cause of respiratory failure Clinical vignettes created ^a to help exclude hydrostatic edema
Risk factor	None	Not formally included in definition ⁴	Included When none identified, need to objectively rule out hydrostatic edema

-Tomada de Bernar GR et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med. 1994.

Por estos motivos la Sociedad Europea de Medicina Intensiva coordinó a lo largo de 2011 un panel de expertos internacionales con el objetivo de actualizar y validar una nueva definición del SDRA.

Entre el 30 de Septiembre y el 2 de Octubre de 2011 se presentó el borrador de la definición que propuso 3 categorías del SDRA mutuamente excluyentes: leve ($200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$), moderado ($100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$) y severo ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$). También se presentaron para estudio cuatro variables auxiliares: severidad radiológica, compliance del sistema respiratorio ($\leq 40 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$), presión positiva al final de la espiración ($\geq 10 \text{ cmH}_2\text{O}$) y el Volumen minuto espirado corregido ($\geq 10 \text{ L/min}$).

El borrador de la definición de Berlín fue evaluado desde Octubre de 2011 hasta Enero de 2012 con la información proveniente de 4 estudios clínicos multicéntricos con un total de 4188 pacientes y tres estudios unicéntricos con 269 pacientes que contenían información fisiológica. En la tabla I.6. se presentan la definición de Berlín definitiva.

Tabla I.6. Definición SDRA de Berlín.

The Berlin Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome	
Acute Respiratory Distress Syndrome	
Timing	Within 1 week of a known clinical insult or new or worsening respiratory symptoms
Chest imaging ^a	Bilateral opacities—not fully explained by effusions, lobar/lung collapse, or nodules
Origin of edema	Respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload Need objective assessment (eg, echocardiography) to exclude hydrostatic edema if no risk factor present
Oxygenation ^b	
Mild	200 mm Hg < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mm Hg with PEEP or CPAP ≥5 cm H ₂ O ^c
Moderate	100 mm Hg < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 mm Hg with PEEP ≥5 cm H ₂ O
Severe	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 mm Hg with PEEP ≥5 cm H ₂ O

-Tomada de ARDS Definition Task Force et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012.

Aplicando estos criterios sobre la población estudiada, los pacientes fueron clasificados como SDRA leve 22% (IC95%, 21-24%), moderado 50% (IC95%, 48-51%) y grave 28% (IC95%, 27-30%). Estas categorías se asociaron a un incremento progresivo de la mortalidad del 27% (IC95%, 24-30%) en formas leves, del 32% (IC95%, 29-34%) en formas moderadas y del 45% (IC95%, 42-48%) en formas graves ($p < 0,001$). Así mismo se asociaron de forma significativa entre los supervivientes a un mayor número de días de ventilación mecánica.

Comparando la Definición de Berlín⁽⁴⁶⁾ con la propuesta por la AECC, demostró un mayor valor predictivo para mortalidad con un área bajo la curva ROC de 0,577 (IC95%, 0.561-0.593) frente al 0.536 (IC95%, 0.520-0.553; $p < 0.001$).

Las cuatro variables auxiliares no contribuyeron a identificar un grupo de pacientes con mayor mortalidad y fueron excluidos de la definición lo que simplificó la versión definitiva. A pesar de lo cual estas variables pueden ser

importantes desde el punto de vista clínico en el manejo de los pacientes con SDRA. De hecho, en un análisis post hoc la combinación de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ con compliance respiratoria $\leq 20 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$ o con volumen minuto espirado corregido de al menos 13 L/min permitió identificar el subgrupo de pacientes de mayor riesgo (15% de la población estudiada) con una mortalidad del 52% (IC95%,45-56%).

La definición propuesta y evaluada en Berlín por el comité de expertos solventa alguna de las limitaciones de los antiguos criterios de evaluación descritos en 1994 a la vez que aumenta algo la capacidad predictiva de mortalidad. Aunque significativa, la magnitud de la diferencia del área bajo la curva ROC es limitada y podría ser poco importante desde el punto de vista clínico.

Las principales aportaciones de la Definición de Berlín son:

- Se elimina el concepto de lesión pulmonar aguda y se sustituye por SDRA leve.
- Debido a que el PEEP puede afectar a la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ un mínimo nivel de PEEP ($5 \text{ cmH}_2\text{O}$), que puede aplicarse de forma no invasiva en casos leves, se incluye en la definición de SDRA.
- Se especifica que la aparición del distress desde la lesión debe ser dentro de los primeros 7 días.
- Se mantiene como criterio diagnóstico las opacidades bilaterales en radiografía de tórax pero estas también pueden ser demostradas por TAC torácica.
- Debido a la disminución de la monitorización con catéteres de arteria pulmonar y que tanto el fallo cardíaco como la sobrecarga de volumen

pueden coexistir con el SDRA, el criterio de POAP (presión de oclusión en la arteria pulmonar) se retira de la definición. Si no existen claros factores de riesgo de SDRA se debe realizar alguna evaluación objetiva (ej. Ecocardiografía) para descartar la posibilidad de edema hidrostático.

I.D.12.- PATOGÉNESIS DEL SDRA

Algunos mecanismos patogénicos derivan de un efecto directo sobre las células pulmonares y otros son el resultado indirecto de una respuesta inflamatoria sistémica. El daño de la membrana alveolo-capilar está producido por una reacción inflamatoria del propio sistema inmune que transforma su función defensiva y autodestructiva. En la secuencia de sucesos que conducen al daño tisular se han incluido mediadores humorales y celulares.

-Entre los **mediadores humorales**, podemos nombrar algunas sustancias lipídicas. Las endotoxinas, a través de la activación de la enzima fosfolipasa A₂ de las membranas celulares, dan lugar a diversos compuestos con propiedades vasoactivas, broncoactivas y quimiotácticas. Destacan el ácido araquidónico (AA) y el factor activador plaquetario (o lyso-PAF). El primero a su vez es el origen de leucotrienos (con poder de bronco y vasoconstricción, de aumento de la permeabilidad vascular y de agregación plaquetaria); el tromboxano A₂ (bronco y vasoconstrictor, agregante plaquetario); y de la prostaciclina (PGI₂), de efectos opuestos al tromboxano A₂. Por otro lado, el lyso-PAF sintetizado por diferentes estirpes celulares es capaz de activar plaquetas, neutrófilos, incrementar la permeabilidad capilar, producir bronco y vasoconstricción y, en definitiva, dar lugar a edema e hipertensión pulmonar. También destacan las citoquinas, sobre todo la interleukina-1 (mediador de la coagulación, inflamación y fibrosis) y el factor de necrosis tumoral (TNF- α , mediador esencial en el shock séptico y sus consecuencias sistémicas, como es la lesión pulmonar). Ambas citoquinas poseen capacidad lesiva directa sobre las células endoteliales pulmonares y producen activación celular.

-En cuanto a los **mediadores celulares**, los neutrófilos (PMN) desempeñan un papel crucial en la génesis de las anomalías observadas en el SDRA⁽⁴⁷⁾ . Los PMN activados y agregados son capaces de producir radicales tóxicos de oxígeno, que dañan las membranas celulares e inducen edema pulmonar. Además, los PMN contribuyen a la síntesis de mediadores lipídicos, enzimas lisosómicas y proteasas que magnifican la lesión tisular. El acúmulo de neutrófilos en el lecho vascular pulmonar se produce como consecuencia de la liberación de potentes agentes quimiotácticos por parte de macrófagos tisulares en respuesta a la endotoxina, entre los que destaca la interleukina-8. Una vez atrapados, son activados por numerosos mediadores inflamatorios, como son las citoquinas (TNF- α , interleukina-1, interleukina-6), el complemento, lyso-PAF, las prostaglandinas y tromboxanos y las kininas. Esta activación conduce a una adhesión a las células endoteliales y subsiguiente migración hacia los espacios alveolares, donde liberarán sus sustancias citotóxicas. Pero los PMN no son las únicas células implicadas. También lo son las plaquetas, que son agregadas y liberan sustancias que favorecen la vaso y broncoconstricción y la activación del complemento. Por último los macrófagos son estimulados por las endotoxinas y dan lugar también a radicales tóxicos de oxígeno y a la liberación de proteasas y citoquinas.

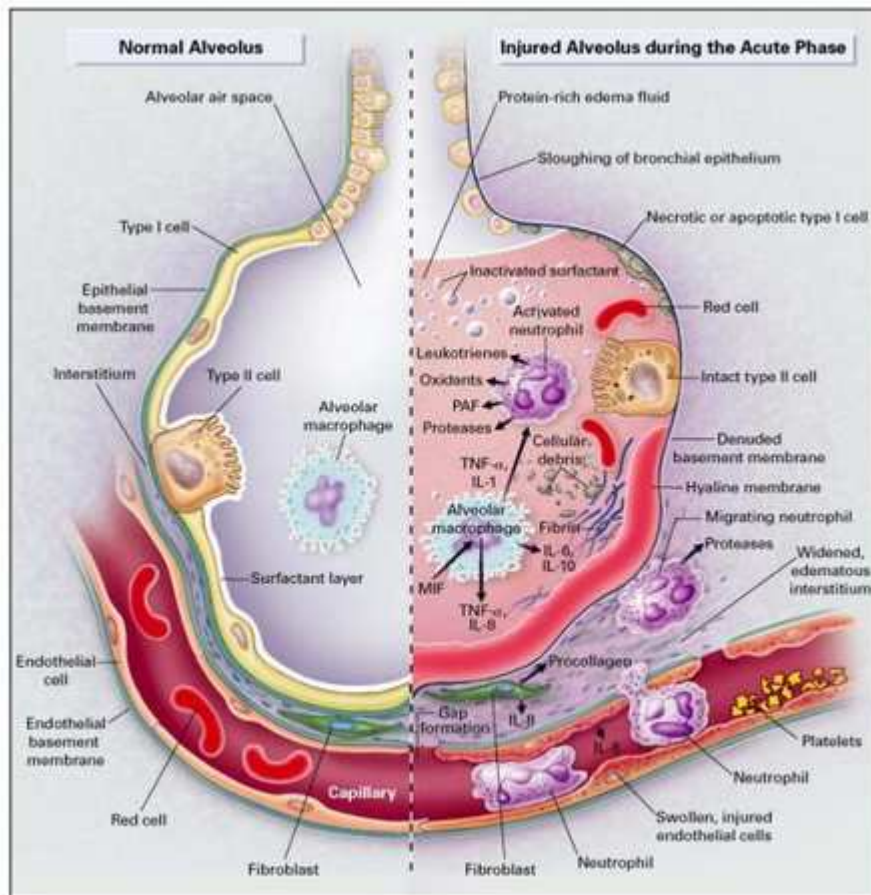


Figura 1.6. Patogénesis de la lesión pulmonar aguda. A la izquierda un alveolo sano. A la derecha, un alveolo en la fase aguda de SDRA. Tomado de la web www.monografias.com .

I.D.13.- ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL SDRA

Atendiendo a los hallazgos anatomopatológicos, se distinguen tres fases evolutivas en el SDRA, las cuales se superponen⁽⁴⁸⁾:

- **Fase aguda o exudativa:**

Esta primera fase ocurre durante los siete primeros días de la enfermedad aproximadamente. Se caracteriza por un edema alveolar e intersticial rico en proteínas, leucocitos, macrófagos, hematíes, fibrina y otros elementos celulares. El epitelio alveolar queda rápidamente afectado, sobre todo los neumocitos tipo I, que sufren amplias áreas de necrosis. Es muy típica la formación de membranas hialinas (figura I.7.), condensación de proteínas que atraviesan el espacio alveolar procedentes del plasma, y que pueden verse impregnadas de otras sustancias como inmunoglobulinas, fibrinógeno o surfactante. El término que mejor define esta situación es el de daño alveolar difuso. El compartimento endotelial sufre pocos cambios con respecto a las alteraciones epiteliales, con reducción del volumen capilar debido a la compresión vascular por el edema y fenómenos de microtrombosis. Esta diferencia respecto al grado de afectación de una estructura y otra se debe principalmente a la enorme capacidad reparadora que poseen las células endoteliales. En ocasiones se aprecia hinchazón de las células endoteliales y ensanchamiento de los espacios intercelulares. En los casos de SDRA secundario a sepsis y traumatismos, se ha descrito aglomeración de neutrófilos en el interior de los capilares.

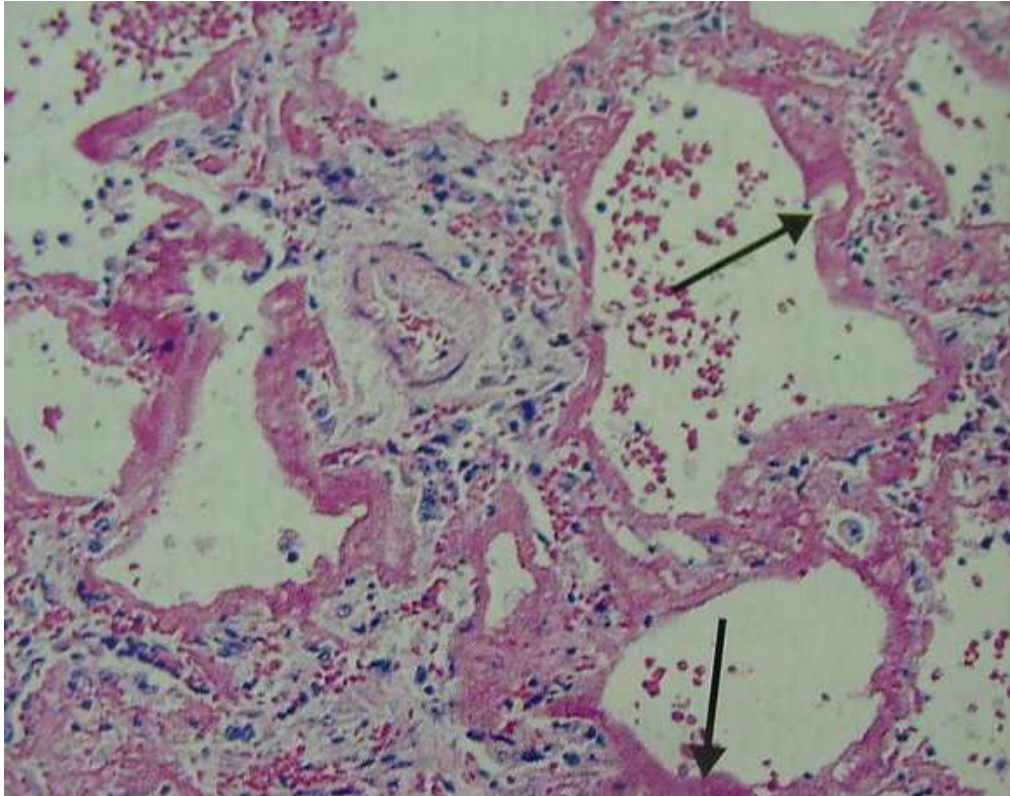


Figura 1.7. Fase exudativa del SDRA. Las flechas señalan la membrana hialina. Tomada de O. Peñuelas et al. Validez de los criterios diagnósticos del SDRA. *Med Intensiva* 2006.

- **Fase proliferativa:**

Comienza a los pocos días de la lesión y se hace evidente sobre el día 7. Se caracteriza fundamentalmente por la hiperplasia de las células epiteliales tipo II, que proliferan y cubren el exudado y las paredes alveolares dañadas. Se produce proliferación de los fibroblastos y miofibroblastos, que comienzan a transformar progresivamente el exudado en tejido fibroso, de tal forma que se produce una ocupación de los espacios alveolares y bronquiolares por parte de este tejido fibrótico. En las arterias pulmonares de pequeño y mediano calibre se producen trombosis vasculares que, junto con la proliferación fibrocelular de la capa íntima, son las responsables de la hipertensión pulmonar característica del síndrome (Figura 1.8.).

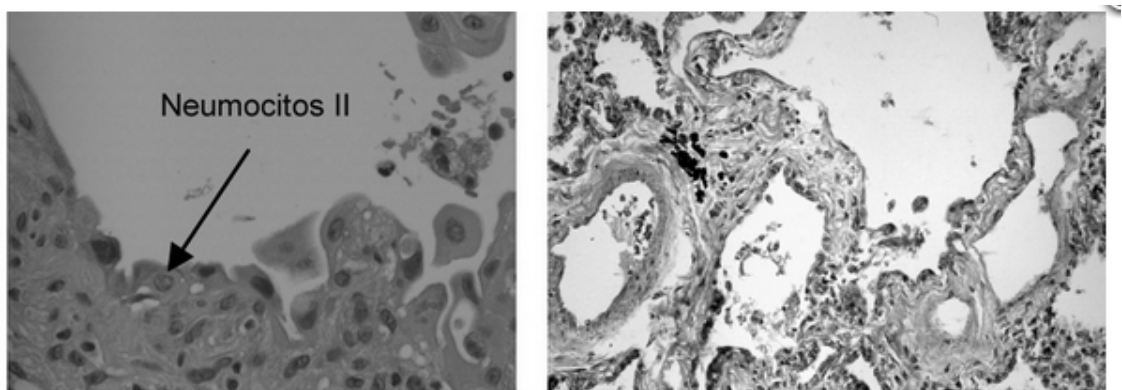


Figura 1.8. Fase proliferativa del SDRA. A la izquierda se observa la proliferación de neumocitos tipo II. A la derecha se muestra el intersticio ensanchado con proliferación de fibroblastos. Tomada de O. Peñuelas et al. Validez de los criterios diagnósticos del SDRA. *Med Intensiva* 2006.

- **Fase fibrótica crónica:**

Se observa en aquellos enfermos que sobreviven a la tercera o cuarta semana del inicio del SDRA, y en los cuales el proceso de reparación no se ha detenido, desembocando en una progresiva fibrosis alveolar y alteración de la función pulmonar. Características de esta fase son la remodelación completa de las porciones distales del parénquima, dilatación de los espacios aéreos que dan lugar a quistes y cambios vasculares hipertensivos (Figura I.9.).

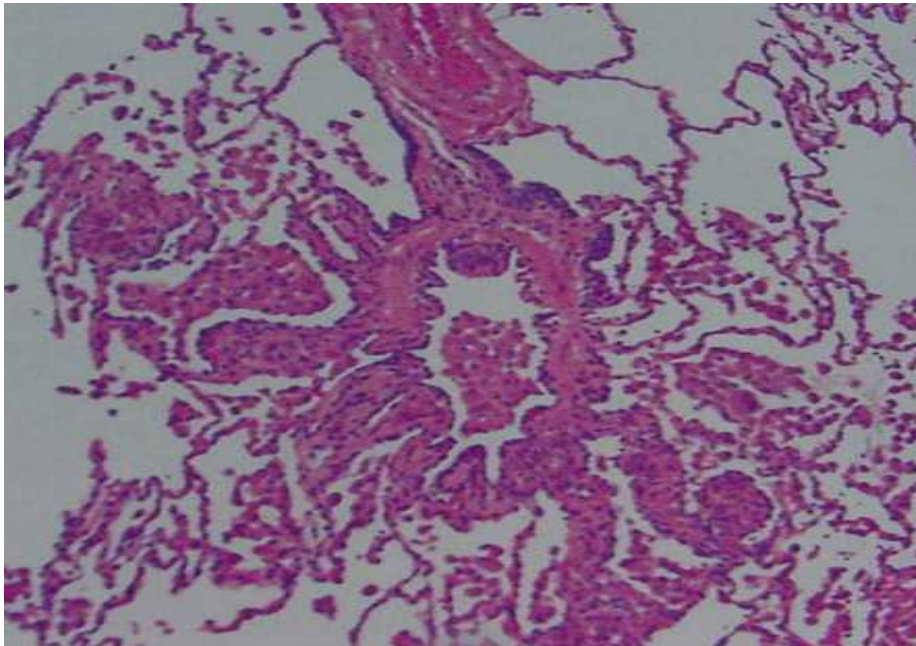


Figura I.9. Fase fibrótica del SDRA. Fibrosis pulmonar con remodelación y dilatación de espacios aéreos. Tomada de O. Peñuelas et al. Validez de los criterios diagnósticos del SDRA. *Med Intensiva* 2006.

I.D.14.- ALTERACIONES DEL INTERCAMBIO GASEOSO Y MECÁNICA RESPIRATORIA EN EL SDRA

1- Alteraciones del intercambio gaseoso en el SDRA:

Las alteraciones del intercambio gaseoso que se producen en el SDRA consisten en una hipoxemia severa y en hipo o hipercapnia, según el estadio de la enfermedad.

El reconocimiento de la hipoxemia se establece por la existencia de una baja presión parcial de oxígeno (**PaO₂**) en una determinación gasométrica. No obstante, en el SDRA, el valor aislado de la PaO₂ no es un buen índice de gravedad de la disfunción pulmonar, por estar bajo la influencia de múltiples factores de confusión.

Actualmente el índice que más se utiliza en clínica es la **relación PaO₂/FiO₂**; su ventaja radica en su sencillez de cálculo, pero a su vez, no tiene en consideración los cambios que introduce la PaCO₂, aunque esto parece tener poca trascendencia a FiO₂ elevadas.

2-Mecanismos de hipoxemia en el SDRA:

Respecto a los mecanismos de hipoxemia en el SDRA se ha demostrado que el efecto **shunt** (perfusión de zonas alveolares no ventiladas) es el predominante, aunque no exclusivo, junto con las **alteraciones de la ventilación-perfusión**. El efecto shunt se corresponde con un extremo de esa relación, en el que existe perfusión pulmonar pero la ventilación está ausente, coexistiendo con zonas bien ventiladas y bien perfundidas y con otras zonas

amplias de espacio muerto, que hace que el pulmón del SDRA sea definido fisiopatológicamente como heterogéneo. El shunt se debe fundamentalmente a la ocupación de los espacios alveolares por edema y exudado, mientras que el espacio muerto se debe en parte a fenómenos de oclusión vascular y microtrombosis⁽⁴⁹⁾. La presencia de shunt tiene dos consecuencias:

*La PaO_2 está influida de forma marcada por las alteraciones de la presión parcial de oxígeno de la sangre venosa mixta (PvO_2). El descenso de la saturación arterial de oxígeno ($SatO_2$), de la concentración de hemoglobina, o el aumento del consumo de O_2 (VO_2), son las causas principales que pueden producir una alteración del balance entre demanda y aporte de oxígeno tisular siendo por lo tanto responsables del descenso de la PvO_2 . Debido a que la mayoría de estos factores pueden estar presentes en el SDRA, es importante interpretar correctamente un descenso de la PaO_2 no tan sólo como un empeoramiento del edema pulmonar sino también como consecuencia de la alteración de alguno de los factores descritos, como por ejemplo un descenso del gasto cardíaco.

*La segunda consecuencia es la resistencia de la hipoxemia a mejorar con el aumento de la FiO_2 . En los niveles de shunt que existen en el SDRA, la PaO_2 prácticamente no aumenta incluso respirando oxígeno al 100%. Sin embargo, estos pequeños aumentos de la PaO_2 son de gran beneficio para el enfermo si tenemos en cuenta la curva de disociación de la hemoglobina obteniendo un aumento en el contenido arterial de oxígeno de importancia vital para el aporte de oxígeno a los tejidos. Mientras que una elevada FiO_2 puede mejorar el aporte de oxígeno, ésta puede tener un efecto tóxico sobre el pulmón, y a

pesar de que no se conoce la exacta concentración y duración con la que se produce la lesión pulmonar, deberán limitarse al máximo posible FiO_2 elevadas (superiores a 0.6) utilizándolas durante el menor tiempo posible. Para ello, se deberá disminuir el shunt. Esto se consigue con la ventilación mecánica empleando PEEP, que logra reclutar alveolos colapsados.

En lo que respecta a los cambios que se producen en la presión parcial de carbónico ($PaCO_2$), directamente relacionada con la ventilación alveolar, difieren según la fase de la enfermedad en la que nos encontremos y las medidas terapéuticas empleadas. En una primera fase, encontraremos hipocapnia debido a que la hipoxemia estimula a los quimiorreceptores periféricos y aumenta la ventilación minuto. Además, debido a la linealidad de la curva de disociación de la hemoglobina para el CO_2 , los alveolos hiperventilados eliminan suficiente carbónico para compensar las unidades cortocircuitadas. Posteriormente el incremento del cortocircuito, la aplicación de PEEP, y las propias alteraciones anatomopatológicas de la lesión pulmonar, condicionan un incremento del espacio muerto, con la consiguiente hipercapnia.

3-Mecánica respiratoria en el SDRA:

El patrón respiratorio típico del SDRA se caracteriza por una respiración rápida y superficial, con un marcado aumento del trabajo respiratorio. Esto se debe a la modificación que la lesión pulmonar induce sobre las propiedades mecánicas de la unidad toracopulmonar. Éstas hacen referencia a los volúmenes pulmonares y a su relación con los cambios de presión. Las principales características son:

***Reducción de los volúmenes pulmonares:** capacidad vital (CV), volumen corriente (VC), capacidad residual funcional (CRF) y fracción del espacio muerto / volumen corriente (VD/ VT). Destaca la notable reducción de la CRF debido a microatelectasias, edema intersticial y alveolar y detritus celulares.

***Disminución de la compliance toracopulmonar:** o distensibilidad del tejido pulmonar y la caja torácica. Está influido por la disminución de la CRF y por la evolución de la enfermedad hacia fases en los que predomina la fibrosis. Se calcula dividiendo el volumen corriente entre una diferencia de presiones (presión meseta menos presión al final de la espiración). Hay que tener en cuenta el tiempo de pausa inspiratoria que determina el tipo de compliance, dinámica, cuasiestática y estática y la presencia de auto-PEEP (PEEP dinámica u oculta⁽⁵⁰⁾). Otra manera de medir la compliance pulmonar es a través de las curvas de presión-volumen⁽⁵¹⁾. Éstas pueden realizarse a través del propio respirador. La compliance se calcula como la pendiente de la curva presión-volumen obtenida a diferentes volúmenes pulmonares preferentemente durante la

insuflación (Figuras I.10.A y B). Los pacientes con SDRA presentan una histéresis (o diferencia entre inspiración y espiración) aumentada y un punto de inflexión de la curva durante la insuflación a bajo volumen pulmonar. Este punto de inflexión representa el punto crítico de apertura a partir del cual la PEEP obtendría sus máximos beneficios sobre el intercambio gaseoso. Estas alteraciones iniciales se pueden explicar principalmente por una elevada tendencia al colapso alveolar o el cierre de la vía aérea durante la espiración de los espacios colapsados. Esto produce una desviación a la derecha de la curva de insuflación presión-volumen.

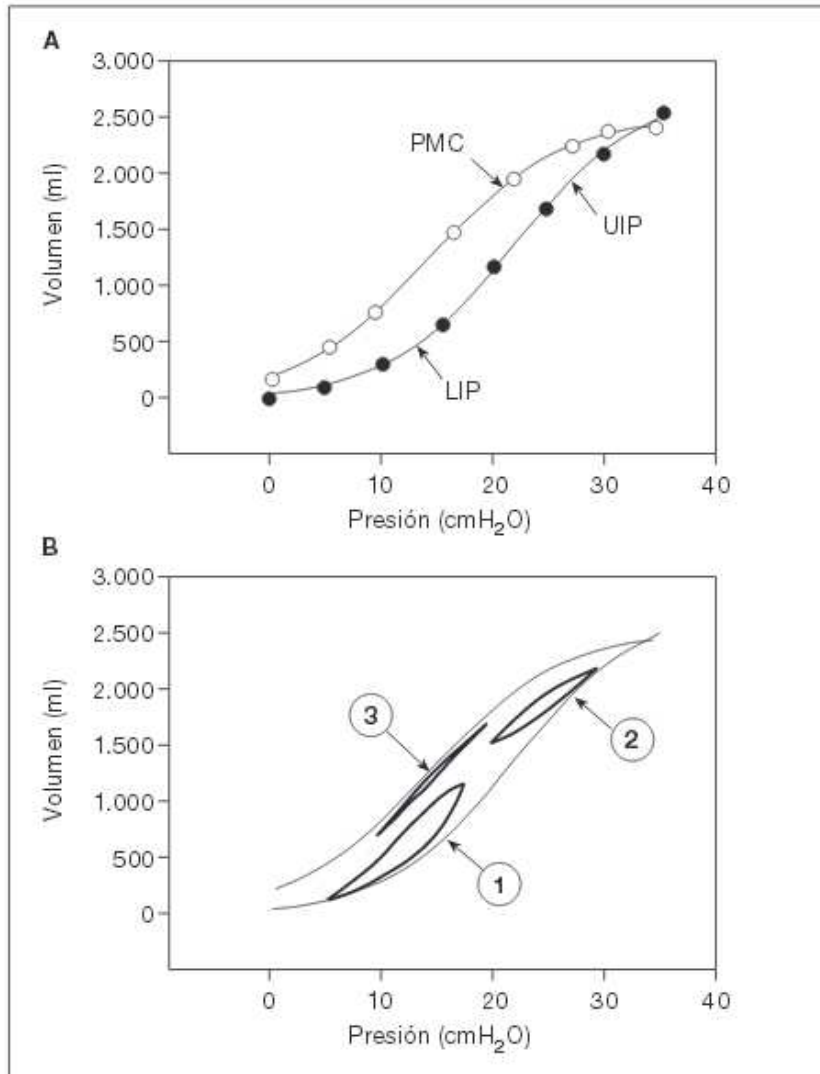


Figura 1.10. A: morfología característica de las ramas inspiratoria (puntos negros) y espiratoria (puntos blancos) de una curva de presión-volumen en un paciente con SDRA, en la que se han señalado los puntos de inflexión (LIP: punto bajo inspiratorio; PMC: punto de máxima curvatura espiratoria; UIP: punto alto inspiratorio). **B:** sobre la misma curva se han inscrito tres ciclos tidales. Empezando por una PEEP baja consiguiendo algo de reclutamiento (1). Al subir la PEEP, el ciclo se desplaza hacia volúmenes y presiones más elevados (2). En un pulmón completamente reclutado, el ciclo tidal se sitúa más próximo a la rama espiratoria de la curva y la histéresis es menor (3). Tomado de Guillermo M. Albaiceta. Curvas presión-volumen en la lesión pulmonar aguda. *Med Intensiva* 2009.

***Incremento de las resistencias de las vías aéreas:** su mecanismo no está totalmente claro, pero pueden influir factores como cierto grado de hiperreactividad bronquial, obliteración de las vías aéreas por el daño alveolar difuso y la liberación de mediadores endógenos.

I.D.15.- TRATAMIENTO DEL SDRA

I.D.15.1.-TRATAMIENTO GENERAL DE SOPORTE

Este tratamiento de soporte está dirigido a la identificación de la disfunción pulmonar y al mantenimiento de las funciones orgánicas. Consta de los siguientes ítems:

- **Manejo de los factores predisponentes de ALI/SDRA:** es una parte importante del tratamiento inicial del SDRA, ya que en ocasiones la causa subyacente del síndrome puede ser tratada directamente; como sería el caso de neumonías u otro tipo de infecciones no pulmonares, sepsis abdominal...etc, para las cuales habría que realizar un tratamiento específico (cirugía, antibioterapia...etc). En otras ocasiones (neumonitis, politransfusiones) no existe un tratamiento específico y las medidas deben dirigirse a realizar tratamiento de soporte.
- **Ventilación mecánica:** El principal tratamiento de soporte del SDRA es la ventilación mecánica, debido a la hipoxemia severa y a veces hipercapnia que sufren estos pacientes. Se ha observado que la ventilación mecánica con altas presiones en vías aéreas da lugar a una lesión pulmonar similar al SDRA (concepto de barotrauma). Así, los pacientes con SDRA sometidos a ventilación mecánica convencional con volúmenes tidal de 10-15 ml/kg, perpetúan el daño pulmonar al producir sobredistensión^(52,53) de aquellas regiones pulmonares más aireadas o sanas (concepto de volutrauma). En la Tabla I.7. se

enumeran los principales estudios comparando volúmenes tidal bajos y altos⁽⁵⁴⁾, y sus resultados en cuanto a mortalidad y significación.

-Tabla I.7. Estudios que comparan distintos volúmenes tidal en pacientes con SDRA.

*Randomized Controlled Trials Evaluating Strategies of Mechanical Ventilation for the Treatment of ARDS**

Study	Patients, No.	Intervention	Mortality Rates†	p Value
Amato et al ¹⁰	53	≤ 6 mL/kg ABW; VT; < 20 cm H ₂ O Pdriving	38% vs 71%‡	0.001
Stewart et al ¹¹	120	≤ 8mL/kg IBW; VT; ≤ 30 cm H ₂ O Pplat	50% vs 47%	0.72
Brochard et al ¹²	116	6–10 mL/kg IBW; VT; 25–30 cm H ₂ O Pplat	47% vs 38%§	0.38
Brower et al ¹³	52	≤ 8 mL/kg PBW; VT; ≤ 30 cm H ₂ O Pplat	50% vs 46%	0.61
ARMA ¹⁴	861	≤ 6mL/kg PBW; VT; ≤ 30 cm H ₂ O Pplat	31% vs 40%	0.007
Derclak et al ³²	148	HFOV	37% vs 52%	0.10
Bollen et al ³³	61	HFOV	43% vs 33%	0.59
ALVEOLI ³⁵	549	High-PEEP protocol	28% vs 25%	0.48
Villar et al ³⁶	103	5–8 mL/kg PBW; VT; PEEP of Pflex + 2 cm H ₂ O	34% vs 56%	0.04
Gattinoni et al ⁴⁹	304	Prone position 6 h/d for 10 d	63% vs 59%¶	0.65
Guerin et al ⁵⁰	791	Prone position 8 h/d	32% vs 32%‡	0.77
Mancebo et al ⁵¹	136	Prone position 20 h/d	50% vs 62%	0.22

*ABW = actual body weight; VT = tidal volume; Pdriving = driving pressure; IBW = ideal body weight; Pplat = plateau pressure; PBW = predicted body weight; HFOV = high-frequency oscillatory ventilation.

†Values are given as the in-hospital mortality rates of intervention vs control group, unless otherwise noted.

‡28-day mortality rate.

§60-day mortality rate.

||30-day mortality rate.

¶180-day mortality rate.

Tomada de Timothy D. Gerard et al. Mechanical ventilation in ARDS. A state of the art review. *Chest* 2007.

- **Manejo de la oxigenación arterial (PEEP vs FiO₂):** la mayoría de los pacientes con SDRA van a requerir una combinación de alta FiO₂ y PEEP. Ambas terapias pueden tener efectos adversos; aunque la relación FiO₂ y su toxicidad no está del todo claro en el SDRA, se viene considerando segura una FiO₂ ≤ 0.6.

En cuanto a la PEEP se sabe que su uso es una estrategia altamente beneficiosa en pacientes con SDRA, ya que reduce el shunt intrapulmonar y mejora la oxigenación, permitiendo disminuir la FiO_2 y el riesgo de toxicidad. Sin embargo, también se han descrito efectos adversos con su empleo, como el descenso del gasto cardíaco, incremento del espacio muerto e incremento del volumen pulmonar que puede dar lugar a lesión pulmonar y barotrauma. En diferentes estudios y revisiones bibliográficas se han comparado diferentes terapias con PEEP bajas vs PEEP altas (>10 mmHg), no encontrándose hasta ahora diferencias en cuanto a mortalidad ni días de estancia en UCI, según una reciente revisión de la Cochrane⁽⁵⁵⁾, aunque sí mejoría en la oxigenación en pacientes a los que se les sometió a PEEP elevadas, sin mayor incidencia de barotrauma.

- **Manejo fluidoterápico en pacientes con SDRA:** Hasta hace poco la estrategia óptima para el manejo de fluidos en pacientes con SDRA no estaba clara. Se ha visto que un aumento del EVLW⁽⁵⁶⁾ se asocia con un peor pronóstico en pacientes con SDRA y que una reducción de la presión capilar pulmonar⁽⁵⁷⁾ condiciona un aumento de la supervivencia en estos pacientes. Sin embargo, el equilibrio de los riesgos de un mayor edema vs los de la hipoperfusión de órganos vitales al disminuir la presión intravascular, hace difícil tomar una decisión en este sentido⁽⁵⁸⁾. En 2006, the National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) Acute Respiratory Distress Syndrome Network, publicaron los resultados de un gran ensayo clínico aleatorizado⁽⁵⁹⁾ en el que

comparaban dos estrategias de fluidoterapia en pacientes con SDRA /LPA, una estrategia liberal y otra conservadora. Entre los resultados obtenidos destaca, que el grupo que se sometió a la estrategia de fluidoterapia conservadora precisaron (de manera estadísticamente significativa) menos días de ventilación mecánica que el resto y menos días de estancia e UCI; también hubo una reducción de 2.9% en la tasa de mortalidad a los 60 días en el brazo de gestión de fluidos conservadores en comparación con el brazo de gestión de fluidos liberal, aunque la comparación no fue estadísticamente significativa (25,5% vs 28,4%, respectivamente, $p = 0,30$; 95% intervalo de confianza para la diferencia, -2,6 a 8,4%). El estudio no encontró diferencias entre las dos estrategias de fluidos en la incidencia o prevalencia de una descarga o en la necesidad de terapia de reemplazo renal, aunque hubo una fuerte tendencia en este último hacia un beneficio en el brazo de gestión de fluidos conservador (10% requirió diálisis; brazo liberal gestión de fluidos, 14%, $p = 0,06$). Los resultados más relevantes se muestran en la tabla I.8.

-Tabla I.8. Resultados del estudio de NHLBI sobre SDRA comparando las dos estrategias fluidoterápicas.

Outcome	Conservative Strategy	Liberal Strategy	P Value
Death at 60 days (%)	25.5	28.4	0.30
Ventilator-free days from day 1 to day 28†	14.6±0.5	12.1±0.5	<0.001
ICU-free days†			
Days 1 to 7	0.9±0.1	0.6±0.1	<0.001
Days 1 to 28	13.4±0.4	11.2±0.4	<0.001
Organ-failure-free days†‡			
Days 1 to 7			
Cardiovascular failure	3.9±0.1	4.2±0.1	0.04
CNS failure	3.4±0.2	2.9±0.2	0.02
Renal failure	5.5±0.1	5.6±0.1	0.45
Hepatic failure	5.7±0.1	5.5±0.1	0.12
Coagulation abnormalities	5.6±0.1	5.4±0.1	0.23
Days 1 to 28			
Cardiovascular failure	19.0±0.5	19.1±0.4	0.85
CNS failure	18.8±0.5	17.2±0.5	0.03
Renal failure	21.5±0.5	21.2±0.5	0.59
Hepatic failure	22.0±0.4	21.2±0.5	0.18
Coagulation abnormalities	22.0±0.4	21.5±0.4	0.37
Dialysis to day 60			
Patients (%)	10	14	0.06
Days	11.0±1.7	10.9±1.4	0.96

-Tomada de Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006.

La hipoproteïnemia es un factor de riesgo documentado para el desarrollo de LPA y de mal pronóstico en la enfermedad crítica en general. Martin et al⁽⁶⁰⁾ randomizaron a 37 pacientes con LPA y una concentración de proteína de suero de <5,0 mg / dl para recibir furosemida y albúmina cada 8 h durante 5 días o placebo doble. El grupo de intervención mejoró la oxigenación, el equilibrio de líquidos, y la hemodinámica; no hubo diferencias en la mortalidad, aunque el

estudio no fue diseñado para evaluar este resultado. En un estudio de seguimiento⁽⁶¹⁾ comparando la administración de furosemida con albúmina a la de furosemida sin albúmina, la combinación de los dos agentes resultó de nuevo ser superior, utilizando puntos finales similares. Así, en la configuración particular de la hipoproteinemia y LPA, la combinación de furosemida y albúmina puede ser útil en la mejora de la fisiología pulmonar.

- **Fármacos vasodilatadores:**

a) Prostaglandina E₁ o prostaciclina es una droga que ejerce un efecto antiagregante plaquetario, vasodilatador e inmunomodulador. Inicialmente se produjeron resultados esperanzadores⁽⁶²⁾ con mejoría de la oxigenación, pero en un estudio multicéntrico posterior⁽⁶³⁾, no se corroboraron las expectativas.

b) Óxido nítrico: es un potente vasodilatador endógeno derivado del endotelio. Cuando se usa vía inhalatoria como gas, actúa como vasodilatador pulmonar selectivo. La rápida unión del óxido nítrico a la hemoglobina plasmática, para la cual posee una gran afinidad, previene la vasodilatación sistémica. Al ser inhalado, el óxido nítrico se distribuye predominantemente en las unidades pulmonares bien ventiladas, capturando flujo sanguíneo desde las zonas peor ventiladas, mejorando así la distribución de la ventilación respecto a la perfusión y disminuyendo el shunt intrapulmonar. Un estudio⁽⁶⁴⁾, observó una disminución de la presión arterial pulmonar y un aumento en la

saturación de oxígeno, sobre todo en los primeros días de terapia con oxido nítrico, sin cambios en el pronóstico a largo plazo de los pacientes, al igual que en otros artículos⁽⁶⁵⁾ ,por lo que actualmente el óxido nítrico no debe formar parte de la terapia estándar de los pacientes con SDRA.

I.D.15.2.-NUEVAS ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

I.D.15.2.1.-Nuevas modalidades de ventilación mecánica:

a) Altos niveles de PEEP. Además del efecto sobre la mejoría de la oxigenación con la PEEP, ésta podría tener además efectos protectores sobre el pulmón al prevenir la lesión inducida por el respirador, ya que reduciría las constantes fuerzas de cierre-apertura de los alveolos. Estos niveles de PEEP serían superiores a los que se precisan para simplemente mejorar la oxigenación. En sucesivos estudios se ha observado una mejoría clínica cuando se emplean altos niveles de PEEP y bajos volúmenes tidal^(66,67).

b) Ventilación mecánica no invasiva. El uso de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) ha supuesto un avance en el tratamiento ventilatorio de los pacientes con SDRA y ha evitado en cantidad de ocasiones la intubación traqueal, ya que se puede tratar a estos pacientes con presión positiva en la vía aérea, bien de forma continua con la modalidad CPAP (presión positiva continua en la vía aérea), o bien en modo BIPAP (presión positiva inspiratoria de dos niveles). Cuando la VMNI es eficaz para el tratamiento del SDRA, puede evitar las complicaciones derivadas de la intubación como estenosis traqueales, traqueomalacia, neumonías asociadas a ventilación mecánica...etc). El avance también en las diferentes mascarillas disponibles (total face, buconasal, nasal....etc) ha mejorado el confort en los pacientes sometidos a este tipo de técnicas.

Pero a pesar de todo esto, no es posible tratar con VMNI a todos los pacientes que sufren SDRA, y en muchos de ellos se acaba fracasando y realizando una intubación orotraqueal (IOT), que en a veces, al ser tardía, acarrea más

problemas para el paciente que si se hubiera realizado como primera opción ventilatoria.

Diversos estudios han analizado en qué pacientes con SDRA no es conveniente optar por la VMNI, llegando a la conclusión que no estaría indicado en aquellos que tengan una hipoxemia muy severa, acidosis metabólica o algún tipo de shock^(68,69,70,71).



Figura I.11. Máquina de VMNI modo BIPAP y diferentes mascarillas disponibles. Tomada de la web www.healthcare.philips.com.

c) Uso de oxigenoterapia de alto flujo en cánula nasal (ONAF). La ONAF es una alternativa en oxigenoterapia para algunos pacientes con SDRA, que consiste en aporte de oxígeno humidificado a un flujo elevado a través de una cánula nasal. El usar flujos muy altos genera en cierta forma una presión positiva en la vía aérea del paciente que mejora en ocasiones la hipoxemia⁽⁷²⁾. De todas formas, esto es una terapia bastante nueva y está aún por cuantificar su aportación en este tipo de pacientes.

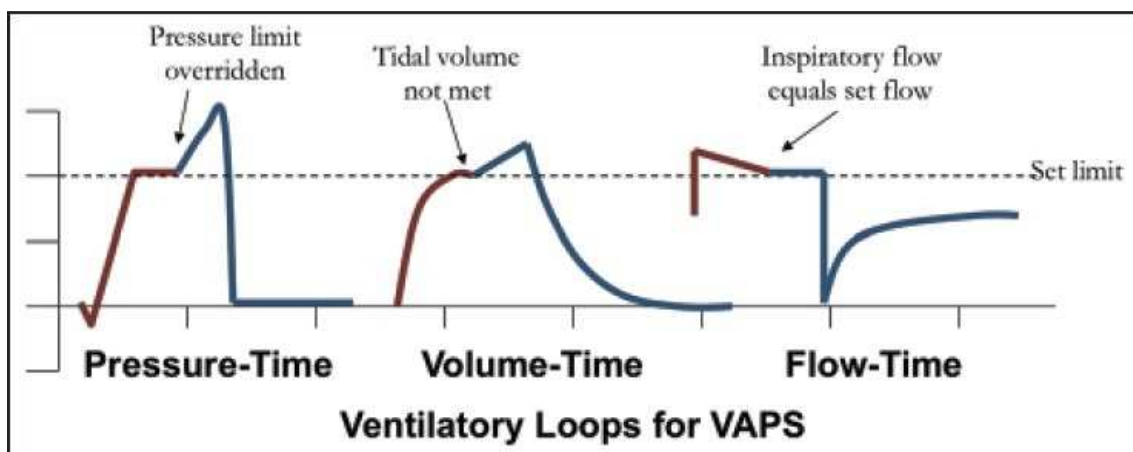
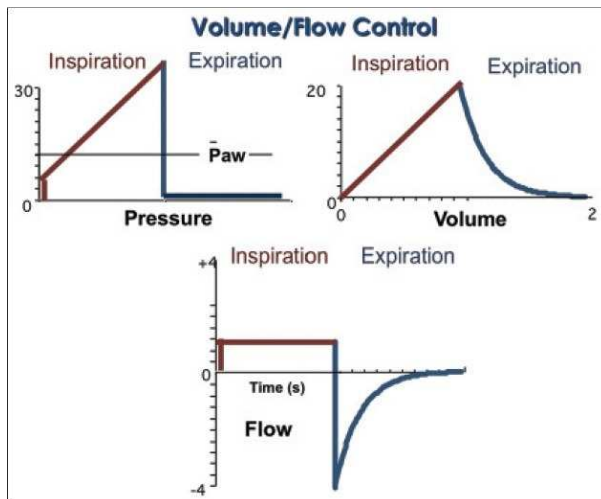


Figura I.12. Máquina de ONAF. Tomada de la web www.healthcare.philips.com.

d) Ventilación oscilatoria con alta frecuencia (VOAF). En este tipo de ventilación mecánica se utilizan volúmenes tidal muy bajos junto con frecuencias respiratorias muy elevadas, lo que pudiera favorecer una ventilación protectora muy perseguida en el SDRA. A pesar de esto, en un metaanálisis⁽⁷³⁾ reciente y en un estudio multicéntrico⁽⁷⁴⁾ se ha concluido que, aunque la VOAF puede mejorar la oxigenación en los pacientes con SDRA, no mejora la supervivencia ni disminuye la mortalidad, por lo que no puede ser una técnica ventilatoria de rutina en este tipo de pacientes.

e) Insuflación de gas intratraqueal. Se trata de una terapia adyuvante cuyo objetivo es la reducción del espacio muerto, por lo que puede resultar útil en pacientes con SDRA que son ventilados con volúmenes tidal bajos, como en la ventilación tipo VOAF⁽⁷⁵⁾, y en los que tienen tendencia a la acidosis e hipercapnia.

f) Ventilación asistida-proporcional. Es un modo de ventilación con presión positiva en el que las presiones inspiratorias en la vía aérea se modifican con los esfuerzos del paciente, favoreciendo su adaptación a la misma y reduciendo el exceso de trabajo respiratorio^(76,77).



Figuras 1.13 y 1.14. Comparación de las curvas de presión, volumen y flujo en un modo ventilatorio controlado (figura 1.13) y en un modo asistido (figura 1.14). Tomadas de la web www.codem.es.

g) Ventilación con relación I/E invertida (IRV). La inversión en la duración tiempo inspiratorio/ tiempo espiratorio se asocia con un descenso del shunt intrapulmonar y una mejoría de la oxigenación en pacientes con SDRA^(78,79). Sin embargo, esta modalidad favorece la aparición de atrapamiento aéreo y de una PEEP intrínseca, por lo que es posible que los efectos beneficiosos observados se deban a la presencia de esta auto-PEEP.

h) Ventilación con liberación de presión (APRV). Similar a la técnica anterior, los pacientes pueden realizar respiraciones espontáneas durante periodos prolongados en los que se mantienen presiones elevadas en la vía aérea⁽⁸⁰⁾.

i) Ventilación líquida. Consiste en inundar los alveolos con fluorocarbonos en estado líquido, los cuales poseen un gran poder de disolución para el oxígeno. Así se consigue una reducción de la tensión superficial de los alveolos, favoreciendo su apertura e incrementando la compliance. En una revisión de la Cochrane⁽⁸¹⁾ de 2013 sobre este método ventilatorio, no se encontró soporte suficiente para recomendar realizarlo en pacientes con SDRA.

j) Membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO). Aunque se ha investigado el uso de la ECMO en pacientes con SDRA e hipoxemia refractaria⁽⁸²⁾, no se han podido conseguir resultados concluyentes en cuanto a mejor pronóstico.

I.D.15.2.2.- Decúbito prono:

La posición en decúbito prono produce una mejoría importante en la oxigenación de pacientes con SDRA, ya que el volumen tidal se distribuye más homogéneamente, al reclutar alveolos situados en las zonas más dorsales y que tienden a formar atelectasias. Sin embargo, como ocurre con otros tratamientos, los resultados de los ensayos clínicos no son del todo categóricos al respecto, sobre todo en lo que se refiere a cuánto tiempo hay que mantener al paciente en prono y cuándo se debe iniciar o suspender la terapia^(83,84,85).

I.D.15.2.3.- Tratamiento farmacológico:

a) Surfactante exógeno. Un ensayo clínico multicéntrico y controlado⁽⁸⁶⁾ no demostró beneficios sobre parámetros como la oxigenación, duración de la ventilación mecánica o supervivencia, por lo que no es posible recomendar esta terapia de manera rutinaria⁽⁸⁷⁾, debiendo esperar a tener otros estudios al respecto.

b) Glucocorticoides. En varios estudios ramdomizados^(88,89,90), aunque se han visto mejorías con el uso de metilprednisolona en pacientes con SDRA, no se llegaron a ver diferencias estadísticamente significativas, por lo que no se puede establecer como terapia de uso estándar en esta enfermedad. En una revisión reciente⁽⁹¹⁾ sobre el tema los autores recomiendan bolos de metilprednisolona a 1 mg / kg / día inicialmente, aumentando a 2 mg / kg / día después de 7 a 9 días de la mejoría.

c) Antioxidantes. Estudiado en este campo sobre todo la N-acetilcisteína. En una revisión de la Cochrane⁽⁹²⁾ de 2004 no se observó ningún beneficio con su uso, en lo que se refiere al intercambio gaseoso, mejoría de la lesión pulmonar o aumento de supervivencia, por lo que no se puede recomendar de forma sistemática.

d) Ketoconazol. Actúa a través de la inhibición de la síntesis de tromboxanos y leucotrienos. En diversos estudios se ha observado su efectividad en prevenir el SDRA en pacientes con riesgo de padecerlo, por lo que incluso se han realizado protocolos como método profiláctico⁽⁹³⁾.

e) Antiinflamatorios no esteroideos. Se ha estudiado el ibuprofeno en pacientes sépticos⁽⁹⁴⁾, no evidenciándose mejoría en cuanto a la supervivencia. No hay estudios diseñados específicamente para pacientes con SDRA.

f) Pentoxifilina y Lisofilina. La primera es un inhibidor de la enzima fosfodiesterasa, y produce una inhibición de la quimiotaxis y de la activación de los neutrófilos. La lisofilina actúa inhibiendo la liberación de ácidos grasos de las membranas celulares. Aunque se han realizado estudios⁽⁹⁵⁾ sobre ambas en el tratamiento del SDRA, no se han obtenido resultados concluyentes al respecto.

g) Anticuerpos monoclonales anti-interleukina-8. Anticuerpos monoclonales específicos anti-interleukina-8 (agente quimiotáctico de los neutrófilos) han demostrado cierto beneficio en estudios experimentales⁽⁹⁶⁾, pero aún es pronto para extraer conclusiones definitivas.

I.E. BALANCE DE FLUIDOS EN PACIENTES CRITICOS

I.E.16.- LIQUIDOS CORPORALES

El organismo es un todo integrado. El organismo vivo recibe influencias del medio externo al influir éste sobre el medio interno. La constancia del medio interno es la condición necesaria para la vida libre e independiente.

El organismo está compuesto aproximadamente por 75 billones de células y todas ellas contienen líquido y están a su vez bañadas en el líquido que entra y sale de los vasos sanguíneos. Estos líquidos, constituyentes del 56% del cuerpo humano, se distribuyen en dos grandes compartimentos:

-Líquido intracelular (25 l).

-Líquido extracelular: compuesto por los compartimentos vascular e intersticial.

Los líquidos del organismo están formados por tres tipos de elementos: agua, electrolitos y otras sustancias. En todos los procesos fisiológicos y vitales se mantiene un equilibrio constante. Para ello, nuestro organismo ha desarrollado mecanismos de control y de regulación que mantienen el equilibrio entre compartimentos. Así, se define la homeostasia como el estado de equilibrio en el medio interno del organismo mantenido por respuestas adaptativas.

El agua es el compuesto principal (distribución: 40% en el líquido intracelular y 20% en el líquido extracelular). En un individuo adulto sano, el agua corporal

representa aproximadamente el 60% del peso corporal en varones, y el 50% en mujeres. El porcentaje de agua del total del peso corporal puede variar en función de la edad; así, en los lactantes el agua constituye un 80% del mismo, proporción que va disminuyendo progresivamente hasta un 65% el primer año de vida. También varía en función de la masa corporal magra existente en el cuerpo (ver tabla I.9).

ETAPA DEL DESARROLLO	PORCENTAJE DE AGUA
Niño recién nacido	75 %
Hombre adulto	57 %
Mujer adulta	55 %
Ancianos	45 %

Tabla I.9. Porcentaje de agua corporal según la edad.

De esta forma, dado que la grasa apenas contiene agua, cuanto más obeso es un individuo, menor es la proporción de agua en su peso corporal total (una persona muy obesa puede tener un 25-30% menos de agua que otra persona sin sobrepeso). El menor porcentaje de agua en la mujer se debe a que su tejido celular subcutáneo es más abundante que en el hombre y su masa corporal algo menor. La mayor parte del agua corporal es intracelular (40% del peso).

El agua extracelular, que representa alrededor del 20% del peso corporal (Figura I.15), se halla distribuida en dos compartimentos: el intersticial, con un 16% del peso corporal, y el intravascular o plasmático, que supone entre un 4-5% del peso corporal. Un tercer compartimento es el líquido transcelular (1 l) que incluye los líquidos del espacio cefalorraquídeo, gastrointestinal, sinovial, pleural y peritoneal (Figura I.16).

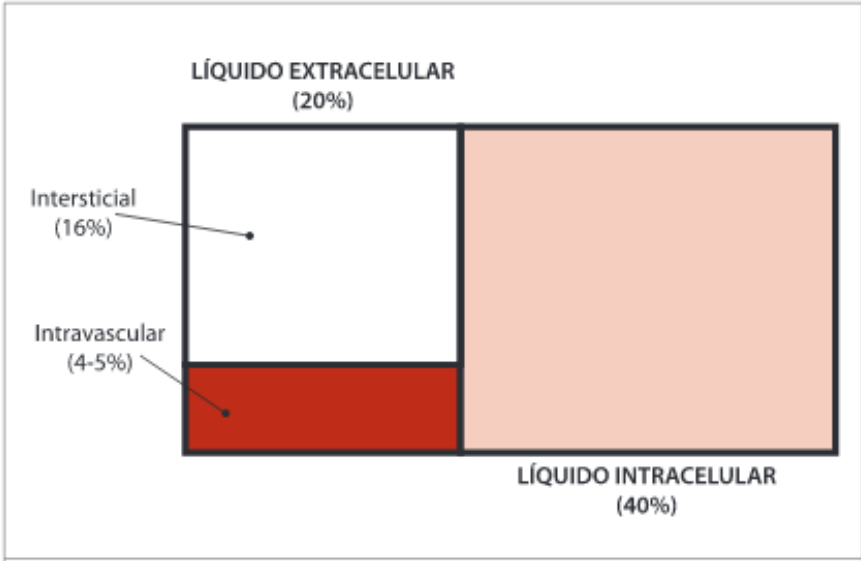


Figura 1.15. Distribución del agua corporal.

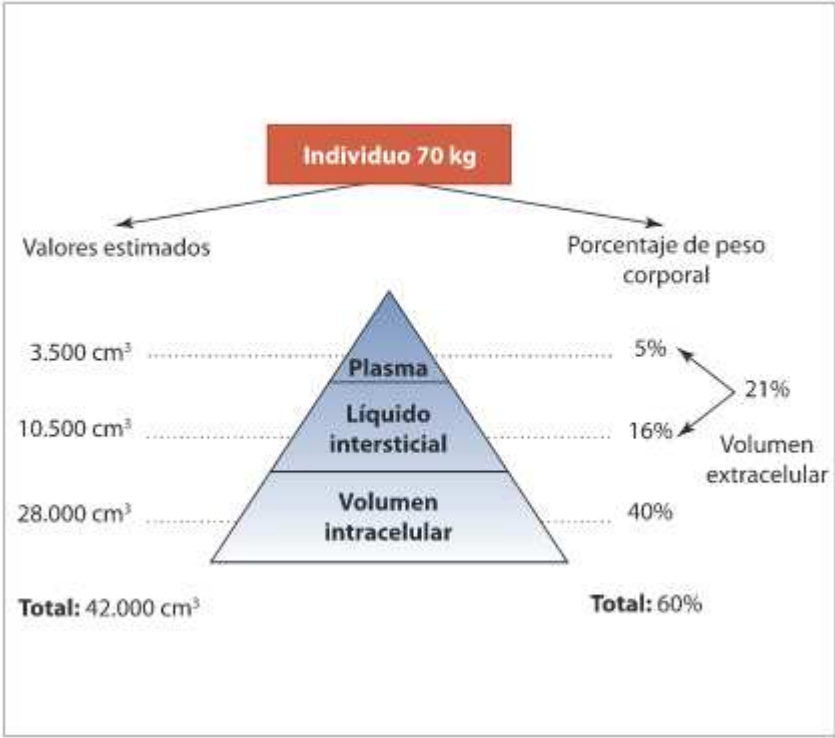


Figura 1.16. Porcentajes y volúmenes del agua corporal.

La composición de los solutos es diferente en el agua intracelular y extracelular (Tabla I.10). Estas diferencias se deben a que la mayoría de membranas celulares poseen sistemas de transporte que activamente acumulan o expelen solutos específicos (Tabla I.11).

- Sodio, calcio, bicarbonato y cloro: abundan en los líquidos extracelulares.
- Potasio, magnesio y fosfatos: son intracelulares.
- Glucosa: penetra en la célula mediante transporte activo por la insulina, y una vez en su interior, es convertida en glucógeno u otros metabolitos, por lo que sólo se encuentra en cantidades significativas en el espacio extracelular.
- Urea: atraviesa libremente la mayoría de las membranas celulares, por lo que su concentración es similar en todos los espacios corporales.
- Proteínas intravasculares: no atraviesan la pared vascular, creando así una presión oncótica que retiene el agua en el espacio intravascular.

CARGA POSITIVA (CATIONES)	CARGA NEGATIVA (ANIONES)
<ul style="list-style-type: none"> • Sodio • Potasio • Calcio • Magnesio 	<ul style="list-style-type: none"> • Cloro • Bicarbonato • Fosfato • Sulfato • Acidos orgánicos • Proteínas

Tabla . I.10. Iones corporales. Electrolitos.

IONES INTRACELULARES	IONES EXTRACELULARES
<ul style="list-style-type: none"> • Potasio (catión dominante) • Magnesio • Fosfato (anión dominante) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sodio (catión dominante) • Calcio • Bicarbonato • Cloro (anión dominante)

Tabla I.11. Distribución de iones corporales.

La libre permeabilidad de las paredes capilares al agua y a pequeños solutos (sodio, potasio, cloro, calcio, etc.) hace que las determinaciones de las concentraciones en plasma se consideren equivalentes a las del medio intersticial o extracelular en conjunto. Cada electrolito puede tener una función específica en el organismo, pero en general, sus funciones principales son las siguientes:

- Sodio: es imprescindible para el mantenimiento de la osmolalidad de los líquidos corporales.
- Potasio, calcio y magnesio: tienen una importancia vital en la fisiología neuromuscular y hormonal.
- Hidrogeniones: su concentración determina diversas reacciones químicas del organismo.

I.E.17.- MOVILIZACIÓN DE LOS LIQUIDOS CORPORALES

Las membranas celulares son estructuras laminares constituidas sobre todo por proteínas y lípidos. Los lípidos formadores de membranas son fosfolípidos, glucolípidos y colesterol.

Las membranas plasmáticas desempeñan funciones esenciales para la supervivencia:

- Confieren a las células individualidad.
- Constituyen barreras de permeabilidad muy selectivas.
- Posibilitan la comunicación mediante sus receptores.

Para una mejor comprensión del movimiento de los líquidos corporales, hay que nombrar la osmolalidad (presión osmótica) y la presión oncótica.

-Osmolalidad

La diferencia de composición iónica entre el líquido intracelular y el extracelular se mantiene gracias a la pared celular, que ejerce de membrana semipermeable. Por ejemplo, sodio y glucosa no atraviesan libremente la membrana celular entre estos dos compartimentos. Cada compartimento difiere en la concentración de solutos debido a que se dan transportes activos específicos. La presión osmótica definida como la suma de presiones parciales ejercidas por cada uno de los solutos que aloja, generada en cada compartimento es proporcional al número de partículas de soluto por unidad de volumen. Esta presión osmótica determina la distribución de agua en el espacio

intracelular y el extracelular, de manera que en cada uno de ellos un soluto actuará como determinante principal de la presión osmótica, reteniendo agua.

Así, el sodio es el principal osmol extracelular y el potasio, intracelular. Las proteínas plasmáticas lo son del espacio intravascular.

La osmolalidad plasmática se define pues como el número total de partículas osmóticamente activas por litro de solución, tomando la osmolalidad normal del líquido extracelular humano valores entre 280-294 mOsm/kg. La variación de la presión osmótica en un compartimento llevará a una nueva distribución de agua.

-Un valor superior a 295 mOsm/kg indica que la concentración de partículas es muy elevada o que hay un contenido escaso de agua. Esta situación se llama **déficit de agua**.

-Un valor inferior a 279 mOsm/kg revela que hay muy pocos solutos para la cantidad de agua o mucha agua para la cantidad de soluto, dando lugar a una situación de **exceso de agua**.

Se denomina presión osmótica de una solución a la suma de presiones parciales ejercidas por cada uno de los solutos que aloja, entendiendo por presión osmótica eficaz la que depende de las sustancias que no pueden atravesar los poros de la membrana semipermeable. En condiciones de normalidad, para mantener la homeostasis del organismo, las presiones osmóticas de dos compartimentos se equilibran gracias al paso libre del agua a través de la membrana semipermeable. Por esta razón, se considera que las presiones osmóticas eficaces de uno y otro compartimento son iguales. Debido

a esto, la variación de la presión osmótica en alguno de los compartimentos llevará a una nueva distribución del agua entre ambos.

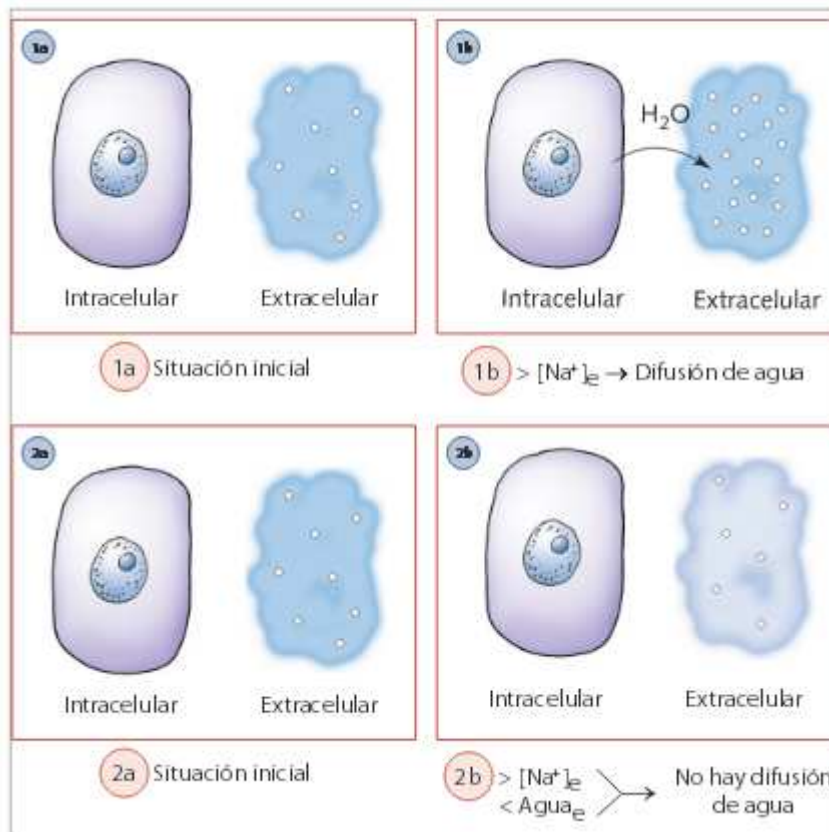


Figura 1.17. Equilibrio de presiones. Tomada de la web www.inlab.es.

-Presión oncótica

Entre los compartimentos intravascular e intersticial, es la pared del lecho vascular la que ejerce las funciones de membrana semipermeable y son las proteínas disueltas en el plasma, en este caso, las que generan la diferencia de presión entre ambos compartimentos. A la presión osmótica ejercida por las proteínas séricas y en particular, por la albúmina se denomina presión oncótica.

Las proteínas séricas permanecen confinadas en el interior de los capilares y son los únicos solutos que ejercen la fuerza osmótica efectiva que se opone a la salida de agua fuera de los del árbol vascular. El aumento de la presión hidrostática (que es la presión mecánica que hace un líquido sobre una superficie, es decir, el plasma sobre el endotelio, hacia fuera) y/o la disminución de la presión oncótica de las proteínas séricas suponen la causa más frecuente de acumulación de líquido en el espacio intersticial (edema).

I.E.18.- EQUILIBRIO HOMEOSTÁTICO

Para una correcta función celular es preciso que su medio se mantenga con una determinada concentración constante de electrolitos. Pero esto no quiere decir en ningún caso que se trate de compartimentos estancos, sino que cada uno de ellos está en continuo intercambio, siendo el resultado de ello una composición constante.

Para mantener el equilibrio homeostático se debe tener en cuenta diferentes aspectos:

I.E.18.1.- DESPLAZAMIENTO DEL AGUA ENTRE COMPARTIMENTOS:

-Paso del agua entre el compartimento intracelular y el extracelular: está determinado por la concentración de las sustancias osmóticamente activas a ambos lados de la membrana celular, es decir, como se ha visto ya, la osmolalidad que existe entre los compartimentos.

-Paso del agua entre los compartimentos intravascular e intersticial: está determinado, entre otras, por la presión oncótica del espacio intravascular ejercida por las proteínas.

Sin embargo, a nivel de la membrana capilar son cuatro las presiones que regulan el equilibrio del líquido:

›**Presión capilar (hidrostática):** es la que ejerce el líquido del interior del capilar, en dirección hacia el exterior y en contra de la membrana.

›**Presión del líquido intersticial (hidrostática):** ejerce una fuerza similar hacia adentro, contra la membrana capilar.

›**Presión oncótica del plasma:** una atracción de las proteínas semejante a la de un imán, mantiene el líquido del espacio intravascular en el interior de los capilares.

›**Presión oncótica del líquido intersticial:** es otro imán proteico que actúa en sentido contrario, manteniendo el líquido del espacio intersticial afuera de los capilares (en un tercer espacio).

I.E.18.2.- DESPLAZAMIENTO DE SOLUTOS ENTRE COMPARTIMENTOS:

La existencia de sistemas de transporte en las membranas celulares permite mantener las concentraciones de solutos necesarias para una correcta función celular. Algunos de estos mecanismos son los siguientes:

-**Difusión simple:** movimiento de moléculas de un área de alta concentración a otra de baja concentración, tendiendo a igualar concentraciones.

-**Difusión facilitada:** las moléculas de un área de mayor concentración se mueven a otra de baja concentración combinadas con moléculas portadoras específicas que aceleran la tasa de difusión.

-**Transporte activo:** las moléculas se mueven contra el gradiente de concentración.

Los mecanismos de difusión son procesos pasivos que implican movimientos aleatorios de iones y de moléculas. En los mecanismos activos existe un

desplazamiento de iones y moléculas desde zonas de baja concentración a otras de concentración elevada. Estos movimientos sólo son posible mediante una combinación con proteínas transportadoras y un aporte de energía procedente del ATP.

I.E.18.3.- REGULACIÓN HORMONAL: (Tabla I.12.):

-Hormona antidiurética (ADH) o vasopresina: regula la retención de agua por los riñones. Es sintetizada como pre-hormona en hipotálamo. Desde aquí emigra por los axones neuronales y se almacena en forma de gránulos secretores dentro de las terminaciones nerviosas de la hipófisis posterior o neurohipófisis. Cuando algún estímulo apropiado libera la hormona, ésta se une a receptores renales presentes en el túbulo contorneado distal y en los túbulos colectores, logrando que dichos túbulos se hagan permeables al agua, potenciando de esta forma su reabsorción desde la luz tubular hacia el intersticio medular, que tendrá como consecuencia la eliminación de poca cantidad de orina (oliguria) a través del riñón. Dado que la ADH moviliza sobre todo agua libre, y no solutos, la orina eliminada bajo su influencia estará más concentrada que la que se elimina con niveles bajos de vasopresina (Figura I.18.).

	H2O	SODIO	POTASIO	CLORO
HORMONA	ADH	1. Aldosterona 2. Natriurética	Aldosterona	1.Paratiroides 2.Vit D3 3.Calcitonina
SITIO DE ACCION	Tubulo distal colector	TDC	TDC	Riñon, hueso, tracto GI
EFECTO	Retiene agua	1. Retiene agua, excreta potasio 2. Elimina Na y agua	Retiene sodio y excreta agua	1. aumenta la absorción. 2. Reabsorción. 3. baja calcio

Tabla I.12. Regulación hormonal del agua y electrolitos.

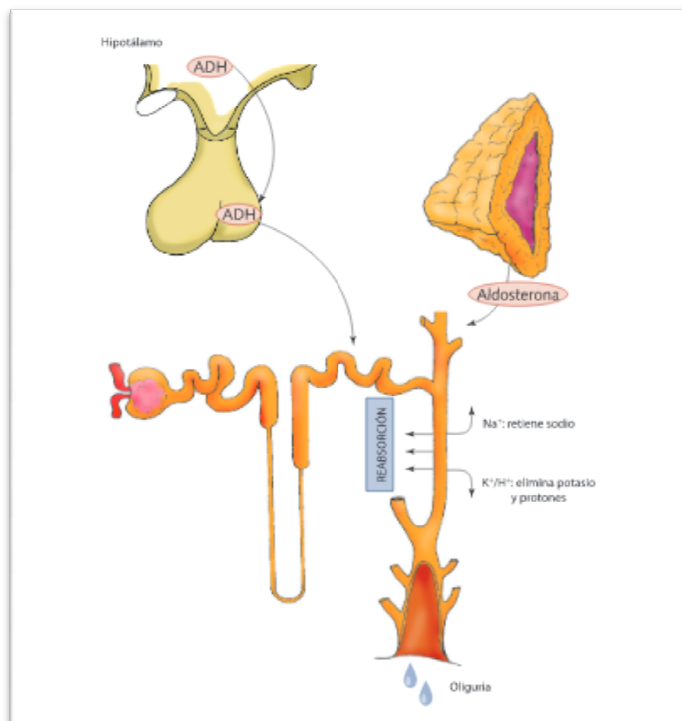


Figura I.18. Influencia hormonal en el movimiento de líquidos. Tomada de la web www.intralab.es.

-Aldosterona: es el principal mineralocorticoide de la corteza suprarrenal y, tras el estímulo oportuno, se va a liberar desde la capa glomerular de la glándula suprarrenal. Al igual que la ADH, llegará hasta receptores de los túbulos renales, pero a diferencia de ésta, que recuérdese moviliza fundamentalmente agua, la aldosterona moviliza sobre todo iones, de forma que retiene sodio y elimina potasio y protones. Los estímulos que promueven la liberación de aldosterona son varios:

› Hiponatremia: al liberarse la aldosterona se origina la reabsorción de sodio en los túbulos renales.

› Hiperpotasemia: por acción de la aldosterona se logrará la eliminación del exceso de potasio.

› Hipovolemia: en este caso se estimula la secreción de renina, lo que permite a su vez que mediante el eje renina-angiotensina-aldosterona, se impulsa la secreción de aldosterona.

-Paratohormona: es una hormona hipercalcemiente que actúa en el organismo a diferentes niveles (Figura I.19):

› Intestino: a través de la vitamina D favorece la absorción de calcio y fósforo.

› Hueso: ayuda a la reabsorción ósea, es decir, disminuye el calcio del hueso para aumentar su concentración en sangre.

› Riñón: altera la reabsorción de iones, de manera que aumenta la fosfaturia y la eliminación de bicarbonato mientras que, por el contrario, incrementa la reabsorción de calcio.

-Péptido natriurético: El factor natriurético atrial es una hormona liberada por la aurícula en respuesta a la elevación de la presión auricular (aumento de volumen), su acción es la vasodilatación y la eliminación urinaria de sodio y agua para disminuir el volumen sanguíneo.

***Los órganos** que participan en el equilibrio homeostático son los siguientes:

-Riñón: es el principal regulador.

-Pulmones: a través de la respiración hay una pérdida insensible de agua.

-Corazón y vasos sanguíneos: incluye al sistema linfático con importante participación en la formación del edema.

-Gastrointestinal: el tubo digestivo representa la mayor parte de los ingresos hídricos. Una mínima parte de agua se elimina con las heces.

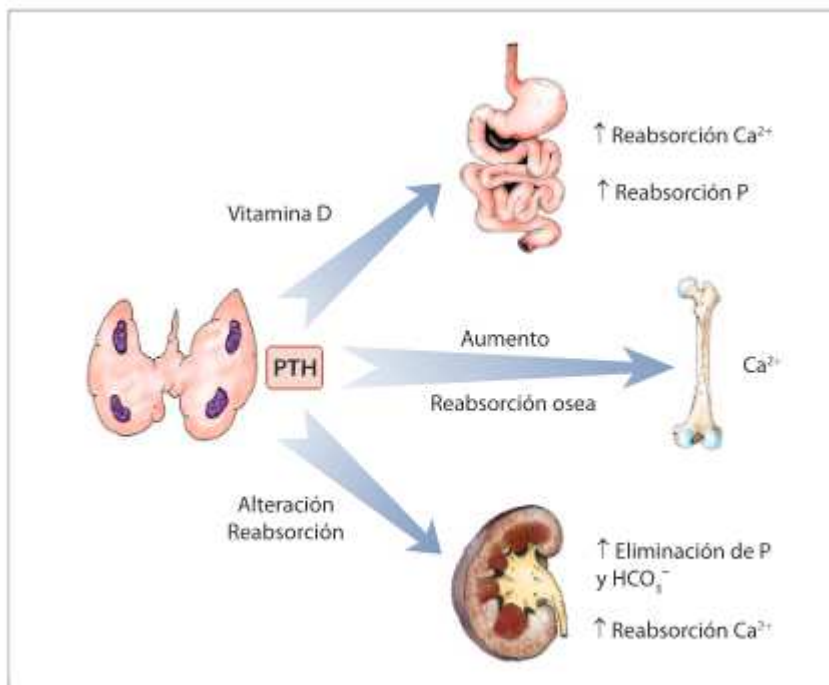


Figura 1.19. Influencia de la paratohormona. Tomada de la web www.intralab.es

I.E.19.- BALANCE HÍDRICO

Tanto el agua como los solutos están en continuo intercambio con el medio ambiente. En condiciones de normalidad existe un equilibrio constante (o balance) entre las ingestas y las pérdidas hidroelectrolíticas (Tabla I.13.).

ENTRADAS	SALIDAS
Agua ingesta libre 1000-1300 ml	Riñones 900- 1500 ml
Agua de alimentos 700-1000 ml	Piel 600 ml
Agua de oxidación 300 ml	Pulmones 350 ml
	Heces 150 ml
TOTAL ENTRADAS: 2000-2600 ml	TOTAL SALIDAS: 2000-2600 ml

Tabla I.13. Balance hídrico.

Las entradas de agua diarias en un individuo normal proceden de:

- Ingesta libre de agua: entre 1.000-1.300 ml.
- Agua contenida en los alimentos: entre 700-1.000 ml.
- Agua endógena generada por la oxidación de las grasas: 300 ml.

Existen otras vías de entrada de líquidos en situaciones especiales: dieta administrada por sonda nasogástrica y administración de sueroterapia por vía endovenosa.

Las pérdidas diarias de líquidos se producen por diferentes vías de eliminación (Figura I.20.); el riñón es el principal órgano excretor mediante la orina (900-1.500 ml).

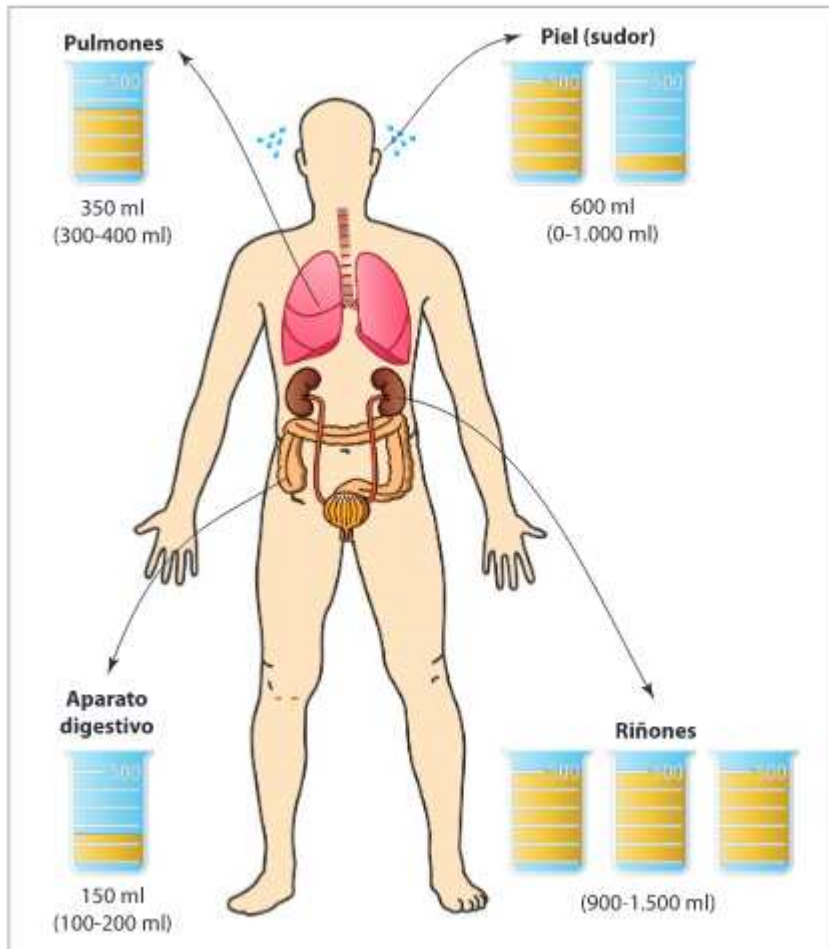


Figura 1.20. Pérdidas de líquidos. Tomada de la web www.intralab.es

Se consideran pérdidas insensibles las que ocurren a través de:

- Piel:** mediante la sudoración, entre 0-1.000 ml (media: 600 ml).
- Pulmones:** en forma de vapor de agua, entre 300-400 ml (media: 350 ml).
- Tubo digestivo:** en forma de heces, entre 100-200 ml (media: 150 ml).

Se pueden presentar situaciones que aumenten la cantidad de agua perdida:

- **Hiperventilación:** se pierde 1 ml/h por cada respiración.
- **Fiebre:** se pierde 6 ml/h por cada grado de temperatura por encima de los 37°C.
- **Sudoración:** que puede ser:
 - Abundante: 20 ml/h.
 - Profusa: 40 ml/h.

Otras pérdidas variables deben contabilizarse en: vómitos, eliminación gástrica, diarrea, drenajes, fístulas y quemaduras. Las pérdidas ocurridas en el acto quirúrgico son las siguientes:

- **Evaporación de líquido:** al exponer la cavidad peritoneal o resección de segmentos del tubo gastrointestinal.
- **Intervenciones menores:** 400-600 ml/h.
- **Intervenciones mayores:** 800-900 ml/h.

Debido a que hay situaciones donde el equilibrio del balance hidrosalino puede peligrar, cabe destacar como situaciones de riesgo para que se produzca dicho desequilibrio las siguientes:

- Postoperados, ancianos.
- **PACIENTES CRÍTICOS:** Quemados, politraumatizados, Sépticos, neurológicos...
- Enfermos crónicos.
- Con infusiones intravenosas.
- Con sondas o drenajes.
- Con fármacos diuréticos o esteroides.

I.E.20.- CALCULO DEL BALANCE HÍDRICO EN UCI

El balance hídrico en los pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos se realiza diariamente por parte de enfermería recogiendo tanto los ingresos de líquidos como las pérdidas (ya descritas en apartados anteriores). Todos estos datos se recogen en una tabla ya bien sea en papel o en formato electrónico, para que el médico responsable pueda valorar si dicho paciente está realizando un balance hídrico adecuado según sus necesidades de acuerdo a su patología.

El balance hídrico “ideal” para cualquier persona debiera ser de “cero”, es decir, que los ingresos son iguales a las pérdidas diarias. Pero en ocasiones, bien por decisión médica, o bien por no controlar adecuadamente los líquidos administrados/eliminados, se llega a un desequilibrio en el balance que hace que éste sea:

- **positivo** – si los ingresos son mayores a las pérdidas.
- **negativo** – si las pérdidas con mayores a los ingresos.

Pero, ¿ cómo podemos saber si realmente un paciente está haciendo un balance equilibrado, negativo o positivo? ¿Son realmente fiables los cálculos realizados por parte de enfermería diariamente? ¿hay alguna otra u otras formas de cerciorarnos de la situación del medio interno de nuestro paciente?

- **Pesar al paciente:** el peso del paciente al ingreso en la UCI sería un buen indicador para saber, si a lo largo de su estancia el paciente tiene un balance adecuado o no, de manera que, si el paciente pierde peso, nos indicaría que los balances han sido más negativos y, si por el contrario, gana peso, podemos pensar que hemos dado más líquidos de los que éste ha perdido. Para esto, se disponen en UCI de camas que pesan al paciente y de otro tipo de dispositivos que harían la función de balanza y nos indicarían la evolución en el peso del paciente. Recurriríamos al peso como indicador del balance hídrico, en aquellos pacientes de larga estancia. Aunque también hay que decir que un paciente no sólo pierde peso cuando se deshidrata, sino que también lo pierde cuando disminuye en musculatura (muy común en los críticos), está desnutrido...etc.
- **Bioimpedancia eléctrica**^(97,98,99): se basa en la aplicación de una corriente eléctrica de bajos potenciales e intensidad a distintas frecuencias que se transmite de forma distinta a través de los tejidos magros y adiposos, siendo la conducción mayor por el primero. Es un método preciso para determinar el volumen de los fluidos corporales y la masa libre de grasa (MLG). Tiene el inconveniente de ser muy sensible a los cambios bruscos en el contenido líquido del organismo pudiendo inducir a error; entre sus ventajas destaca su bajo precio, fácil transporte, inocuidad, sencillez de manejo y baja variabilidad interobservador. En general se considera una masa adiposa insuficiente

si es < 12% en hombres y < 20% en mujeres y excesiva si > 25% y > 33%, respectivamente.

- **Datos de la exploración del paciente:** como el signo del pliegue en casos de deshidratación o los edemas con fovea cuando hay exceso de líquido por formación de tercer espacio. Son utilizados en la práctica clínica habitual y de gran utilidad.

- **Datos de las constantes:**

-Tensión Arterial: la hipotensión en un paciente que está hipovolémico, acompañado de otros datos como signos de deshidratación, nos puede indicar que está haciendo balances hídricos demasiado negativos; o por el contrario, si existe hipertensión arterial, edemas y otros datos de hiperhidratación, todo esto nos haría sospechar que el balance en este enfermo pudiera ser positivo.

-Frecuencia Cardíaca: suele estar elevada cuando existe hipotensión arterial y signos de hipovolemia por lo que la existencia de taquicardia puede ser un signo más de balance hídrico negativo excesivo.

-Temperatura: no nos indicaría si hay un balance positivo o negativo, pero sí nos haría aumentar los aportes para compensar las pérdidas que se sufren con la hipertermia.

-Taquipnea: al igual que la fiebre, favorece el balance negativo por aumentar las pérdidas insensibles.

- **Datos analíticos:**

-La urea y la creatinina – sobre todo como control si se alteran, en el caso de estar sometiendo al paciente a balance hídrico negativo, nos alertarían de que hay que dejar de hacerlo.

-albúmina – es un marcador muy utilizado en el campo de la nutrición por estar en relación con desnutrición cuando desciende.

-hematocrito – aumenta en situaciones de hipovolemia o depleción, y disminuye por hemodilución cuando realizamos hiperhidratación.

- **Otros datos:**

- La PVC que es una medida invasiva que se altera también cuando hay cambios en el medio interno y nos puede servir de guía si está elevada para hacernos pensar en hiperhidratación y si está baja para sospechar deshidratación.

I.E.21.- IMPORTANCIA DE CONOCER EL BALANCE HIDRICO EN UCI

El paciente crítico sufre a lo largo de las 24 horas del día múltiples cambios en el medio interno que el médico responsable debe conocer y tener en cuenta para poder tratarlos si es necesario, o simplemente, para tenerlas en cuenta a la hora de realizar un balance hídrico diario correcto.

Algunos de estos cambios serían:

* **cirugías urgentes**, que suelen ser motivo de pérdida de líquidos.

***hipertermias** por diversas causas que contribuyen a realizar un balance negativo como ya se ha expuesto anteriormente.

***transfusiones** sanguíneas y de otros hemoderivados, que suponen un aporte nada despreciable que hay que añadir al balance diario.

***alteraciones gastrointestinales** severas como vómitos o diarreas, isquemias, que siempre hay que tener en cuenta.

***extracciones** sanguíneas seriadas, que en UCI son muy frecuentes por las peculiaridades de los pacientes.

Todo esto hace que sea muy importante mantener un balance de fluidos adecuado en el paciente crítico, pues si no se tienen en cuenta las transfusiones, cirugías, extracciones...etc podemos estar sometiendo a nuestros pacientes a una hiper o deshidratación, mientras pensamos que sus balances están siendo equilibrados.

A parte de esto, y muy en relación al motivo de esta Tesis Doctoral, el control adecuado del balance hídrico en el paciente crítico es muy importante si lo que vamos a hacer es someterlo a una depleción intencionada de volumen como medida terapéutica. En este caso, tenemos que realizar una minuciosa evaluación de la situación general previa del paciente y revisarla diariamente para comprobar que, por una parte se está consiguiendo el balance hídrico negativo deseado, y por otra parte, que dicha terapia, no le esté causando al enfermo ningún efecto adverso.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

II.A. HIPÓTESIS

La hipótesis de este trabajo de investigación analiza el efecto de un tratamiento farmacológico sobre un órgano lesionado (pulmón edematizado).

Enunciamos de forma genérica que en pacientes críticos e hipoxémicos con SDRA existe una medida indirecta de la lesión pulmonar, que es el agua pulmonar extravascular (EVLWI) y que en ocasiones se encuentra elevada en el Distrés. Tomando como referencia el EVLWI en este tipo de pacientes, hemos establecido un tratamiento farmacológico a base de diuréticos intravenosos en pacientes hipoxémicos y con EVLWI elevada, postulando que:

“El realizar un balance hídrico negativo en pacientes críticos e hipoxémicos con EVLWI elevada sería una terapia eficaz y segura que mejoraría la insuficiencia respiratoria sin afectar de forma adversa a la función hemodinámica ni renal”.

II.B. OBJETIVOS

- 1. Aplicar un protocolo de balance hídrico negativo en pacientes críticamente enfermos, con hipoxemia y que presenten un agua pulmonar extravascular indexada (EVLWI) elevada.**
- 2. Evaluar el efecto del protocolo de balance hídrico negativo sobre la función respiratoria, analizando diversos parámetros clínicos, radiológicos, analíticos y ventilatorios a fin de considerar si la hipoxemia mejora con el tratamiento aplicado.**
- 3. Determinar la repercusión del balance negativo sobre otros órganos y sistemas, como la función renal y la hemodinámica y describir, si aparecieran, posibles efectos adversos derivados del protocolo sobre ellos.**
- 4. Concluir si el protocolo de balance hídrico negativo es eficaz y seguro aplicándose a los pacientes críticos hipoxémicos y con EVLWI elevada.**

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III.A. DISEÑO DEL ESTUDIO

III.A.1.- CARACTERÍSTICAS GENERALES

Se trata de un estudio observacional y retrospectivo que se ha llevado a cabo en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

Para ello, hemos analizado durante once meses consecutivos la base de datos existente en la unidad, en la que se recogen pacientes a los que se les aplicó un protocolo de manejo de la hipoxemia. Se analizaron a los pacientes incluidos entre junio de 2011 y mayo de 2012.

El protocolo a aplicar fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Virgen de las Nieves de Granada, por lo que se nos eximió de la petición del consentimiento informado.

El trabajo de campo, la recogida de los datos y el posterior análisis de los mismos se realizó desde junio de 2012 hasta junio de 2014.

III.A.2.- PACIENTES Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los pacientes que se incluyeron en el estudio fueron aquellos ingresados en la unidad de cuidados intensivos que estuvieran hipoxémicos, sometidos a ventilación mecánica y hemodinámicamente estables o en periodo post-resucitación.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes hipoxémicos, entendiendo por hipoxemia aquellos que tuvieran un cociente calculado de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ por debajo de 300.
- Los pacientes tenían que estar bajo ventilación mecánica invasiva e intubados.
- Se seleccionaron aquellos que se encontraban hemodinámicamente estables y en periodo de post-resucitación, es decir, que tuvieran tensiones arteriales medias por encima de 70 mmHg y diuresis horaria superior a 1 ml/kg/ hora. El paciente debía estar o bien, sin ayuda de fármacos vasoactivos o con estos en descenso.

Criterios de exclusión:

- Necesidad de incremento en la dosis de drogas vasoactivas en las últimas 12 horas por inestabilidad hemodinámica.
- Deterioro de la función renal achacable al balance negativo. La insuficiencia renal se valoró según la escala RIFLE⁽¹⁰⁰⁾.
- Alteraciones electrolíticas severas ($\text{Na} >150\text{mEq/l}$ o $\text{K} < 2.5 \text{ mEq/L}$) en relación a los diuréticos.

Una vez corregidos los motivos por los que se excluyó al paciente del estudio, y si seguía cumpliendo los criterios de inclusión, se reevaluaba y podía volver o iniciarse en el protocolo.

III.B. PROTOCOLO DEL ESTUDIO

III.B.3.- COLOCACIÓN DE CATÉTERES VASCULARES

Una vez que se cumplían los criterios de inclusión, se procedía a la monitorización del paciente de manera invasiva y a la colocación de los catéteres vasculares necesarios para obtener tanto el valor de EVLWI, como el resto de parámetros necesarios.

III.B.3.1.-Catéter venoso central.

Se necesitaba la colocación de un catéter venoso central ubicado en las venas del hemicuerpo superior por varios motivos:

- Obtener medidas de presión venosa central (PVC).
- Obtener el valor de saturación venosa central (SvcO₂).
- Realizar la calibración necesaria para obtener el valor de EVLWI mediante termodilución transpulmonar.

La vena seleccionada normalmente era la Vena Yugular o la Subclavia derecha. El abordaje para la primera era a través del tercio medio del cuello y para la segunda en tercio externo subclavicular.

Se realizaba infiltración con anestésico local previamente y la técnica utilizada era la percutánea o tipo Seldinger⁽¹⁰¹⁾.

Tras la canalización, se procedía a purgar la vía con suero y a conectar en la luz distal del catéter, un sensor de temperatura que se utilizaría para calibrar periódicamente el sistema de termodilución.

También se realizaba después una radiografía de tórax para descartar complicaciones derivadas del procedimiento.



Figura III.21. Kit de catéter venoso central para abordaje percutáneo.



Figura III.22. Catéter venoso central en vena subclavia derecha.

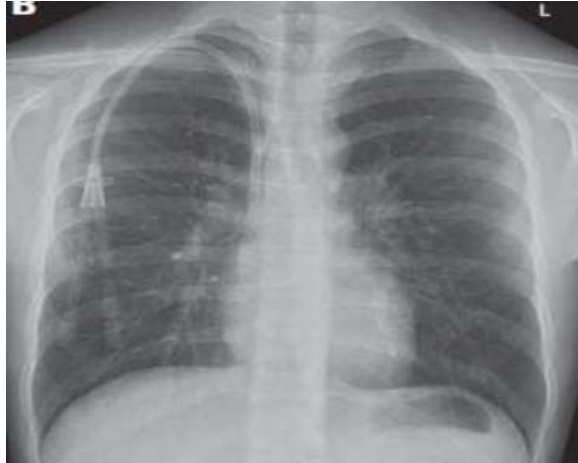


Figura III.23. Radiografía tras canalizar vía venosa subclavia derecha

III.B.3.2.- Catéter arterial PICCO:

El sistema PiCCO® consta de un catéter arterial de termodilución específico del sistema. Los catéteres arteriales disponibles permiten canalizar la arteria femoral, braquial, axilar o radial.

La técnica de inserción es similar a la mencionada anteriormente para las vías venosas centrales, de tipo percutánea y realizaba bajo anestesia local.

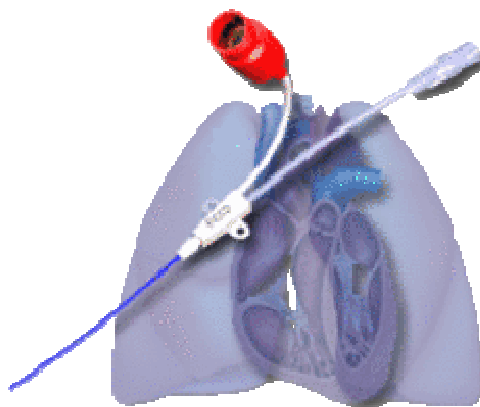


Figura III.24. Catéter arterial PICCO® de termodilución transpulmonar. Tomada de www.pulsion.com

El catéter arterial tiene dos luces, una luz con el extremo de color blanco donde se conecta el transductor de presión arterial con la línea de presión, que a su vez se unirá con el monitor, y otra luz con el extremo rojo donde se conecta el cable de temperatura arterial (con cabezal rojo) de la interfaz.

III.B.4.- MONTAJE DEL SISTEMA PICCO®

El kit de monitorización PiCCO® contiene: un **receptor de presión** con tecnología PiCCO® con un dispositivo de lavado estándar integrado y una válvula de cierre integrada, cámara de goteo con pipeta de gotero, tubo y sistema de pinzamiento con rueda; un **conducto de presión arterial** (marcado con una línea roja) con una llave de tres pasos suplementaria; la **carcasa del sensor de la temperatura** del inyectable PV4046 para inyectables a temperatura ambiente y refrigerados con interruptor integrado para la lectura del momento y la duración de la inyección. El montaje del sistema se explica en la figura III.25.

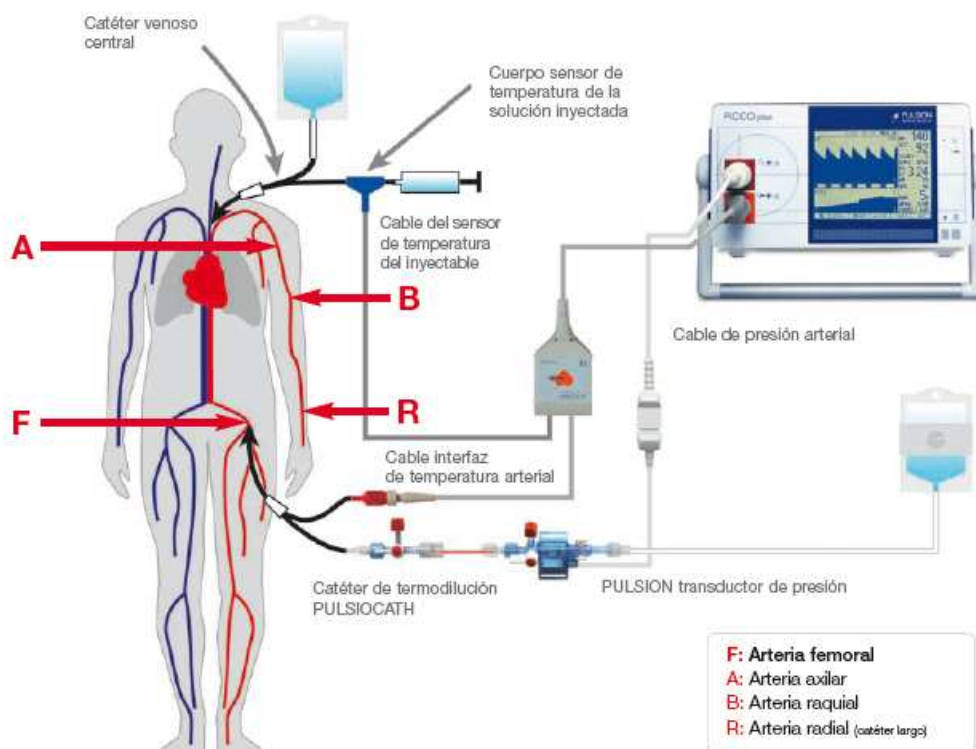


Figura III.25. Montaje sistema PICCO®. Tomada de la web www.pulsion.com.

El monitor PiCCO® calcula el GC por análisis de la curva de TDTP usando la ecuación de Stewart-Hamilton⁽¹⁰²⁾. Para determinar el GC se precisa la inyección en bolo del indicador, normalmente suero salino isotónico, a través de la luz del catéter venoso central que tiene el sensor de temperatura externo. Una vez en el torrente sanguíneo, el termistor de la punta del catéter arterial PiCCO® detecta las variaciones de la temperatura generando la curva de termodilución (figura III.26.).

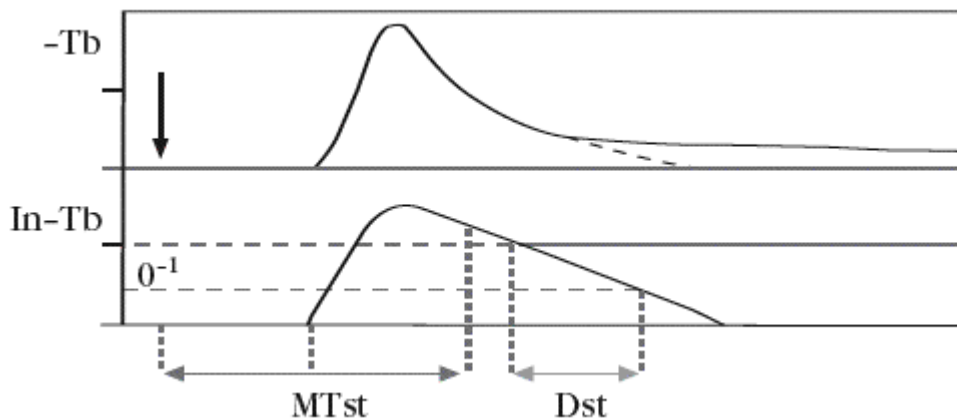
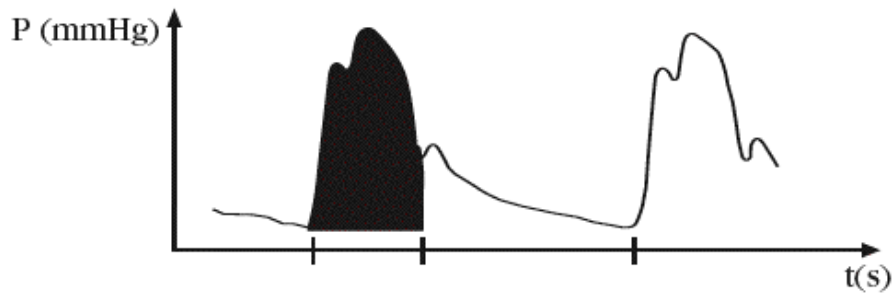


Figura III.26. Curva de termodilución. Tomada de la web www.pulsion.com.

Simultáneamente al proceso de termodilución se realiza el análisis del contorno de la onda de pulso arterial (fig. III.27.), el cual nos determinará la compliance aórtica. Así se calibra el algoritmo utilizado por la tecnología PiCCO®, el volumen sucesivo del latido continuo e individual, el volumen del GC y la variación del volumen latido⁽¹⁰³⁾.



$$PiCCO = \text{cal} \cdot \text{HR} \cdot \int_{\text{Sístole}} \left(\frac{P(t)}{\text{SVR}} + C(p) \cdot \frac{dP}{dt} \right) dt$$

Figura III.27. Análisis del contorno de la onda de pulso. Tomada de la web www.pulsion.com.

Los parámetros que nos aporta el sistema PICCO están recogidos en la siguiente figura:


PiCCO-Tecnología: Valores Normales								
Parámetro	Etiqueta		Unidades	PiCCO ₂	PiCCO plus	CMS	Intelli-Vue	Dräger
I. Oxigenación								
Saturación venosa central	ScvO ₂	70 - 80	%	•				
Índice administración oxígeno	DO ₂ I	400 - 650	ml/min/m ²	•				
Índice consumo oxígeno	VO ₂ I	125 - 175	ml/min/m ²	•				
II. Flujo								
Índice cardíaco	CI	3.0 - 5.0	l/min/m ²	•	•	•	•	•
III. Precarga								
Índice volumen global al final de la diástole	GEDI	680 - 800	ml/m ²	•	•		•	•
Índice volumen sangre intratorácico	ITBI	850 - 1000	ml/m ²	•	•		•	•
IV. Sensibilidad de volumen								
Variación Volumen Eyección	SVV	≤ 10	%	•	•	•	•	•
Variación Presión Pulso	PPV	≤ 10	%	•	•	•	•	•
V. Postcarga								
Índice resistencia vascular sistémica	SVRI	1700 - 2400	dyn*s*cm ⁵ /m ²	•	•	•	•	•
VI. Contractilidad								
Función cardíaca indexada	CFI	4.5 - 6.5	l/min	•	•	•	•	•
Fracción Eyección Global	GEF	25 - 35	%	•	•		•	•
Contractilidad Ventrículo Izquierdo indexada	dPmx	-/-	mmHg/s	•	•		•	•
Cardiac Power Index	CPI	0,5 - 0,7	W/m ²	•				
VII. Edema Pulmonar								
Agua Extravascular Pulmonar Indexado	ELWI	3.0 - 7.0	ml/kg	•	•	•	•	•
Índice permeabilidad vascular pulmonar	PVPI	1.0 - 3.0	-/-	•	•		•	•

Figura III.28. Parámetros que nos ofrece el sistema PICCO y su rango de normalidad. Tomada de la web www.pulsion.com.

Para la medición de termodilución se inyecta el indicador (suero salino isotónico) cuyo volumen será indicado por el monitor según el peso y talla del paciente, y cuya temperatura será inferior a $+8\text{ }^{\circ}\text{C}$ si se utiliza suero frío (variará en función del tipo de catéter arterial). Estos datos habrá que confirmarlos o modificarlos en el momento previo a realizar la calibración.

El tiempo de inyección será inferior a 5 segundos, y siempre a través de la luz con el sensor de temperatura externo (luz distal de la vía central). Tras unos 10 segundos (variará en función del GC) el termistor de la punta del catéter arterial detecta la diferencia de temperatura sanguínea, comenzando la curva de termodilución. Se recomienda realizar tres mediciones para la calibración inicial del sistema. Además, se deben repetir calibraciones al menos cada 24 horas, y por supuesto cada vez que la situación hemodinámica del paciente cambie.

En nuestro estudio se realizaba **diariamente la calibración** de 8:30 a 9:30 horas, obteniendo posteriormente el valor de **EVLWI** (valor de EVLW indexado) a primera hora de la mañana, y este dato, junto con el resto de los recogidos diariamente, se utilizaban para tomar la decisión de realizar o no balance negativo en ese paciente ese día.

III.B.5.- PROTOCOLO DE BALANCE HÍDRICO NEGATIVO

Tras haber realizado la calibración del sistema de termodilución de la mañana y conocer el valor de EVLWI de cada paciente, se aplicaba el PROTOCOLO DE BALANCE NEGATIVO PARA PACIENTES HIPOXÉMICOS. Este protocolo, como se ha dicho anteriormente, fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Virgen de las Nieves de Granada, y es el siguiente:

- **Si el EVLWI es > 9 ml/kg** se induce balance hídrico negativo mediante restricción de fluidos y/o administración de **furosemida** en infusión a un ritmo de 2mg/hora, modificando esta pauta según la evolución para lograr un **balance negativo diario entre -500 y -1500ml**, con seguimiento estrecho de parámetros hemodinámicos, respiratorios y de función renal.
- **Si el EVLWI es ≤ a 9ml/kg** se continua la **monitorización** y se realiza un régimen de fluidoterapia basado en la combinación de parámetros clínicos tales como la diuresis, tensión arterial, Índice Cardíaco (IC) y demás valores de precarga, postcarga y contractilidad que nos aporta el PICCO. Si en algún momento se detecta un incremento del $EVLWI \geq 9$ ml/kg, se inicia el protocolo de balance negativo.

FINALIZACIÓN DEL PROTOCOLO:

El protocolo de equilibrio de líquidos negativo se detenía una vez que el EVLWI descendía a 9 ml/kg o se observaba algún efecto adverso sobre la hemodinámica o función renal achacable al balance negativo. Del mismo modo, si después de siete días de protocolo con balance negativo la oxigenación no mejoraba, el médico responsable del paciente decidía si continuar o detener el protocolo.

III.C. DATOS Y PARÁMETROS RECOGIDOS

III.C.6.- HOJAS DE RECOGIDA DE DATOS

Cada paciente tenía asignadas tres hojas: una con los datos demográficos, otra con los parámetros a analizar cada día y la última con la pauta a seguir en función de dichos parámetros.

Los datos analizados diariamente eran de distintos tipos:

- **Clínicos:** TA, FC, diuresis, necesidad de fármacos vasoactivos...etc.
- **Analíticos:** urea, creatinina, hemoglobina...etc que se actualizaban diariamente.
- **Radiológicos:** cuadrantes afectados en la radiografía de tórax.
- **Ventilatorios:** datos del respirador como la PEEP.
- **Hemodinámicos por termodilución:** IC, EVLWI....etc.

Todos estos parámetros los iremos describiendo y analizando a continuación

DATOS HISTORIA CLÍNICA

PACIENTE Nº: NHC: EDAD: SEXO:

ANTECEDENTES PERSONALES:

MOTIVO DE INGRESO HOSPITAL:

MOTIVO INGRESO UCI:

FECHA INGRESO UCI:

DÍAS ESTANCIA UCI:

DÍAS VENTILACIÓN MECÁNICA:

PERIODO RECOGIDA DATOS:

MOTIVO INGRESO ESTUDIO: HIPOXEMIA HIPOTENSIÓN

CAUSA HIPOXEMIA:

CAUSA HIPOTENSIÓN:

DÍA INICIO PROTOCOLO: 1 2 3 4 5 6 7

DÍA SALE DEL PROTOCOLO: 1 2 3 4 5 6 7

APACHE III AL INGRESO:

ISS AL INGRESO:

Constantes diarias	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7
PaO ₂ /FIO ₂							
FIO ₂							
EVLWI							
Diuresis 24h							
Balance 24h							
Balance acumulado							
PEEP							
P. Meseta							
TA (S,D,M)							
PVC							
IC							
GEDV							
Resistencias periféricas							
SVV							
Índice permeabilidad							
RX(cuadrantes)							
Uremia							
Creatinina							
Lactato							
Proteínas Totales							
Dosis drogas vasoactivas							

PAUTA DE ACTUACIÓN

PACIENTE Nº:

NHC:

*Día 1:

*Día 2:

*Día 3:

*Día 4:

*Día 5:

*Día 6:

*Día 7:

III.C.7.- PARÁMETROS DE INTERCAMBIO GASEOSO

Se dividen en parámetros de medición directa y parámetros derivados. Éstos últimos se obtienen mediante la aplicación de fórmulas que incluyen a los primeros.

III.C.7.1.- PARÁMETROS MEDIDOS

Tras la extracción de 1-2 ml de sangre (arterial y venosa central) se transportaban en jeringas heparinizadas y en recipientes con hielo a la Unidad de Gasometrías del Hospital, donde eran procesadas en el analizador de gases, obteniéndose los siguientes parámetros:

- **Presión arterial de oxígeno (PaO₂),** expresada en milímetros de mercurio (mmHg).
- **Presión venosa de oxígeno (PvO₂),** en mmHg.
- **Presión arterial de anhídrido de carbónico (PaCO₂),** en mmHg.
- **Concentración de bicarbonato plasmático (HCO₃⁻),** en miliequivalentes por litro (mEq/L).
- **pH plasmático,** representa el estado de la homeostasis ácido-base del medio interno. Sin unidades.
- **La hemoglobina (Hb),** calculada mediante colorimetría indirecta, se expresa en gramos por decilitro (g/dl).
- **Saturación arterial de oxígeno (SaO₂),** expresada en porcentaje, indica la proporción de la molécula de hemoglobina ocupada por oxígeno. Es calculada por el analizador de gases.

- **Saturación venosa de oxígeno (SvO₂),** ídem en sangre extraída de una vena central por encima del corazón (subclavia o yugular), y se expresa en porcentaje.

III.C.7.2.- PARÁMETROS DERIVADOS

- **Contenido arterial de oxígeno (CaO₂).** Representa la cantidad de oxígeno arterial total. Se expresa en mililitros por decilitro (ml/dl).
- **Diferencia arterio-venosa de oxígeno (D(a-v)O₂).** Se calcula obteniendo la diferencia entre el contenido arterial y el venoso de oxígeno.
- **Relación presión arterial de oxígeno / fracción inspiratoria de oxígeno (PaO₂/FiO₂).** La primera se expresa en mmHg y la segunda como decimal comprendido entre 0 y 1.
- **Gradiente alveolo-arterial de oxígeno D(A-a)O₂.** Se obtiene mediante la diferencia entre la presión alveolar de oxígeno (PAO₂) y la presión arterial de oxígeno. La presión alveolar de oxígeno se calcula a través de la siguiente fórmula: $PAO_2 = P_b - P_{vH_2O} \times FiO_2 - PaCO_2 / R$, donde P_b es la presión barométrica, P_{vH₂O} es la presión del vapor de agua (47 mmHg en condiciones estándar de temperatura) y R el cociente respiratorio (relación entre producción de carbónico y consumo de oxígeno, cuyo valor normal es 0.8).

III.C.8.- PARÁMETROS DE MECÁNICA RESPIRATORIA

Para la medida de estos parámetros se utilizaron el transductor de presión y el neumotacógrafo incorporados en el respirador.

- **Volúmen corriente.** Se obtiene de la integración de la curva de flujo inspiratorio. Al estar situado el neumotacógrafo del respirador tras la válvula espiratoria es necesario restar el volumen compresible, esto es aquel que permanece en las tubuladuras por la distensibilidad de las mismas, y que se corresponde con tres veces la presión pico.
- **Presión pico (Pp).** La máxima presión en vías aéreas durante la inspiración. Representa la presión que se invierte en vencer las fuerzas elásticas (del pulmón y caja torácica) y resistivas (al flujo aéreo), que se oponen a la ventilación. Se expresa en centímetros de agua (cmH₂O).
- **Presión meseta (Pm).** La presión en vías aéreas teleinspiratoria a flujo cero, conseguido mediante una pausa inspiratoria. Esta presión equivale, en determinadas condiciones, a la presión alveolar, y representa la necesaria para vencer las fuerzas elásticas de retracción. Se expresa en cmH₂O.
- **Presión positiva espiratoria final (PEEP).** Tanto extrínseca (fijada como parámetro del respirador) como intrínseca o auto-PEEP, obtenida mediante una maniobra de oclusión manual de la salida espiratoria del respirador al final de la espiración. Se expresa en cmH₂O.

- **Compliance estática.** Expresión de la distensibilidad del sistema respiratorio (pulmón y caja torácica). Se calcula dividiendo el volumen corriente por la presión meseta menos la PEEP total (extrínseca + autoPEEP). Se expresa en ml / cmH₂O.
- **Resistencia inspiratoria de la vía aérea.** Expresión de las fuerzas que se oponen al movimiento del flujo aéreo en el sistema respiratorio. Se calcula dividiendo la resultante de la diferencia entre la presión pico y la presión meseta entre el flujo inspiratorio. Se expresa en cmH₂O/l/s.

III.C.9.- PARÁMETROS HEMODINÁMICOS

Al igual que los parámetros de intercambio gaseoso existen unos que se obtienen mediante la medición directa y otros que se derivan de éstos con la aplicación de fórmulas matemáticas.

III.C.9.1.- PARÁMETROS MEDIDOS:

Se utilizó el registro electrocardiográfico, el monitor de gasto cardíaco, un osciloscopio tipo Hellige y transductores de presión tipo transpac (Abbott). Las presiones intravasculares se obtenían de su transmisión mediante una columna de fluido a los transductores y de éstos al osciloscopio para su representación gráfica y digital. Todos los registros de presiones utilizaron como punto cero la línea media del plano lateral del tórax del paciente.

- **Frecuencia cardíaca (FC).** En latidos por minuto.
- **Tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD).** Obtenidas mediante el catéter situado en arteria carótida. Se expresa en mmHg.
- **Presión venosa central (PVC).** Mediante el catéter situado en vena cava superior. Se expresa en mmHg.

III.C.9.2.- PARÁMETROS DERIVADOS:

- **Tensión arterial media (TAM).** Es igual a la tensión arterial sistólica más un tercio de (la tensión arterial sistólica menos la tensión arterial diastólica). Se expresa en mmHg.
- **Transporte de oxígeno (TO_2).** Se define como la cantidad de oxígeno ofertada a los tejidos. Se calcula multiplicando el gasto cardíaco por el

contenido arterial de oxígeno y se expresa en mililitros / minuto / metro² (ml/min/m²).

- **Consumo de oxígeno (VO₂).** Representa el oxígeno captado por los tejidos (de forma global). Se expresa en ml/min/m².

III.C.10.- PARÁMETROS OBTENIDOS POR TERMODILUCIÓN

- **Gasto Cardíaco (GC).** Se obtiene mediante el análisis de la onda de pulso y es el resultado de multiplicar el volumen sistólico por la frecuencia cardíaca. Se expresa en litros / minuto.
- **Índice Cardíaco (IC).** Idem al anterior pero teniendo en cuenta la masa corporal. Se expresa en litros / minuto / m².
- **Volumen global al final de la diástole (GEDV).** Es la suma de los volúmenes diastólicos de las cuatro cavidades cardíacas. Se expresa en mililitros.
- **Variación del Volúmen Sistólico (VVS).** Durante el ciclo respiratorio se producen cambios en la precarga como consecuencia de los cambios en el retorno venoso. Estos cambios son expresados como variaciones en la onda de pulso, y la diferencia del volumen entre un máximo en la espiración y un mínimo en la inspiración es conocida como variación del volumen sistólico (VVS). Un valor menor o igual al 10% indica una situación óptima. Se expresa en porcentaje.
- **Agua pulmonar extravascular indexada (EVLWI).** Ya hemos hablado a lo largo del texto de su significado e importancia. El EVLWI se correlaciona con el volumen térmico extravascular en los pulmones. Valores altos indican un exceso de volumen en el parénquima pulmonar. Se expresa en mililitros /kilo.
- **Índice de Permeabilidad Pulmonar Vascular (IPVP / PVPI).** El índice de permeabilidad vascular pulmonar nos ayuda a diferenciar si el exceso de agua pulmonar extravascular se debe a un aumento de la presión hidrostática o como consecuencia de un daño pulmonar (membrana

alveolo-capilar), ya que en estas circunstancias la permeabilidad capilar se encuentra aumentada. Hay estudios que afirman que un PVPI superior a 3 sería válido para diagnosticar un síndrome de distrés respiratorio agudo/lesión pulmonar aguda ^(104,105).

- **Resistencias Vasculares Sistémicas indexadas (R V S I)**. Se calcula a través del gradiente de presiones desde la aorta hasta la aurícula derecha, y está inversamente relacionada con el flujo sanguíneo expresándose en $\text{din}\cdot\text{seg}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$.

III.C.11.- PARÁMETROS ANALÍTICOS

Se obtenían diariamente, con la extracción a primera hora de la mañana de una bioquímica sanguínea que era enviada al laboratorio de urgencias del hospital.

- **Creatinina (Cr).** Es un compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina (que es un nutriente útil para los músculos). Se trata de un producto de desecho del metabolismo normal de los músculos que habitualmente produce el cuerpo en una tasa muy constante (dependiendo de la masa de los músculos), y que normalmente filtran los riñones excretándola en la orina. La medición de la creatinina es el modo más simple de monitorizar la correcta función de los riñones. Se expresa en miligramos / decilitro.
- **Urea (Ur).** La urea es el resultado final del metabolismo de las proteínas. Se forma en el hígado a partir de la destrucción de las proteínas. es un parámetro que indica la función renal, aunque puede estar alterado en enfermedades del hígado o en la deshidratación. Se expresa en miligramos / decilitro.
- **Proteínas totales.** Las proteínas totales son el resultado de sumar los distintos componentes proteicos presentes en el organismo tales como: Alfa1, alfa2, beta gamma globulina y albúmina. Se expresan en gramos / decilitro.
- **Lactato.** El lactato es un ácido fuerte y se encuentra casi en su totalidad disociado en forma de lactato e ión hidrógeno. La concentración de lactato aumenta cuando la tasa de producción supera la tasa de eliminación. Su acumulación puede provocar una importante disfunción

celular y orgánica de todos los sistemas del organismo dando lugar a un cuadro metabólico denominado acidosis láctica. Se expresa en mmol/L.

III.D. CUANTIFICACIÓN DEL BALANCE

El balance hídrico diario se recogía en una gráfica de enfermería como la que se muestra a continuación.

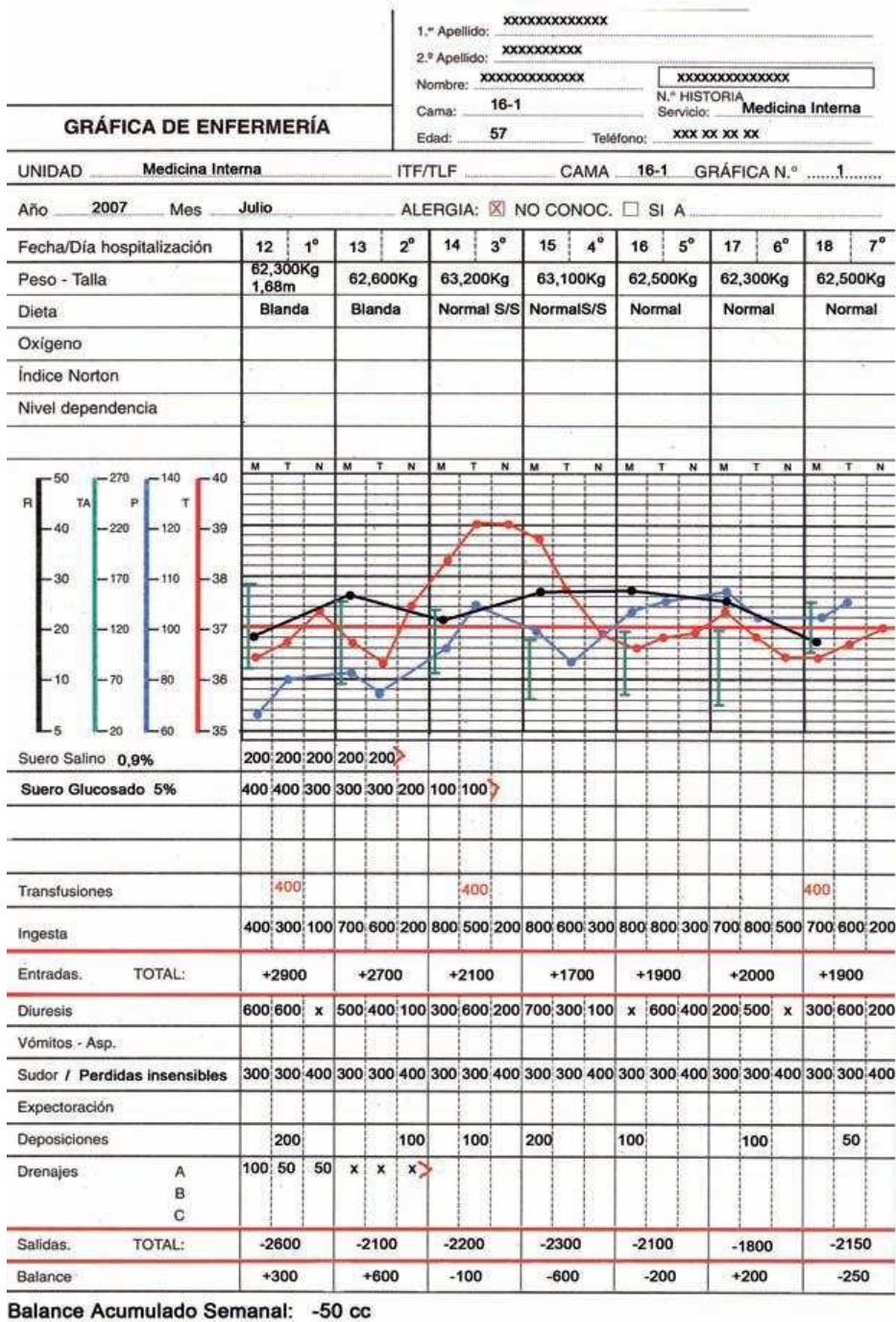


Figura III.29. Gráfica de enfermería donde se recogen los datos de los pacientes

- **Balance diario:** se expresaba en mililitros y era el resultado de sumar las entradas de líquidos (en positivo) y las salidas (en negativo) diarias. Se usaba el balance diario del día anterior como guía para ver si ese día se había realizado el protocolo correctamente. Podía ser positivo, negativo o cero.
- **Balance acumulado o total:** el balance que el paciente hizo mientras estuvo sometido al protocolo. Se usaba para ver si el paciente había cumplido o no el protocolo una vez había terminado. Expresado igualmente en mililitros y podía ser negativo, cero o positivo.

En los pacientes críticos las **pérdidas insensibles** juegan un papel importante en el cálculo de equilibrio de líquidos. Estas pérdidas se calcularon utilizando la fórmula, $IL (ml) = 400 \times B.S.A. (m^2) \times 24h$. BSA = área de superficie corporal calculada según la fórmula de **Dubois**⁽¹⁰⁶⁾, $BSA (m^2) = 0,007184 \times peso (kg) \times altura(cm)$. Si la fiebre estaba presente, la IL aumentó en un 10% por cada grado por encima de 37°C por hora. Si el paciente estaba siendo sometido a ventilación mecánica la IL se dividía por 2.

Según el balance acumulado total, a cada paciente se le asignó a un grupo

- grupo que hizo balance hídrico negativo (**NFB**), formado por 33 pacientes.
- grupo que hizo balance positivo (**PFB**), con 11 pacientes..

III.E. ANALISIS ESTADISTICO Y SOPORTE

Los datos fueron analizados con el programa **SPSS versión 18.0**.

Se utilizó estadística descriptiva.

Los datos se expresaron como medianas, rangos intercuartílicos y frecuencias.

-Se utilizó la mediana como medida de tendencia central porque se influye menos por los valores extremos.

-Como medida de dispersión se tomó el rango que recoge la diferencia entre el valor mínimo y máximo de la variable.

El análisis de comparación de medias se realizó con test no paramétricos:

- **test de Wilcoxon** para comparar variables cuantitativas en dos grupos relacionados.
- **test U de Mann Whitney** para comparar variables cuantitativas en dos muestras independientes.
- Para las variables cualitativas se utilizó la prueba de **Chi²**.

Un valor de **p <0,05** fue considerado significativo.

➤ **Calculo del tamaño de muestra.**

Se aplicó la fórmula del tamaño muestral y nos dio como resultado

n = 44.

$$n = (2 \times S^2 / \vartheta^2) \times f$$

El análisis estadístico se realizó mediante el programa informático de estadística SPSS, versión 18.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois). Los datos recogidos habían sido previamente clasificados en una base de datos (Access, Microsoft Office). Se utilizó un ordenador personal PC, con procesador Pentium IV (Intel Centrino 2) con 496 Mbytes de memoria RAM y 30 GBytes de disco duro.

III.F. MÉTODO DE OBTENCIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA

Las referencias bibliográficas en las cuales se apoya la presente tesis doctoral se han obtenido mediante búsqueda en la base de datos **MEDLINE**, a la que se ha tenido acceso a través de internet en la siguiente dirección:

www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/

- Se utilizaron las **palabras claves**: “extravascular lung wáter”; “ negative fluid balance “; “Acute Lung Injury”;“ acute respiratory distress síndrome”; “Intensive Care Unit”; “hypoxemic patients”. La búsqueda se centró fundamentalmente en los últimos 15 años (2000-2015) aunque se hace referencia también a textos más antiguos que nos han parecido relevantes.

Otros documentos originales fueron recogidos en la Biblioteca del Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Igualmente, se han obtenido artículos y referencias de interés en las mismas citas bibliográficas de algunos autores consultados.

IV. RESULTADOS

IV.A. PARÁMETROS PREVIOS AL PROTOCOLO

IV.A.1.- CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES

Se han incluido durante el periodo analizado 44 pacientes en total.

De los 44 pacientes, 33 hicieron balance hídrico negativo (grupo NFB) y 11 hicieron balance hídrico positivo (grupo PFB).

Los datos demográficos, scores de gravedad y otras características generales están recogidos en la **tabla IV.1.**, no encontrándose diferencias significativas entre los dos grupos salvo en el balance hídrico y en el porcentaje de cumplimiento del protocolo que fue superior en los pacientes que hicieron balance hídrico negativo; en estos, el protocolo se cumplió el 71 % de los días previstos frente al 17 % , entre los que no hicieron balance hídrico negativo ($p < 0,001$).

En los dos grupos predominaban los varones y la mediana de edad en ambos está por encima de los 50 años.

Los scores de gravedad que se utilizaron fueron el APACHE III y el ISS score (en el caso de los pacientes traumatizados). Se observó una tendencia a la mayor gravedad en el grupo NFB aunque ésta no fue estadísticamente significativa.

En cuanto al motivo de ingreso en UCI, en los dos grupos fueron mayoría las causas neurológicas, seguidas de las enfermedades respiratorias, y la sepsis. El resto de las causas de ingreso fueron: traumas sin traumatismo

craneoencefálico (TCE), TCE, Postoperatorio de cirugía cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

Al comparar las causas de hipoxemia en los dos grupos tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,9$), siendo la principal causa en ambos grupos el SDRA secundario a sepsis (con un $n = 18$ en el grupo NFB, y $n = 6$ en PFB). Otras causas de hipoxemia fueron: por trauma, por edema agudo de pulmón (EAP), por hemoptisis, hipoxemia sin SDRA y otros.

La mediana de los días de ventilación mecánica fue de 14 (7, 28) en NFB, y de 18 (8, 36) días, para PFB, sin significación estadística ($p = 0,4$).

Los días de estancia en UCI fueron menos en el grupo NFB con mediana y rango de 21 (13, 42), que en el grupo PFB, que fueron de 30 (13, 43), sin llegar a ser estas diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,7$).

El porcentaje de éxitus fue mayor (aunque no significativo) en el grupo PFB (36,4 % en UCI y 45,5 % en hospital), mientras que en el grupo NFB fue de 18,2 % en UCI y de 24,2% en hospital.

Todos los datos anteriormente referidos están recogidos en la siguiente tabla.

Tabla IV.1. Características generales de los pacientes

	Grupo NFB (n=33)	Grupo PFB (n= 11)	p
Sexo (varones)	22 (66,7 %)	10 (90,9 %)	p = 0,1
Edad (años)	58 (43 , 66)	52 (31 , 71)	p = 0,6
APACHE III score	45 (30 , 63)	62 (34, 111)	p = 0,3
ISS score (traumas)	(n=5) 29 (22 ,36)	(n=3) 41 (13 , 54)	p = 0,5
Balance (ml)	-3627 (-5931,-1880)	+3554 (200 , 4516)	p < 0,001
Cumplimiento de protocolo (% de los días)	71 (50 , 100)	17 (0, 37)	p < 0,001
causa ingreso en UCI			
. Neurológicos	12 (36,4 %)	3 (27,3 %)	
.Sepsis	5 (15,2 %)	2 (18,2 %)	
.Trauma no TCE	3 (9,1 %)	2 (18,2 %)	p = 0,7
.Operado C. Cardíaca	4 (12,1 %)	1 (9,1 %)	
.TCE	2 (6,1 %)	1 (9,1 %)	
.Enf respiratoria	5 (15,2 %)	2 (18,2 %)	
.ICC	2 (6,1 %)	0 (0%)	
Causa de hipoxemia			
.ARDS por sepsis	18 (54,5%)	6 (54,5%)	
.ARDS por trauma	3 (9,1%)	1 (9,1%)	
.ARDS por EAP	3 (9,1%)	1 (9,1%)	p = 0,9
.ARDS por hemoptisis	1 (3%)	1(9,1%)	
.ARDS por otros	4 (12,1 %)	1 (9,1%)	
.Hipoxemia no SDRA	4 (12,1 %)	1 (9,1%)	
Duración VM (días)	14 (7 , 28)	18 (8 , 36)	p = 0,4
Estancia UCI (días)	21 (13 , 42)	30 (13, 43)	p = 0,7
Exitus en UCI	6 (18,2%)	4 (36,4 %)	p = 0,2
Exitus Hospital	8 (24,2 %)	5 (45,5 %)	p = 0,2

*Las variables cuantitativas se han expresado en medianas y rango intercuartílico y las variables cualitativas en frecuencias absolutas y porcentajes.

Gráfico IV.1. Distribución de los pacientes por género en el grupo NFB.

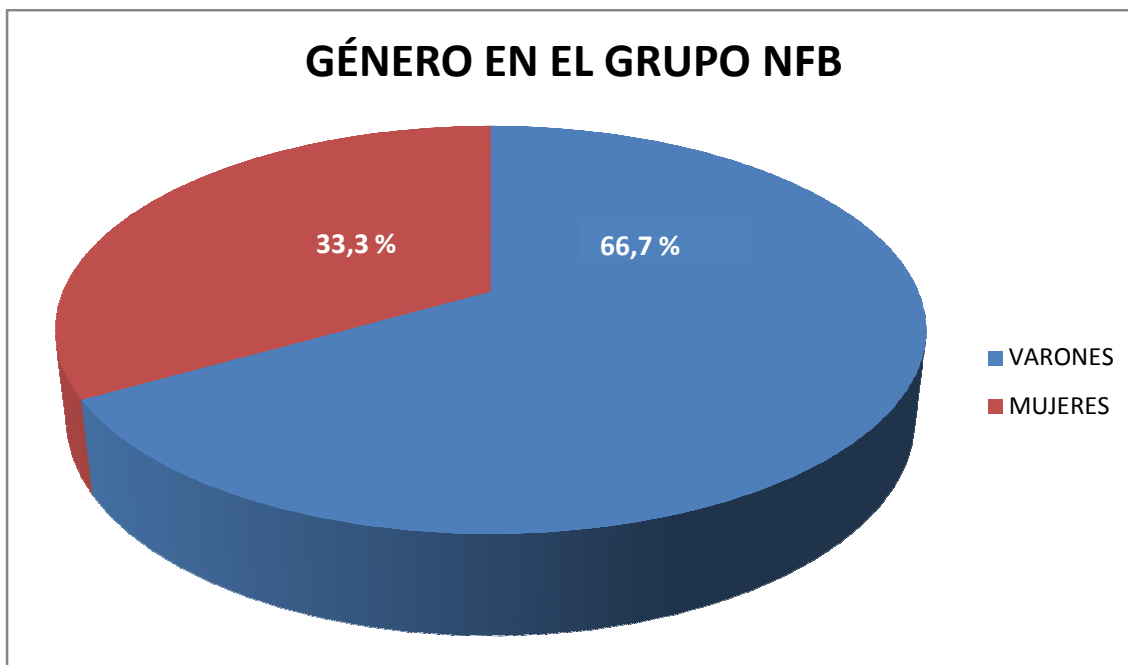


Gráfico IV.2. Distribución de los pacientes por género en el grupo PFB.

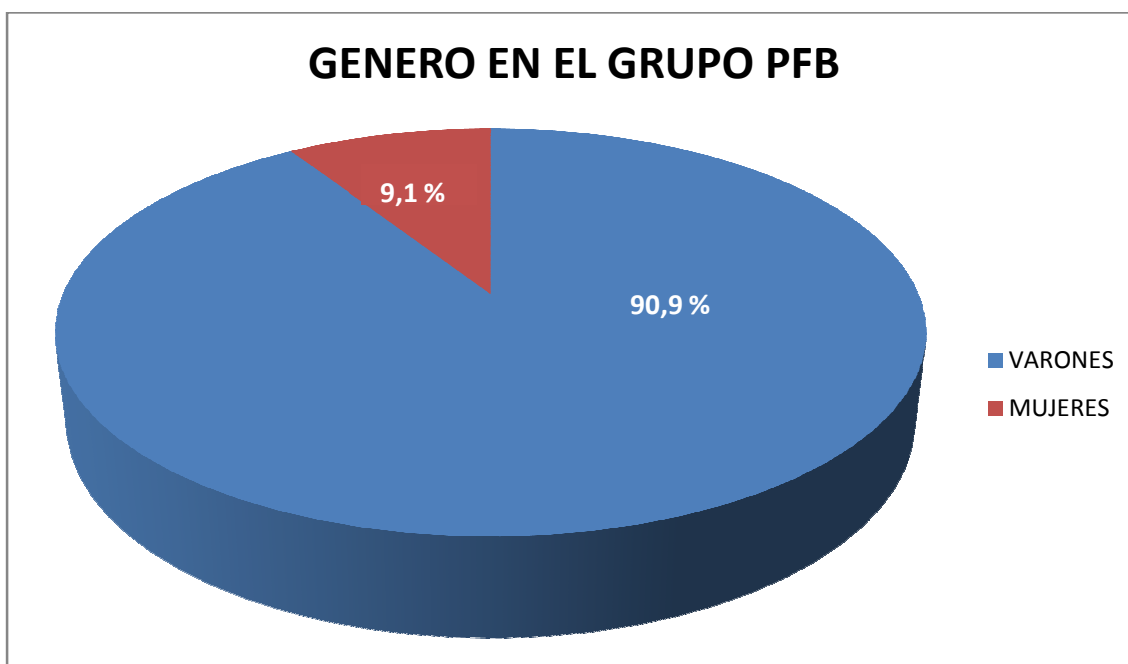


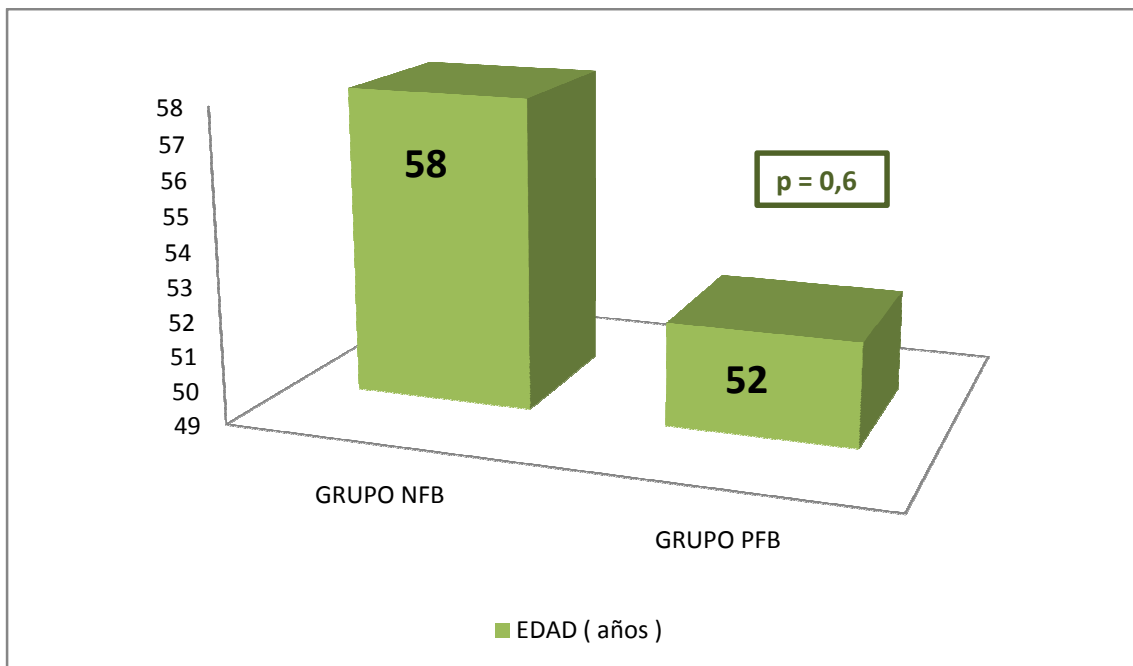
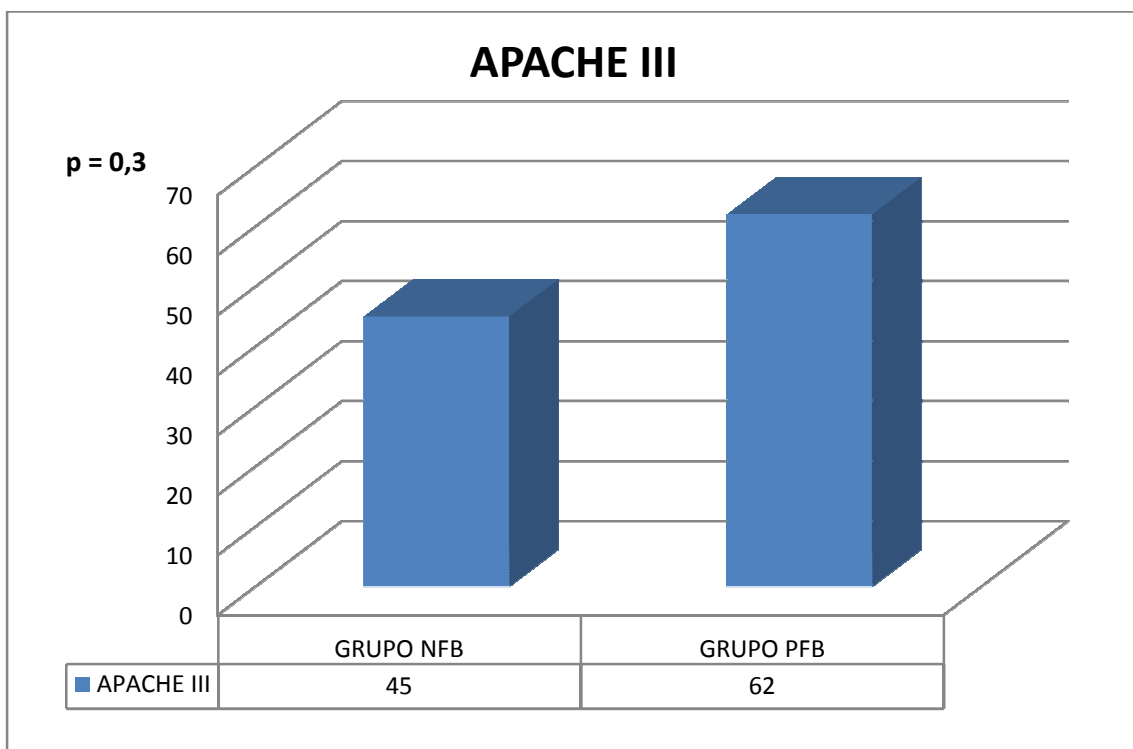
Gráfico IV.3. Mediana de edad en ambos grupos.**Gráfico IV.4.** APACHE III al inicio en ambos grupos.

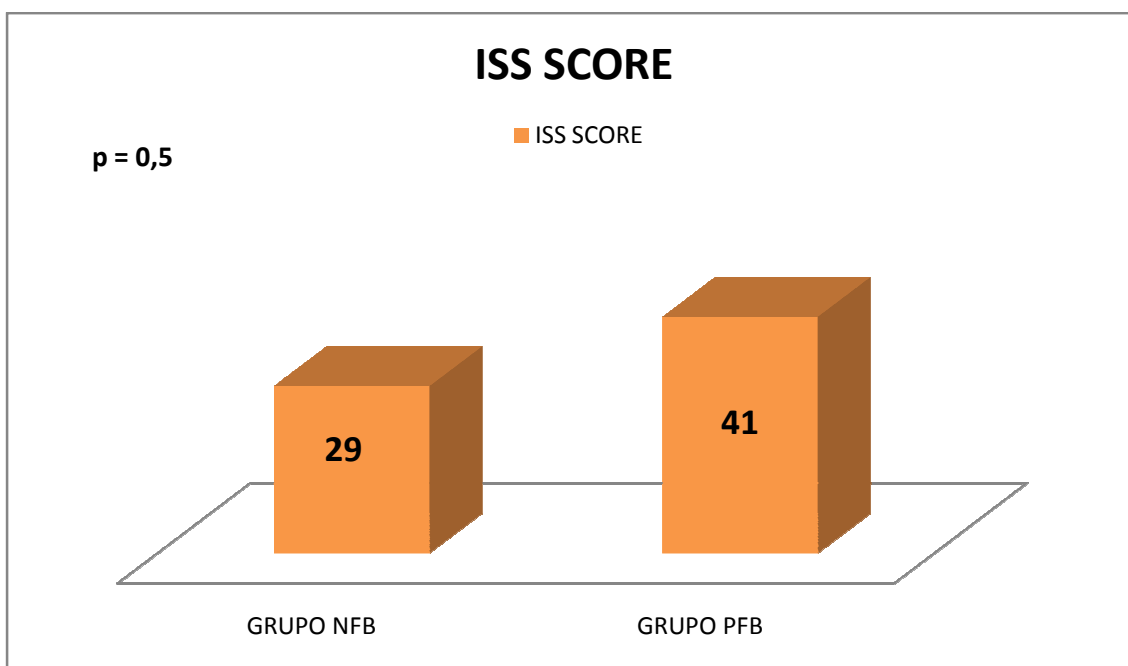
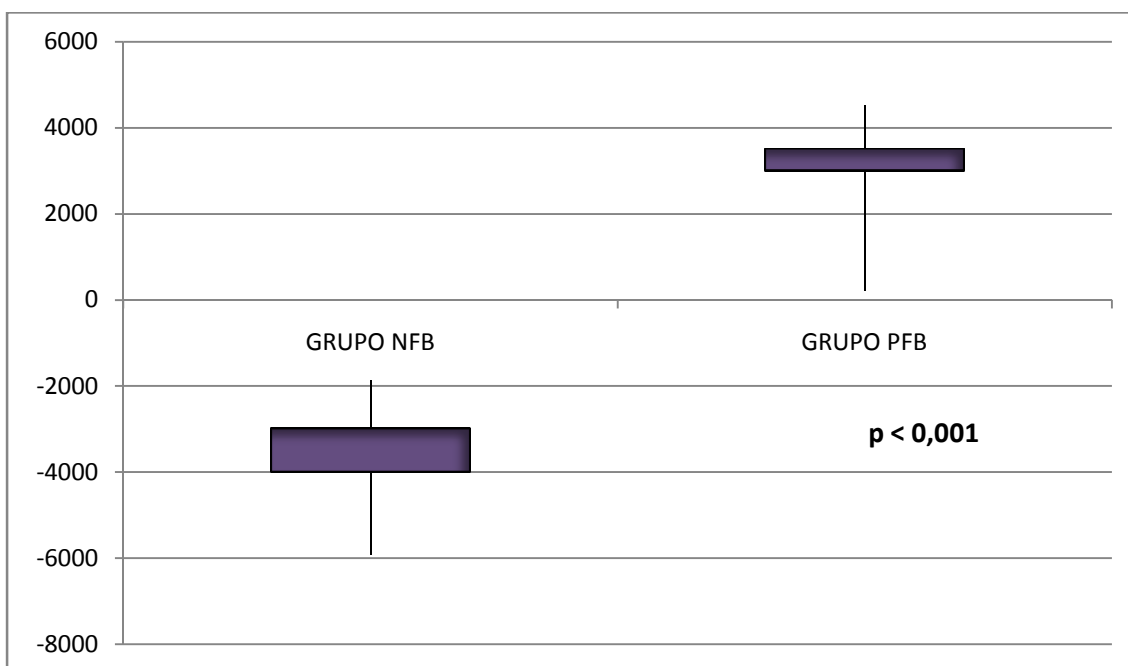
Gráfico IV.5. ISS score en los dos grupos al inicio.**Gráfico IV.6.** Balance hídrico en ambos grupos tras el protocolo.

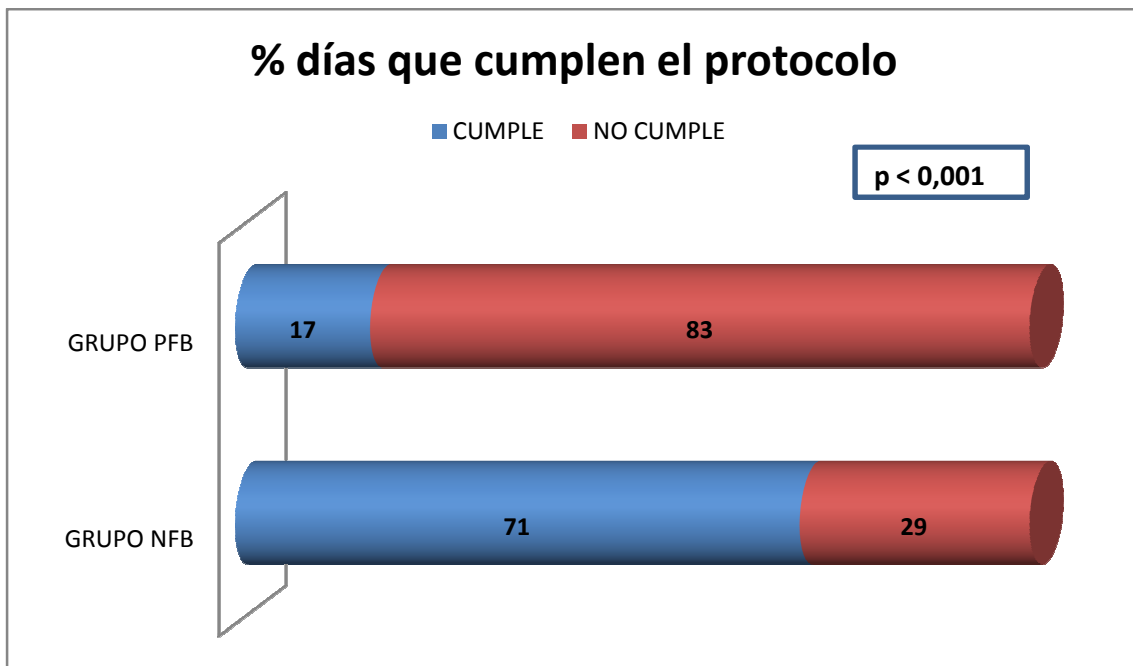
Gráfico IV.7. Cumplimiento del protocolo en ambos grupos.

Gráfico IV.8. Motivos de ingreso en UCI en el grupo NFB.

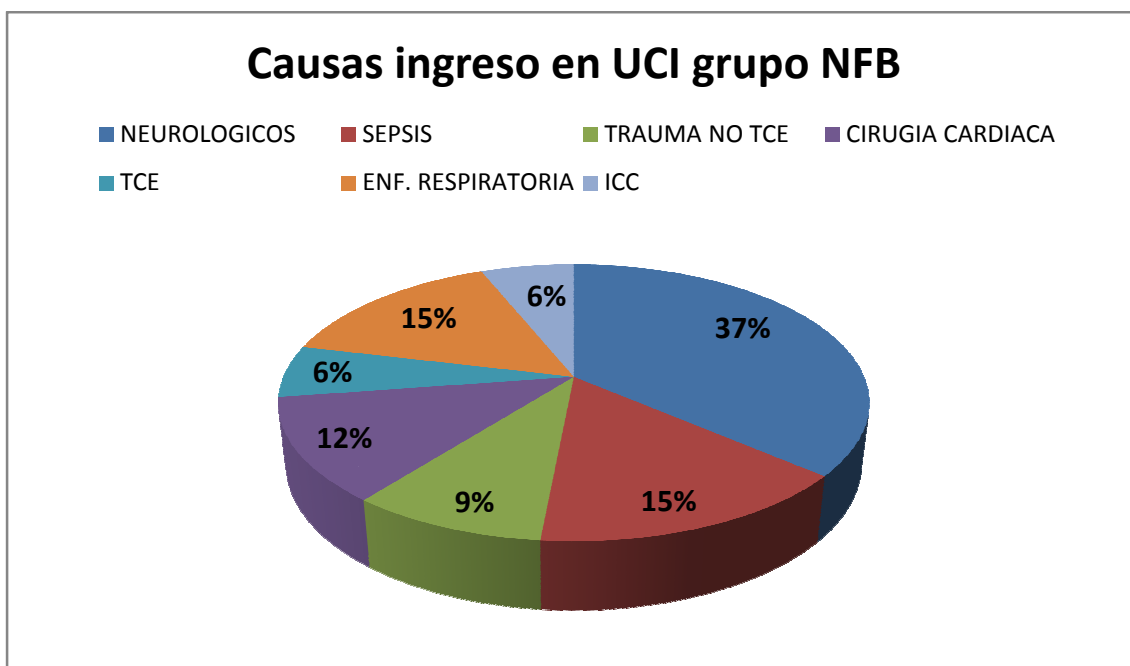


Gráfico IV.9. Motivos de ingreso en UCI en el grupo PFB.

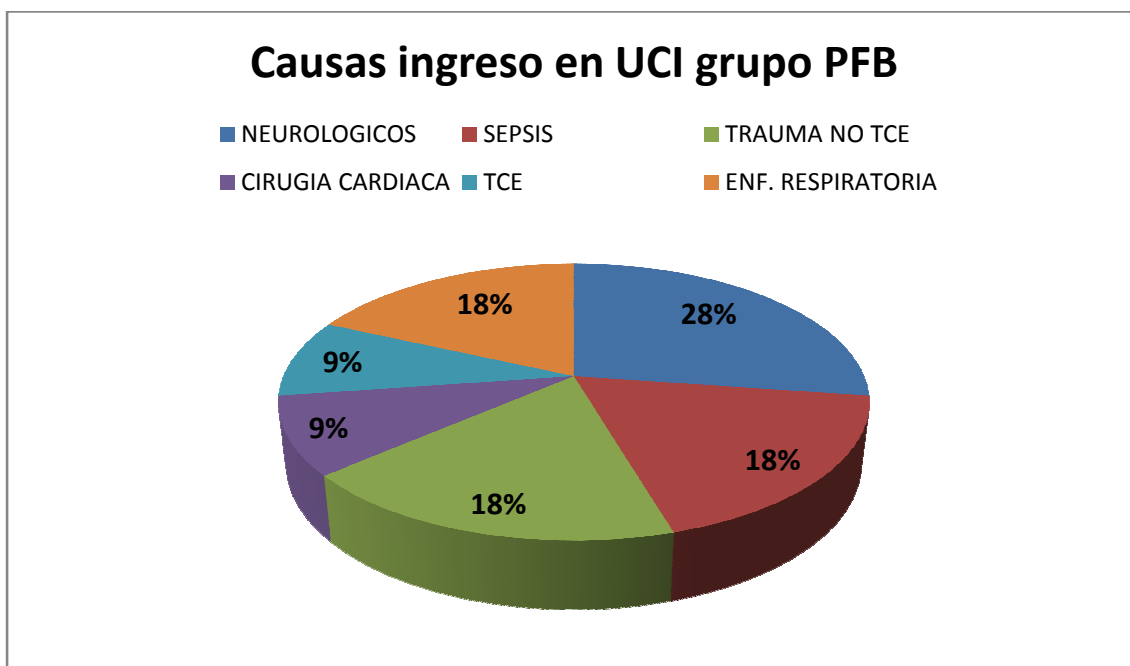


Gráfico IV.10. Causas de hipoxemia en el grupo NFB.

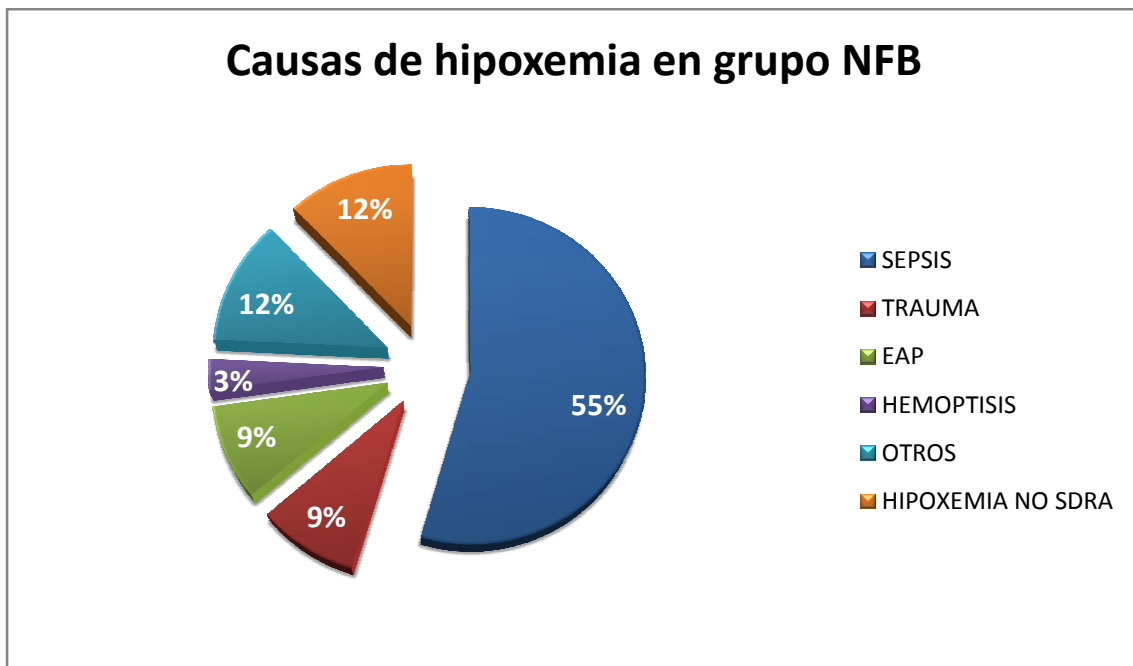


Gráfico IV.11. Causas de hipoxemia en el grupo PFB.

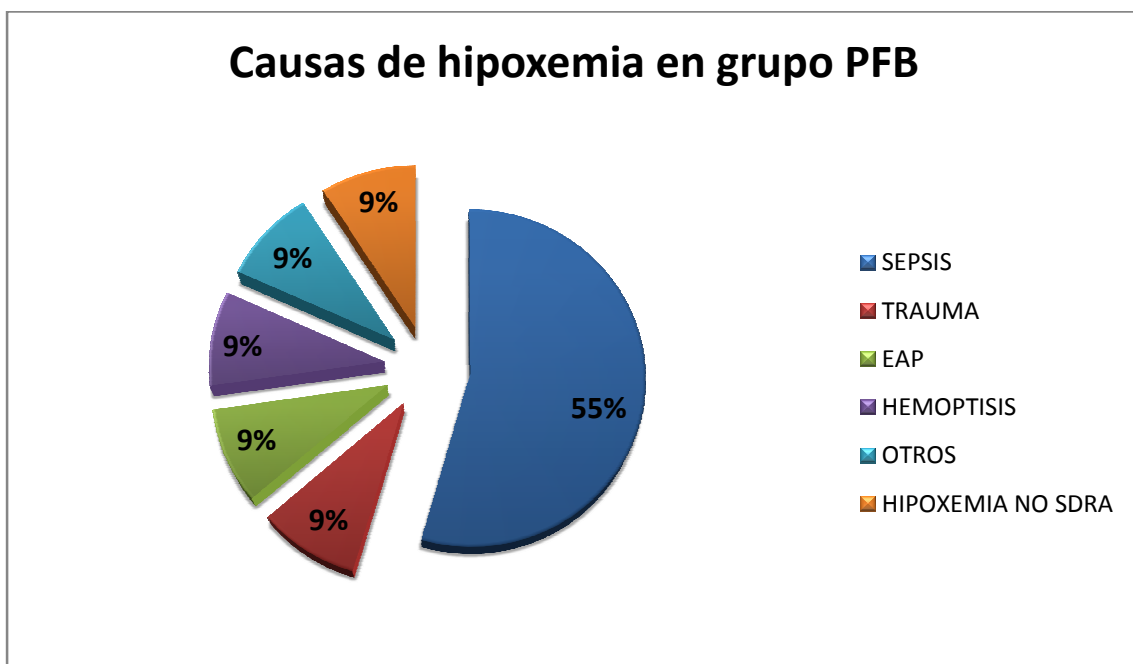


Gráfico IV.12. Días de ventilación mecánica en ambos grupos.

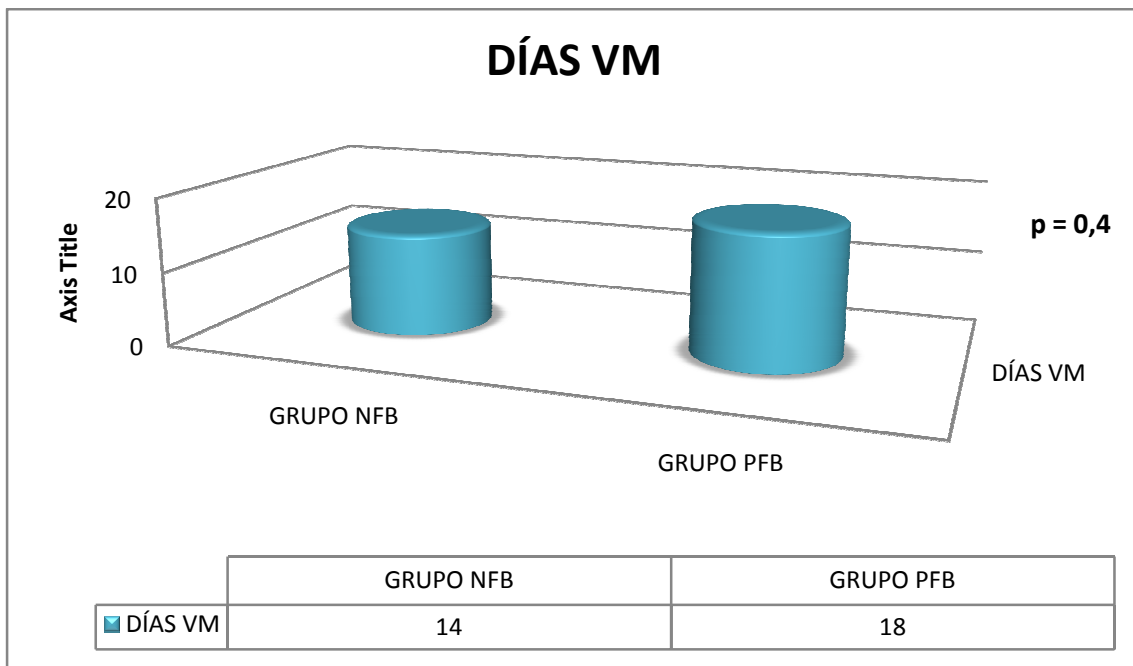


Gráfico IV.13. Días de estancia en UCI en ambos grupos.

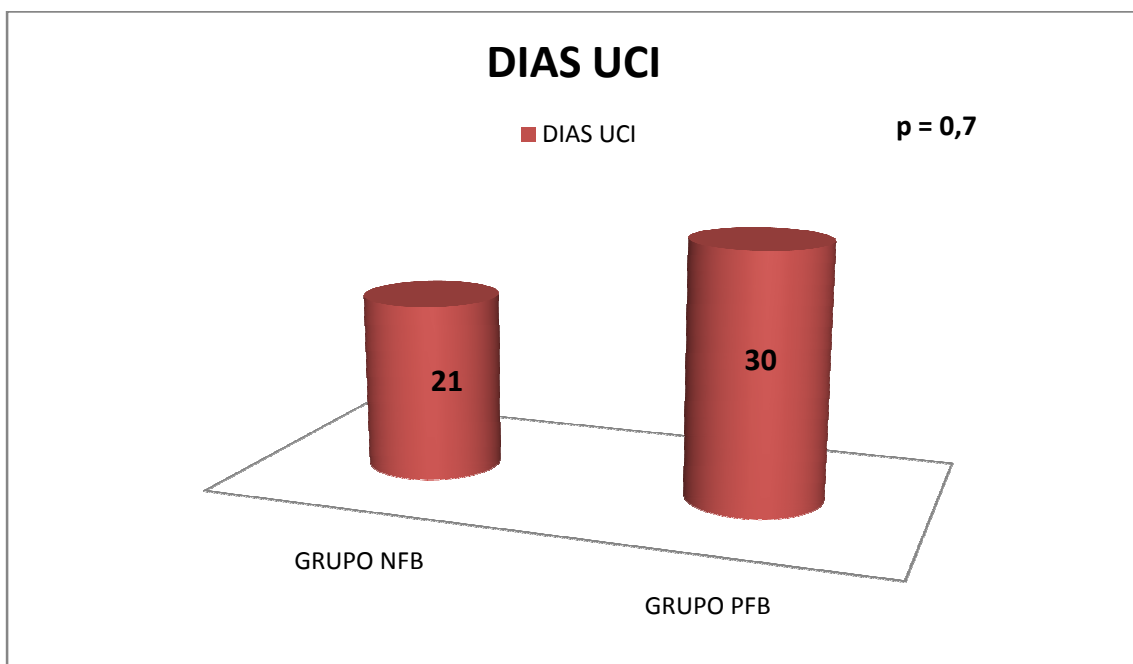


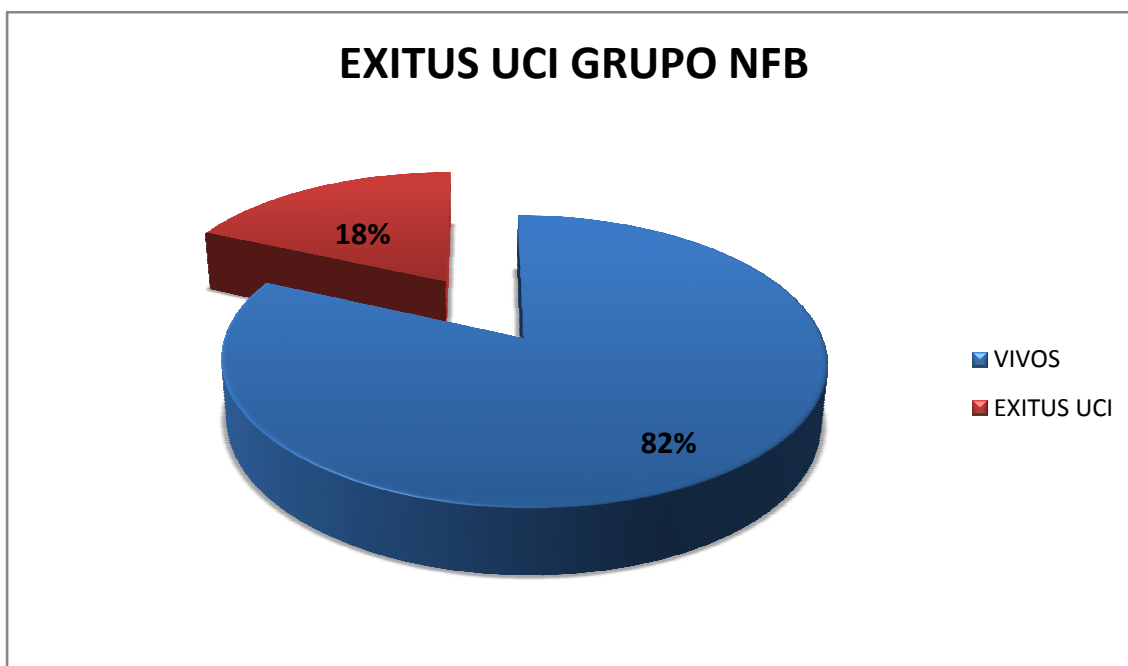
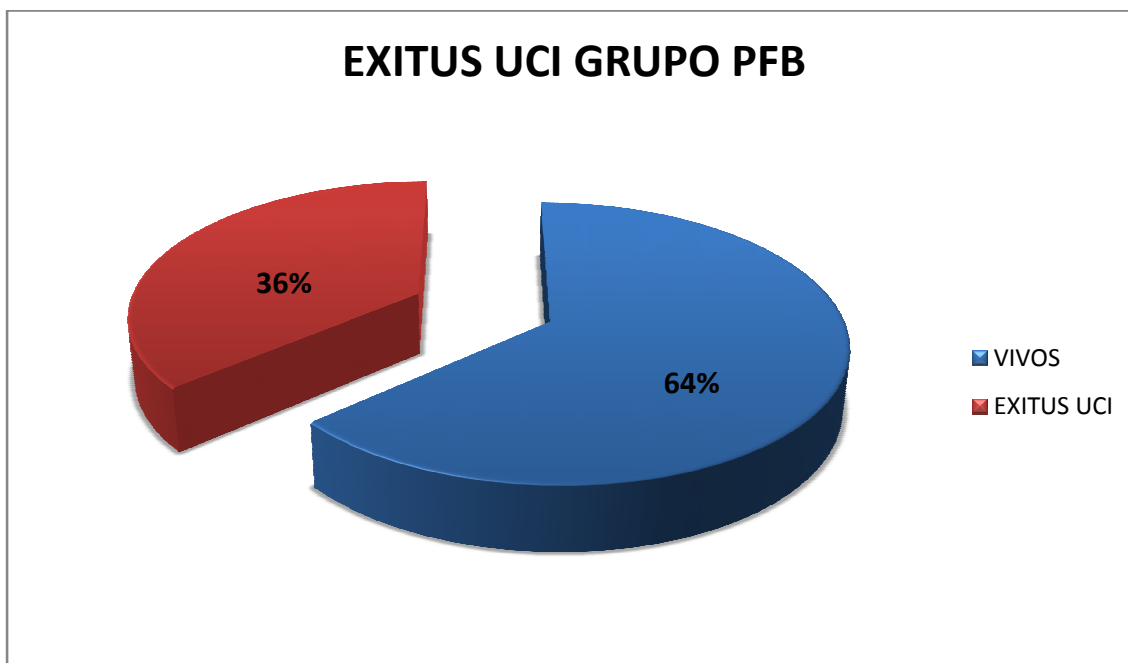
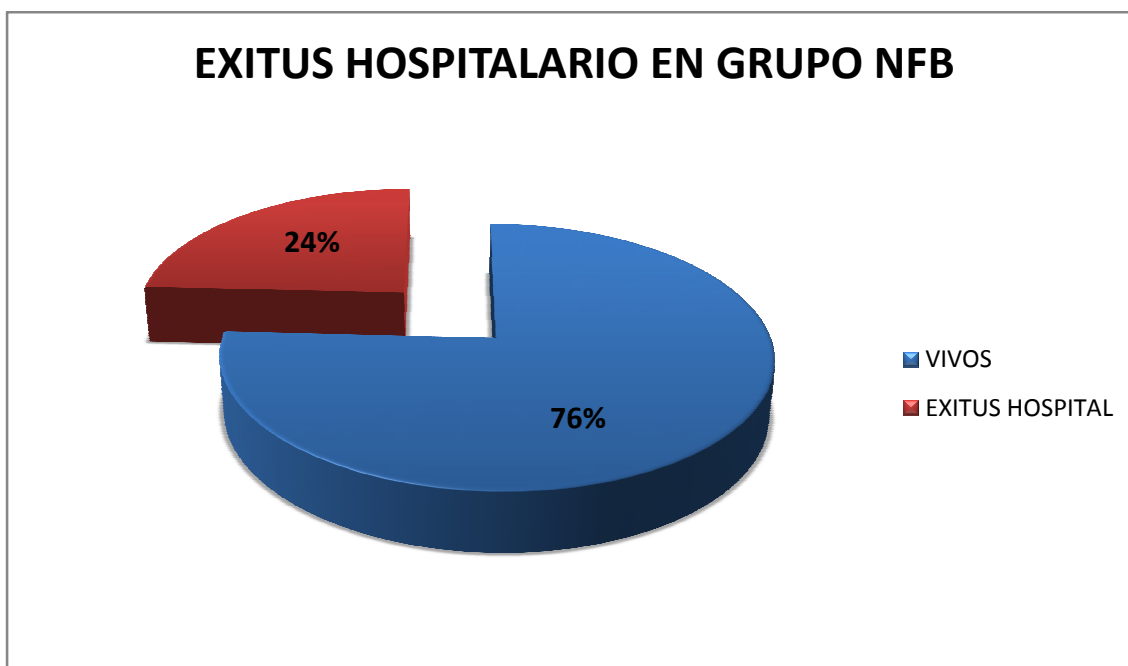
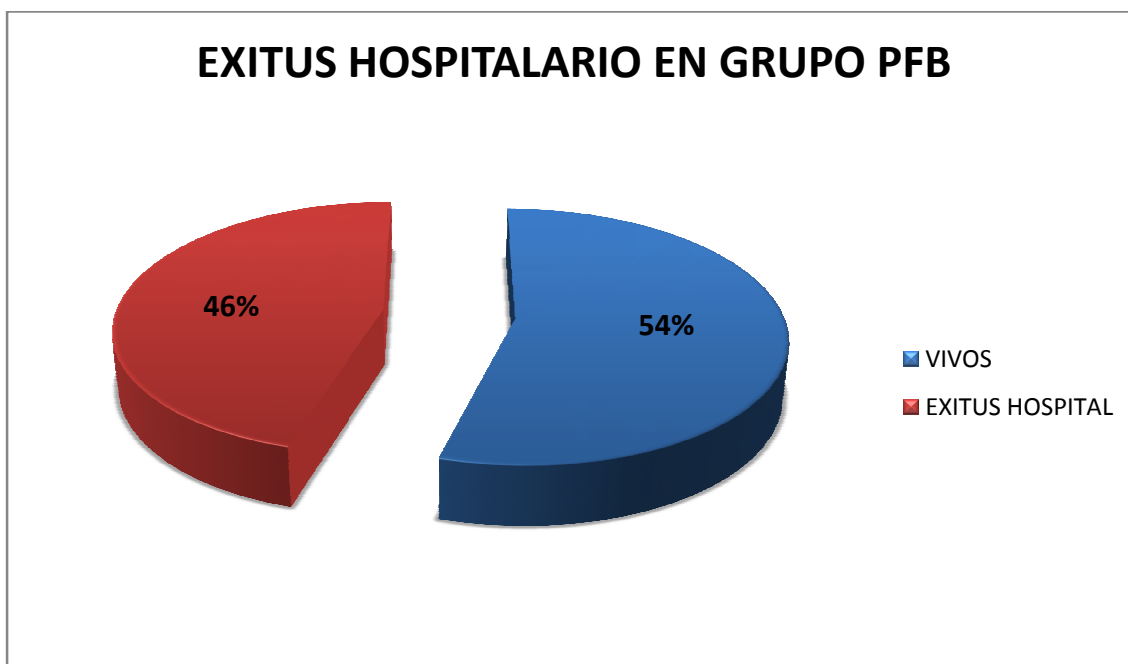
Gráfico IV.14. Éxitos en UCI en grupo NFB.**Gráfico IV.15.** Éxitos en UCI en grupo PFB.

Gráfico IV.16. Éxito hospitalario en el grupo NFB.**Gráfico IV.17.** Éxito hospitalario en el grupo PFB.

IV.A.2.- PARÁMETROS ANTES DE INICIAR EL PROTOCOLO EN AMBOS GRUPOS.

Al analizar cómo estaban los pacientes desde el punto de vista respiratorio y hemodinámico antes de iniciar el protocolo, podemos decir lo siguiente:

- Los pacientes que hicieron balance negativo y por tanto se clasificaron posteriormente en el grupo NFB, estaban más hipoxémicos (PaO_2 / FiO_2 de 145) que los que hicieron balance positivo (PaO_2 / FiO_2 de 216), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,038$).
- Los pacientes del grupo NFB necesitaban al inicio del protocolo PEEP más elevadas (10 frente a 6 cmH_2O), no siendo significativo; y precisaban también FiO_2 más altas (80 frente a 60 %), sin significación estadística.
- Desde el punto de vista de la hemodinámica, los pacientes del grupo NFB tenían tensiones arteriales medias más elevadas, Índices Cardíacos más altos y valores de precarga mayores que el grupo de balance positivo, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Los que sí fue significativo ($p = 0,005$) son las diferencias entre los dos grupos en los valores de presión venosa central (PVC) antes de iniciar el protocolo, siendo de + 12 mmHg en el grupo NFB y de + 6 mmHg en el grupo PFB.
- La necesidad de drogas vasoactivas era igual en ambos grupos antes de iniciar el protocolo (81,8 % de los pacientes).

- Los datos analíticos de función renal (Creatinina y Urea) eran similares en ambos grupos al inicio del protocolo.
- Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar las proteínas totales en ambos grupos, siendo más elevada en el grupo de NFB con $p = 0,034$.

Todos estos datos, y más relacionados con el tema, se encuentran recogidos en la tabla IV.2.

Tabla IV.2. Parámetros respiratorios y hemodinámicos antes de iniciar el protocolo

PARÁMETROS AL INICIO DEL PROTOCOLO	GRUPO PACIENTES BALANCE NEGATIVO	GRUPO PACIENTES BALANCE POSITIVO	Significación p<0.05
FiO ₂ (%)	80 (62 , 100)	60 (50 , 85)	p= 0,068
PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	145 (106 , 200)	216 (137 , 260)	p= 0,038
EVLWI (ml/kg)	14 (11 , 18)	11 (10 , 14)	p= 0,114
PEEP (cm H ₂ O)	10 (8 , 12)	6 (5 , 10)	p= 0,134
P. meseta (cm H ₂ O)	25 (22 , 29)	24 (23 , 31)	p= 0,713
IPVP (-/-)	2.5 (1.5 , 3.5)	2.1 (1.4 , 2.5)	p= 0,254
Rx de tórax(cuadrantes)	2 (2 , 4)	2 (2 , 4)	p= 0,654
TAM (mm Hg)	93 (77 , 105)	83 (72 , 91)	p= 0,112
PVC (cm H ₂ O)	12 (7 , 15)	6 (4 , 8)	p= 0,005
IC (L/min/m ₂)	3.6 (2.9 , 4.5)	3.6 (2.7 , 4.9)	p= 0,725
GEDVI (ml/m ₂)	856 (704 , 993)	721 (650 , 840)	p= 0,136
RVSI(dyn x s x cm ⁻⁵ x m ²)	1770 (1345 , 2099)	1631 (1120 , 2140)	p= 0,343
Lactato sangre (mEq /L)	1.5 (1.0 , 2.9)	2.0 (1.4 , 2.9)	p= 0,284
Drogas vasoactivas (sí)	27 (81,8 %)	9 (81,8 %)	N.S.
Creatinina (mg/dl)	1.1 (0.7 , 1.8)	1.2 (0.5 , 2.1)	p= 0,924
Urea (mg/dl)	48 (28 , 83)	47 (36 , 103)	p= 0,755
Proteínas totales (g/dl)	5.1 (4.4 , 5.6)	4.7 (4.4 , 5.5)	p= 0,034

*Las variables cuantitativas se han expresado en medianas y rango intercuartílico y las variables cualitativas en frecuencias absolutas y porcentajes.

IV.B. PARAMETROS TRAS EL PROTOCOLO

IV.B.3. PARÁMETROS RESPIRATORIOS TRAS EL PROTOCOLO

IV.B. 3.1- EN EL GRUPO DE BALANCE NEGATIVO (GRUPO NFB).

La función respiratoria de los pacientes que hicieron balance hídrico negativo mejoró sustancialmente y de manera estadísticamente significativa.

- La FiO_2 se pudo bajar de un 80% al inicio del protocolo a un 60% tras el balance negativo con una significación de $p < 0,001$.
- La hipoxemia mejoró también significativamente ($p < 0,001$), subiendo la PaO_2 / FiO_2 de 145 al inicio a 210 posteriormente.
- También se constató descenso estadísticamente significativo del EVLWI con el balance negativo, bajando de 14 al principio hasta 10 ml / Kg, con $p < 0,001$.
- Otros valores indicativos de mecánica respiratoria, como la PEEP y la presión meseta descendieron también de manera estadísticamente significativa con $p = 0,002$ para la PEEP que pasó de 10 a 8 cmH_2O , y una $p = 0,001$ en el caso de la presión meseta que también descendió de 25 a 20.

- La mediana de los cuadrantes afectados en la radiografía de tórax antes y después de la depleción hídrica no varió (2 cuadrantes), pero sí lo hicieron los rangos que pasaron de (2 , 4) antes, a (1, 2) tras el protocolo (con $p = 0,007$).
- El índice de permeabilidad vascular pulmonar, que es indicativo de edema pulmonar cuando está por encima de 3, también descendió de manera estadísticamente significativa ($p < 0,001$), pasando de 2.5 a 2.0 tras el protocolo.

Todos estos datos se encuentran recogidos con sus valores en medianas y rangos intercuartílicos en la siguiente tabla.

Tabla IV.3. Parámetros respiratorios en el grupo de NFB antes y después del protocolo

	INICIO PROTOCOLO	FINAL PROTOCOLO	p
FIO ₂ (%)	80 (62 , 100)	60 (50 , 60)	p < 0,001
PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	145 (106 , 200)	210 (164 , 248)	p < 0,001
EVLWI (ml/kg)	14 (11 , 18)	10 (8 , 14)	p < 0,001
PEEP (cm H ₂ O)	10 (8 , 12)	8 (6 , 10)	p = 0,002
Presión meseta (cm H ₂ O)	25 (22 , 29)	20 (19 , 25)	p = 0,001
IPVP (-/-)	2.5 (1.5 , 3.5)	2.0 (1.3 , 2.6)	p < 0,001
Rx de tórax (cuadrantes)	2 (2 , 4)	2 (1 , 2)	P = 0,007

*Las variables cuantitativas se han expresado en medianas y rango intercuartílico y las variables cualitativas en frecuencias absolutas y porcentajes.

IV.B.3.2- EN EL GRUPO DE BALANCE POSITIVO (GRUPO PFB).

En el grupo que no cumplió el protocolo e hizo balance hídrico positivo (PFB), no hubo cambios estadísticamente significativos en cuanto a mejoría de la función respiratoria:

- La mediana de FiO_2 necesaria para este grupo no varió, permaneciendo en 60 %.
- No mejoró tampoco la hipoxemia de manera estadísticamente significativa ($p = 0,8$).
- Los parámetros de mecánica respiratoria no cambiaron con significación estadística, permaneciendo la presión meseta igual (en 24 cmH_2O) y la necesidad de PEEP incluso subió de 6 a 7 cmH_2O).
- Los cambios en la radiografía de tórax tampoco fueron significativos pues las medianas y los rangos permanecieron iguales 2 y (2, 4) antes y después del protocolo con $p = 0,2$.

Hubo dos parámetros en este grupo de pacientes que sí cambiaron de forma estadísticamente significativa:

- Uno fue el EVLWI que bajó de 11 a 10 ml /kg con $p = 0,04$.
- El otro parámetro fue el índice de permeabilidad vascular pulmonar (IPVP) que bajó significativamente ($p = 0,02$) de 2.1 a 1.7.

Tabla IV. 4. Parámetros respiratorios en el grupo de PFB antes y después del protocolo

	INICIO PROTOCOLO	FINAL PROTOCOLO	P
FIO ₂ (%)	60 (50 , 85)	60 (40 , 80)	p = 0,5
PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	216 (137 , 260)	205 (99 , 257)	p = 0,8
EVLWI (ml/kg)	11 (10 , 14)	10 (8 , 14)	p = 0,04
PEEP (cm H ₂ O)	6 (5 , 10)	7 (5 , 9)	p = 0,09
Presión meseta (cm H ₂ O)	24 (23 , 31)	24 (21 , 27)	p = 0,6
IPVP (-/-)	2.1 (1.4 , 2.5)	1.7 (1.1 , 2.5)	p = 0,02
Rx de tórax (cuadrantes)	2 (2 , 4)	2 (2 , 4)	p = 0,2

*Las variables cuantitativas se han expresado en medianas y rango intercuartílico y las variables cualitativas en frecuencias absolutas y porcentajes.

IV.B.4.- PARÁMETROS HEMODINÁMICOS TRAS EL PROTOCOLO

IV.B.4.1- EN EL GRUPO QUE HIZO BALANCE NEGATIVO (GRUPO NFB):

Los pacientes que cumplieron en protocolo e hicieron balance hídrico negativo no vieron cambios significativos en cuanto a la hemodinámica ni a la función renal, no afectándose por tanto en este sentido por la depleción hídrica.

- Ni la tensión arterial media (TAM), la presión venosa central (PVC), el índice cardíaco (IC), los parámetros de precarga ni de postcarga medidos por termodilución, se afectaron por el balance negativo (ver tabla 5).
- La necesidad de drogas vasoactivas, no sólo no aumentó, si no que descendió con el balance negativo, pasando de una mediana de 27 pacientes con vasoactivos al inicio del protocolo, a 20 pacientes tras el balance negativo ($p = 0,1$).
- No se encontraron diferencias significativas en cuanto a cambio en las cifras de urea y de creatinina. En 2 pacientes subió significativamente la creatinina y fueron diagnosticados de Fracaso renal agudo no oligúrico no precisando ninguna técnica de depuración extra-renal.
- El ácido láctico, marcador de gravedad en el paciente crítico, bajó de 1.5 a 1.0 mEq / L tras el protocolo, de forma significativa ($p = 0,01$).

- Las proteínas totales, subieron también significativamente tras el balance negativo con $p = 0,002$.

Tabla IV.5. Parámetros hemodinámicos y metabólicos en el grupo de NFB antes y después del protocolo.

	INICIO PROTOCOLO	FINAL PROTOCOLO	P
TAM (mm Hg)	93 (77 , 105)	93 (85 , 106)	$p = 0,2$
PVC (cm H ₂ O)	12 (7 , 15)	11 (6 , 13)	$p = 0,2$
IC (L/min/m ₂)	3.6 (2.9 , 4.5)	3.6 (2.9 , 4.1)	$p = 1$
GEDVI (ml/m ₂)	856 (704 , 993)	786 (655 , 934)	$p = 0,1$
RVSI (dyn x s x cm ⁻⁵ x m ²)	1770 (1345 , 2099)	1890 (1607 , 2321)	$p = 0,4$
Lactato sangre (mEq /L)	1.5 (1.0 , 2.9)	1.0 (0.9 , 1.9)	$p = 0,01$
Drogas vasoactivas (sí)	27 (81,8 %)	20 (60,6 %)	$p = 0,1$
Creatinina (mg/dl)	1.1 (0.7 , 1.8)	1.0 (0.7 , 1.5)	$p = 0,1$
Urea (mg/ dl)	48 (28 , 83)	69 (40 , 112)	$p = 0,06$
Proteínas totales (g/dl)	5.1 (4.4 , 5.6)	5.3 (4.9 , 5.6)	$p = 0,002$

*Las variables cuantitativas se han expresado en medianas y rango intercuartílico y las variables cualitativas en frecuencias absolutas y porcentajes.

IV.B.4.2- EN EL GRUPO QUE HIZO BALANCE POSITIVO (GRUPO PFB):

Hay dos resultados a destacar en este grupo en cuanto a los cambios hemodinámicos tras finalizar el protocolo y haber hecho balance positivo:

- La tensión arterial media (TAM) en estos pacientes, subió de manera estadísticamente significativa ($p = 0,03$), pasando de una mediana al principio de 83 mmHg, a 90 mmHg, tras hacer balance positivo.
- Otro parámetro que también subió de forma estadísticamente significativa en este grupo fue el GEDVI (Volúmen Global al final de la Diástole indexado), que es un valor indicativo de precarga, y en estos pacientes pasó de 721 a 839 ml / m₂ con una significación de $p = 0,03$.

En cuanto al resto de parámetros hemodinámicos, también hubo una tendencia a subir al final del protocolo, aunque ésto no llegó a ser estadísticamente significativo, aunque, tanto la PVC como el IC, sí aumentaron en este grupo.

La necesidad de fármacos vasoactivos disminuyó sin llegar a ser significativo.

La creatinina se mantuvo similar (de 1.2 subió a 1.3 mg / dl), y la Urea subió de 47 a 96 mg / dl, sin llegar a ser éste ascenso estadísticamente significativo ($p = 0,07$). En 3 pacientes de este grupo sí subió de forma significativa la creatinina y se catalogaron de fallo renal agudo no oligúrico, sin precisar técnicas de depuración extra-renal.

Estos datos están descritos en la tabla IV.6. a continuación.

Tabla IV.6. Parámetros hemodinámicos y metabólicos en el grupo de PFB antes y después del protocolo.

	INICIO PROTOCOLO	FINAL PROTOCOLO	p
TAM (mm Hg)	83 (72 , 91)	90 (81 , 100)	p = 0,03
PVC (cmH ₂ O)	6 (4 , 8)	8 (6 , 10)	p = 0,07
IC (L/min/m ₂)	3.6 (2.7 , 4.9)	4.2 (3.0 , 4.5)	p = 0,7
GEDVI (ml/m ₂)	721 (650 , 840)	839 (650 , 980)	p = 0,03
RVSI (dyn x s x cm ⁻⁵ x m ²)	1631 (1120 , 2140)	1632 (1470 , 2100)	p = 0,8
Lactato sangre (mEq /L)	2.0 (1.4 , 2.9)	1.4 (0.9 , 1.7)	p = 0,2
Drogas vasoactivas (sí)	9 (81,8 %)	6 (54,5 %)	p = 0,8
Creatinina (mg/dl)	1.2 (0.5 , 2'1)	1.3 (0.5 , 1.4)	p = 0,6
Urea (mg/ dl)	47 (36 , 103)	96 (44 , 142)	p = 0,07
Proteínas totales (g/dl)	4.7 (4.4 , 5.5)	4.8 (4.3 , 5.5)	p = 0,4

*Las variables cuantitativas se han expresado en medianas y rango intercuartílico y las variables cualitativas en frecuencias absolutas y porcentajes.

IV.B.5.- PARÁMETROS AL FINALIZAR EL PROTOCOLO EN AMBOS GRUPOS

A continuación se realizó una comparación entre los dos grupos de los parámetros al final del protocolo para ver si las diferencias observadas entre ambos grupos en algunos datos, eran o no estadísticamente significativas y se obtuvieron los siguientes resultados:

- Para los resultados en cuanto a los parámetros de función respiratoria no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el EVLWI, FiO_2 , PaO_2 / FiO_2 , PEEP, Presión meseta, cuadrantes en la radiografía de tórax ni IPVP.
- Para los resultados en cuanto a los parámetros hemodinámicos y de función renal al final del protocolo en ambos grupos, tampoco se observaron diferencias significativas entre ellos, salvo en el caso de las proteínas totales mostrando una significación de $p = 0,034$.

Los datos en forma de tabla se encuentran en la siguiente página (tabla número 7) y en forma de gráfico tras la tabla IV.7.

Tabla IV.7. Comparación de los parámetros al final del protocolo en ambos grupos.

PARÁMETROS AL FINAL DEL PROTOCOLO	GRUPO PACIENTES BALANCE NEGATIVO	GRUPO PACIENTES BALANCE POSITIVO	Significación p<0.05
FiO ₂ (%)	60 (50 , 60)	60 (40 , 80)	p= 0,560
PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	210 (164 , 248)	205 (99 , 257)	p= 0,578
EVLWI (ml/kg)	10 (8 , 14)	10 (8 , 14)	p= 0,870
PEEP (cm H ₂ O)	8 (6 , 10)	7 (5 , 9)	p= 0,206
P. meseta (cm H ₂ O)	20 (19 , 25)	24 (21 , 27)	p= 0,098
IPVP (-/-)	2.0 (1.3 , 2.6)	1.7 (1.1 , 2.5)	p= 0,472
Rx de tórax(cuadrantes)	2 (1 , 2)	2 (2 , 4)	p= 0,113
TAM (mm Hg)	93 (85 , 106)	90 (81 , 100)	p= 0,550
PVC (cm H ₂ O)	11 (6 , 13)	8 (6 , 10)	p= 0,178
IC (L/min/m ₂)	3.6 (2.9 , 4.1)	4.2 (3.0 , 4.5)	p= 0,489
GEDVI (ml/m ₂)	786 (655 , 934)	839 (650 , 980)	p= 0,839
RVSI(dyn x s x cm ⁻⁵ x m ²)	1890 (1607,2321)	1632 (1470,2100)	p= 0,107
Lactato sangre (mEq /L)	1.0 (0.9 , 1.9)	1.4 (0.9 , 1.7)	p= 0,392
Drogas vasoactivas (sí)	20 (60,6 %)	6 (54,5 %)	p= 0,726
Creatinina (mg/dl)	1.0 (0.7 , 1.5)	1.3 (0.5 , 1.4)	p= 0,978
Urea (mg/dl)	69 (40 , 112)	96 (44 , 142)	p= 0,266
Proteínas totales (g/dl)	5.3 (4.9 , 5.6)	4.8 (4.3 , 5.5)	p= 0,034

*Las variables cuantitativas se han expresado en medianas y rango intercuartílico y las variables cualitativas en frecuencias absolutas y porcentajes.

Gráfico IV.18. EVLWI antes y después del protocolo en los dos grupos

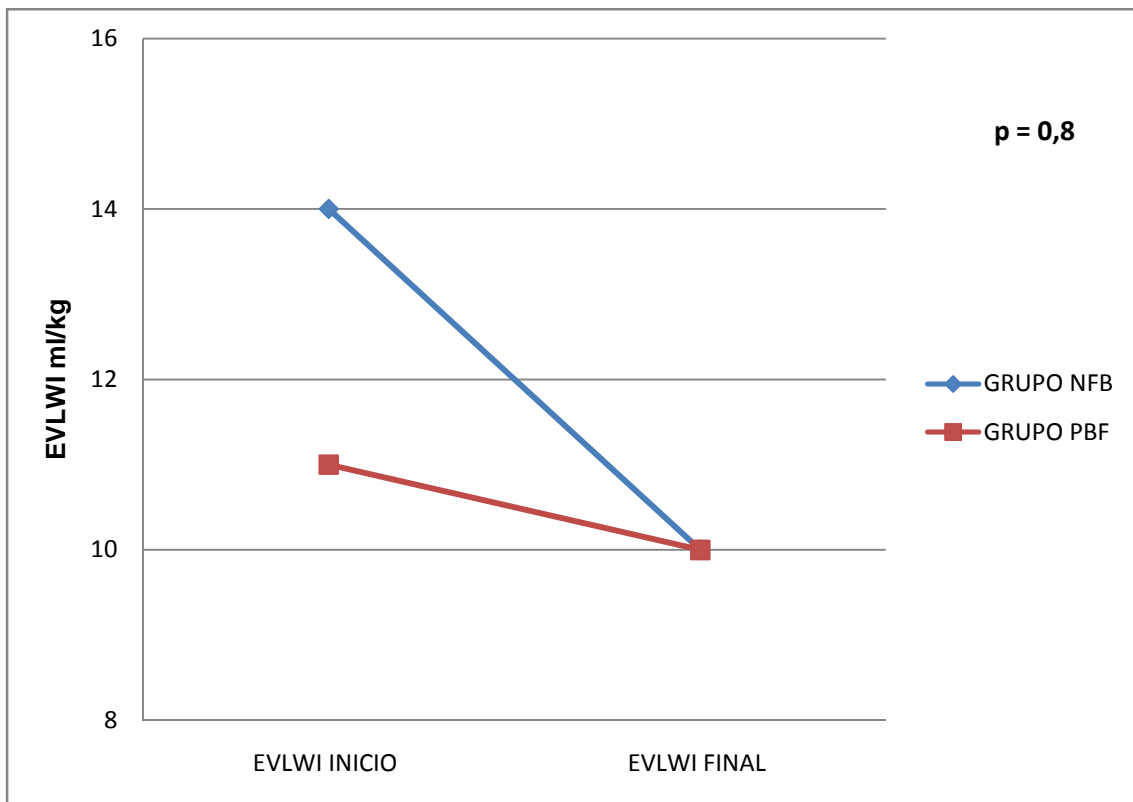


Gráfico IV.19. FiO₂ al inicio y al final del protocolo en los dos grupos

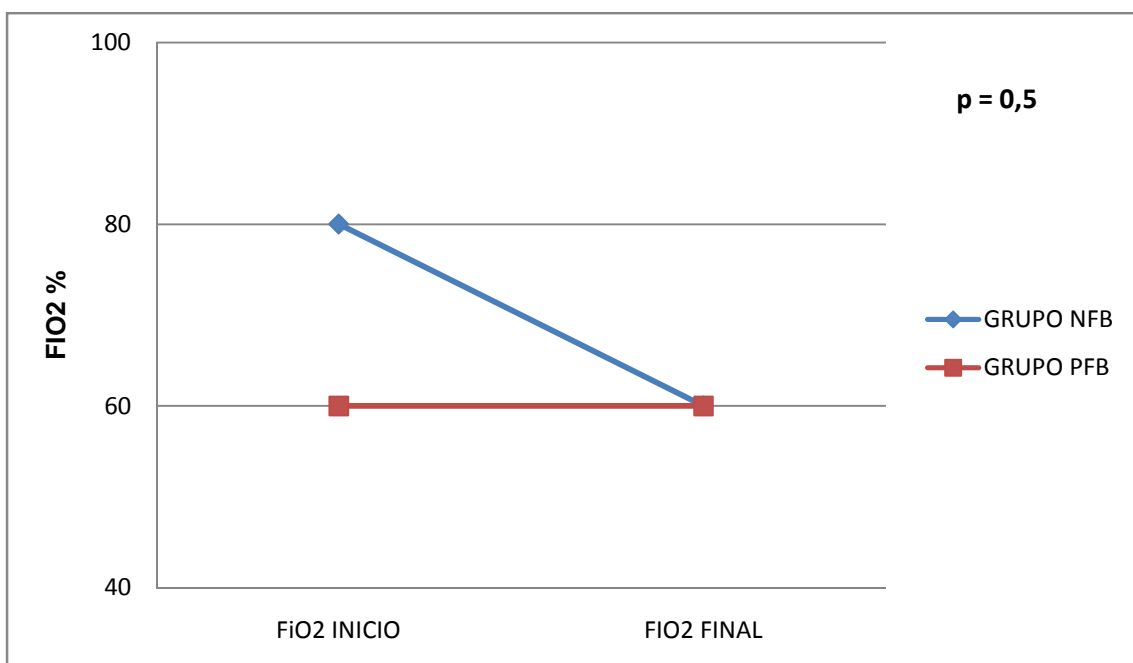


Gráfico IV.20. PaO₂ / FiO₂ al inicio y al final del protocolo en los dos grupos.

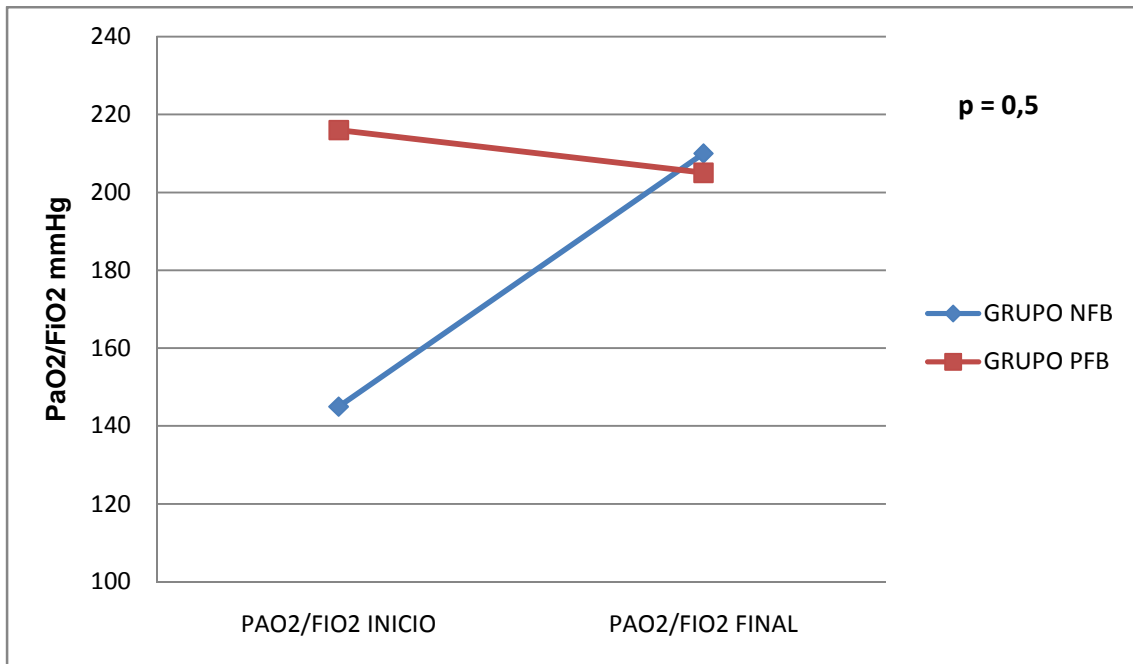


Gráfico IV.21. PEEP al inicio y al final del protocolo en los dos grupos.

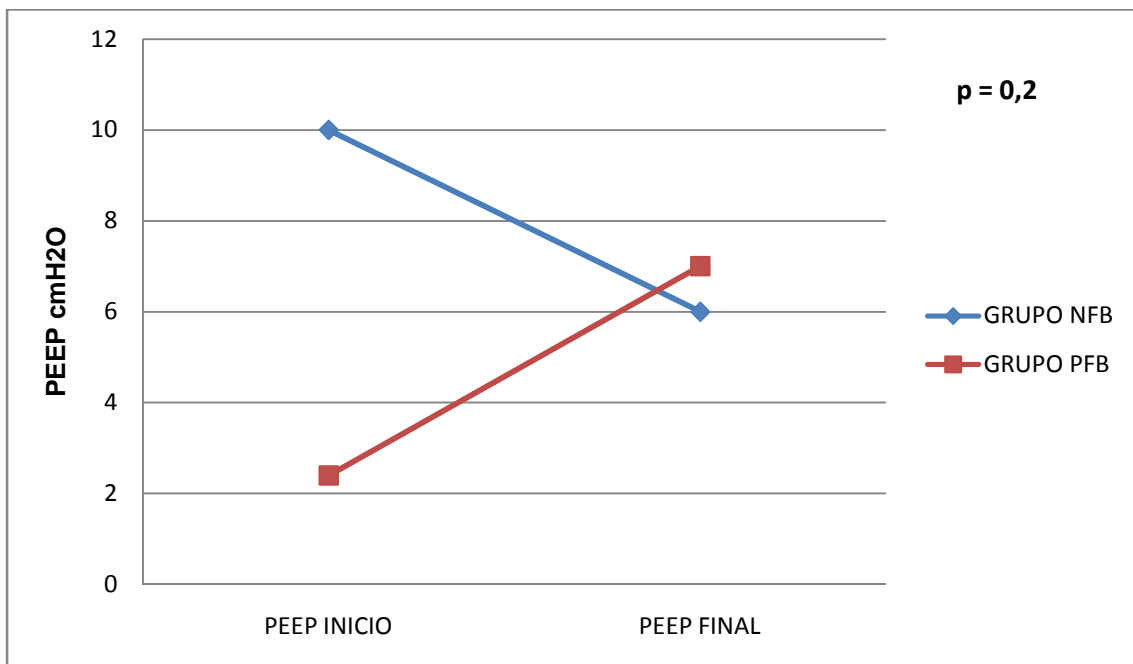


Gráfico IV.22. Presión meseta al inicio y al final del protocolo en los dos grupos.

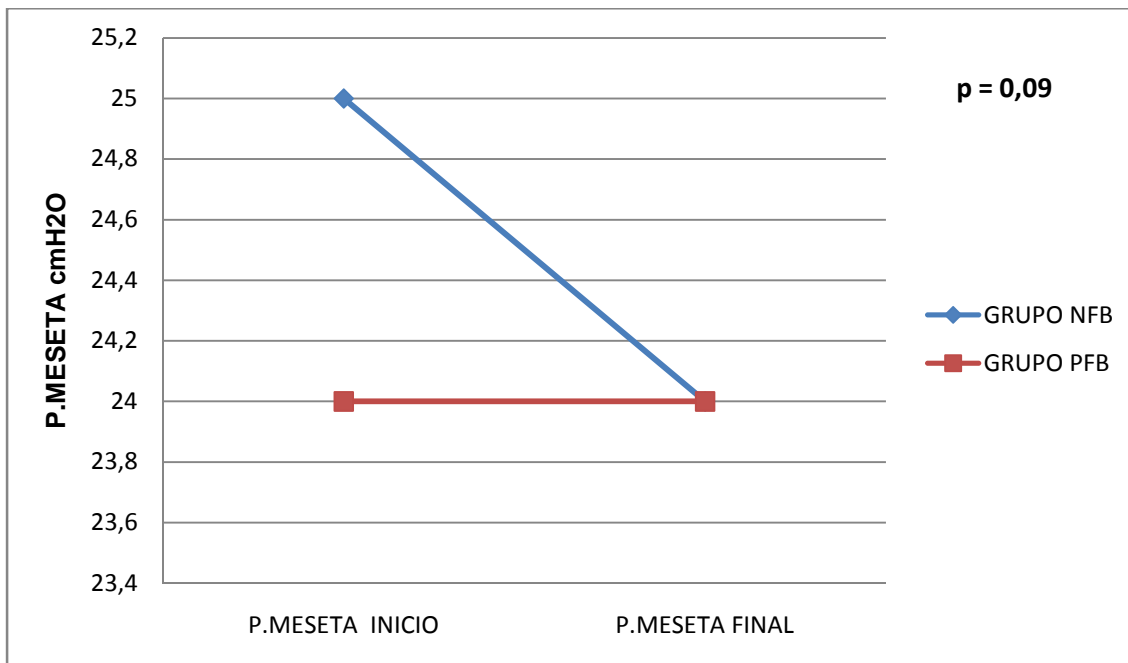


Gráfico IV.23. IPVP al inicio y al final del protocolo en los dos grupos.

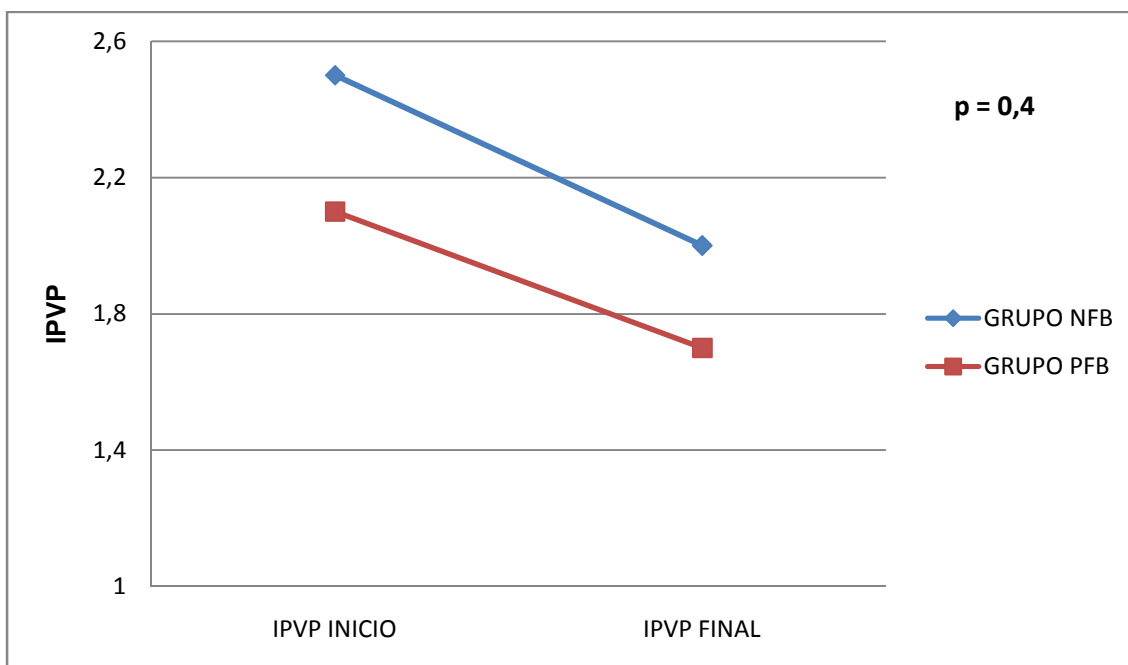


Gráfico IV.24. Cuadrantes de radiografía de tórax afectados antes y después del protocolo en los dos grupos.

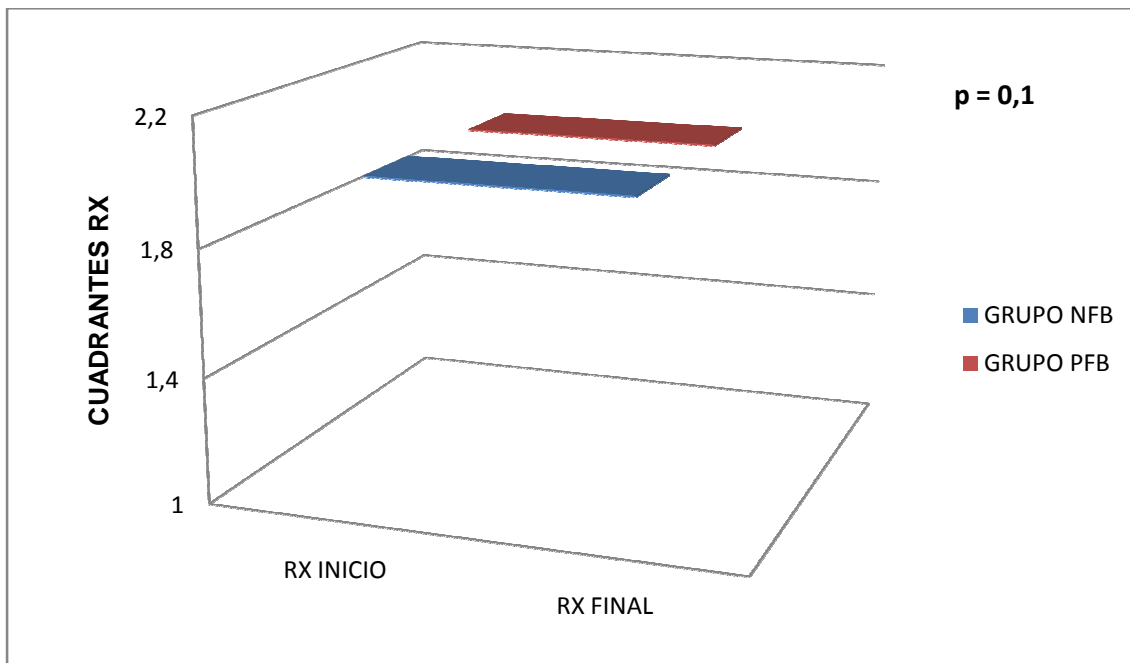


Gráfico IV.25. TAM al inicio y al final del protocolo en los dos grupos.

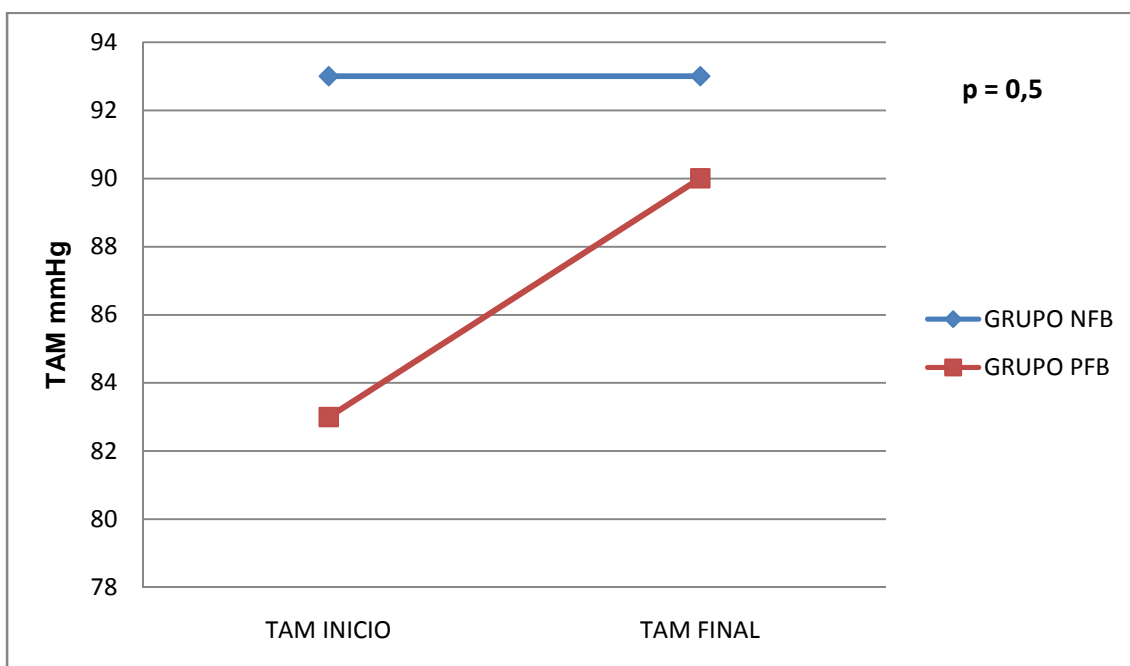


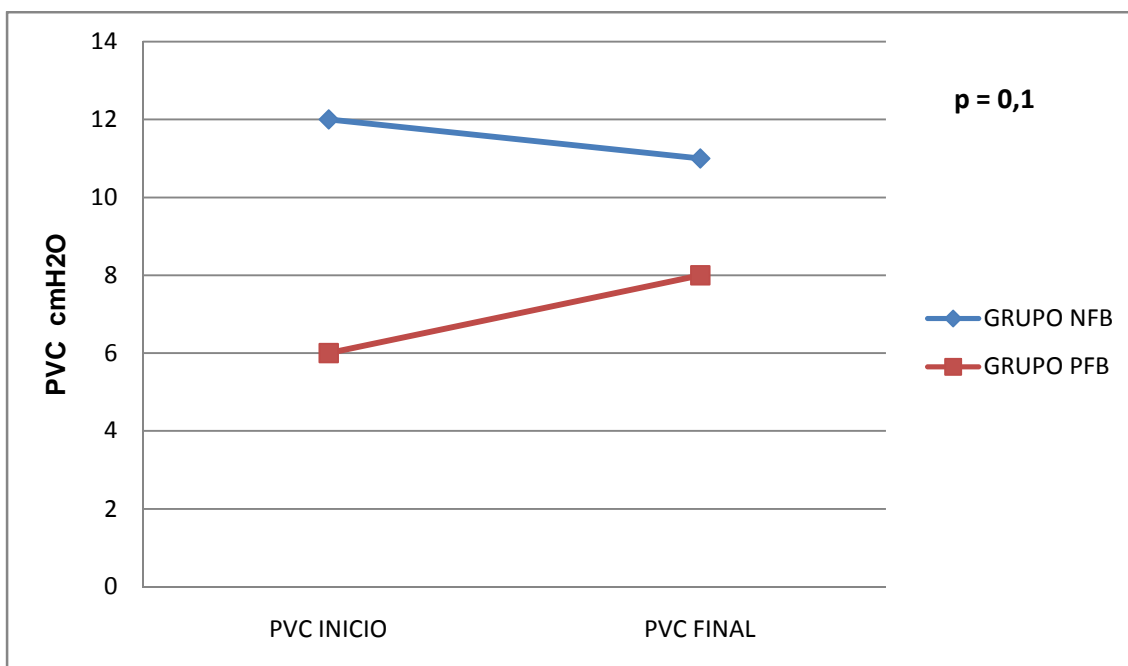
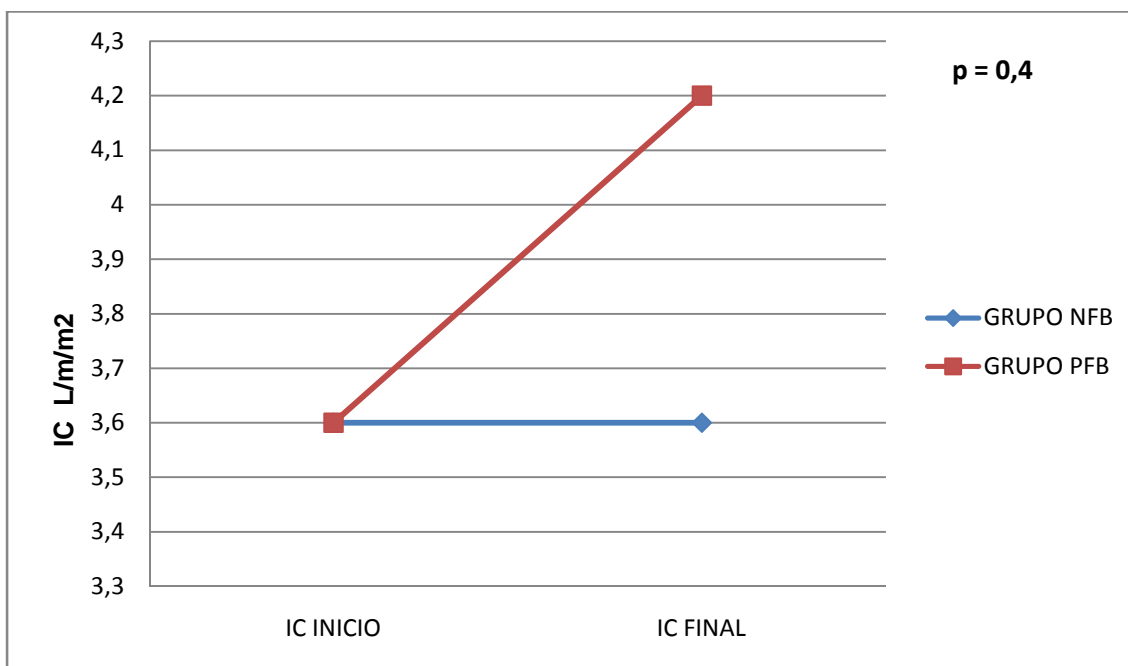
Gráfico IV.26. PVC al inicio y al final del protocolo en los dos grupos.**Gráfico IV.27.** IC al inicio y al final del protocolo en los dos grupos.

Gráfico IV.28. GEDVI al inicio y al final del protocolo en los dos grupos.

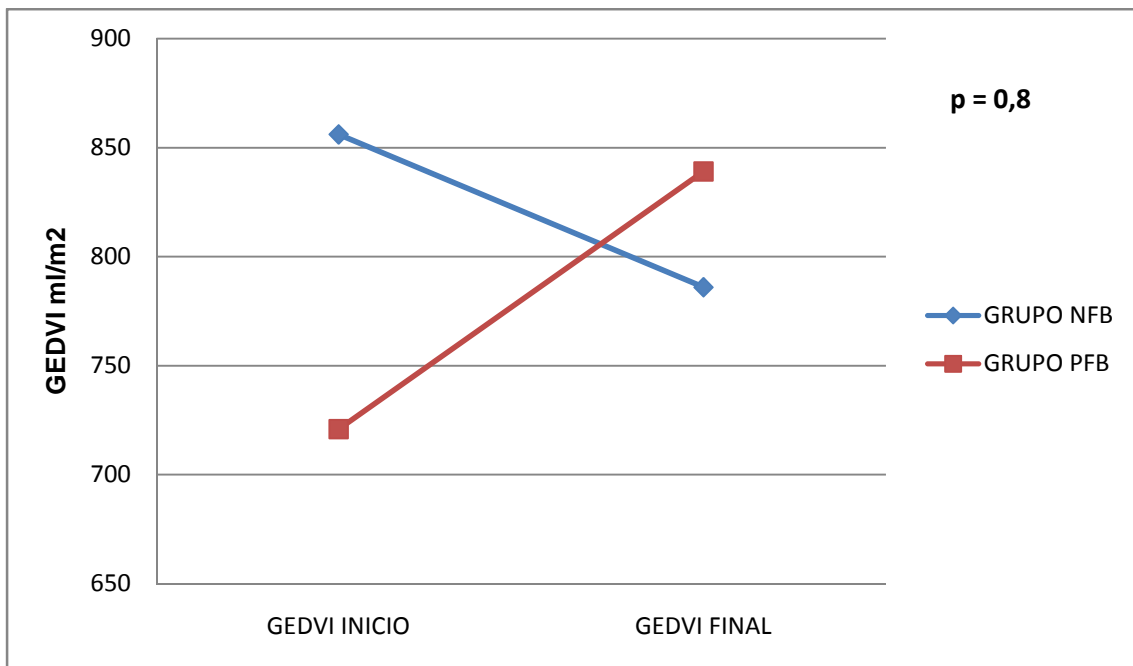


Gráfico IV.29. RVSI al inicio y al final del protocolo en los dos grupos.

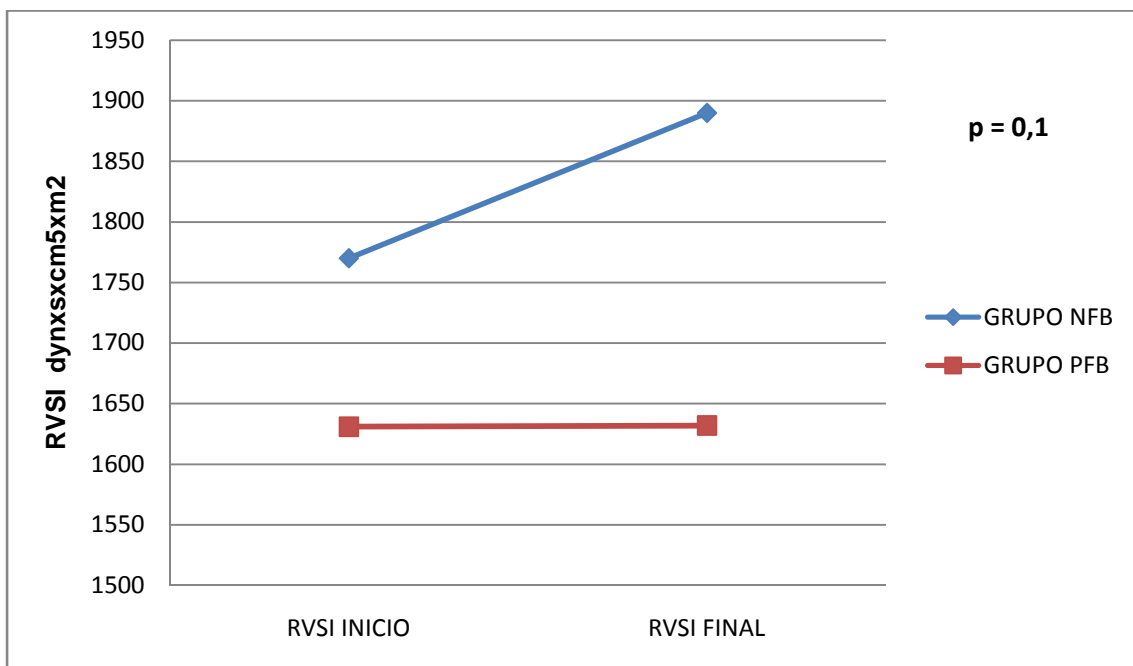


Gráfico IV.30. Láctico al inicio y al final del protocolo en los dos grupos.

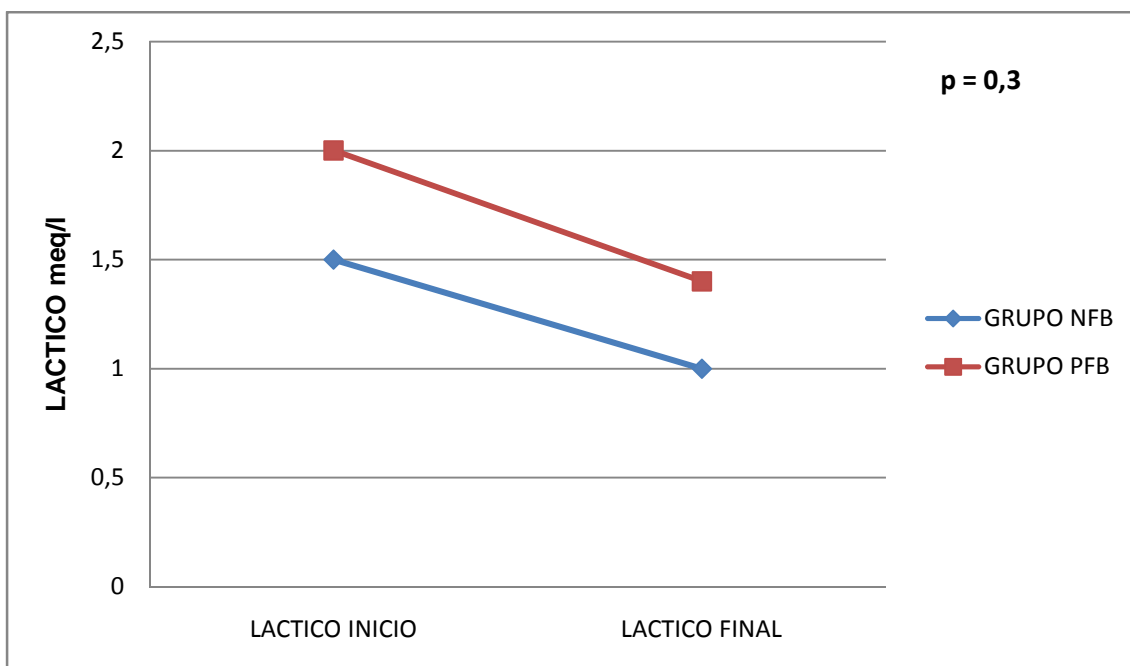


Gráfico IV.31. Drogas vasoactivas al inicio y al final del protocolo en los dos grupos.

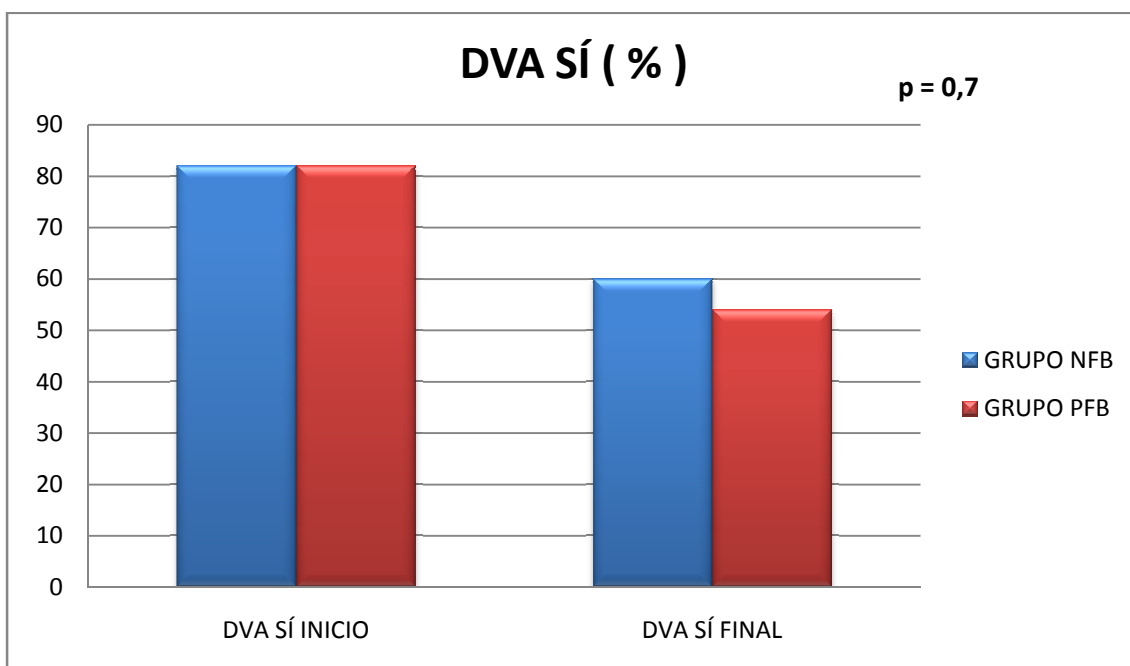


Gráfico IV.32. Creatinina al inicio y al final del protocolo en los dos grupos.

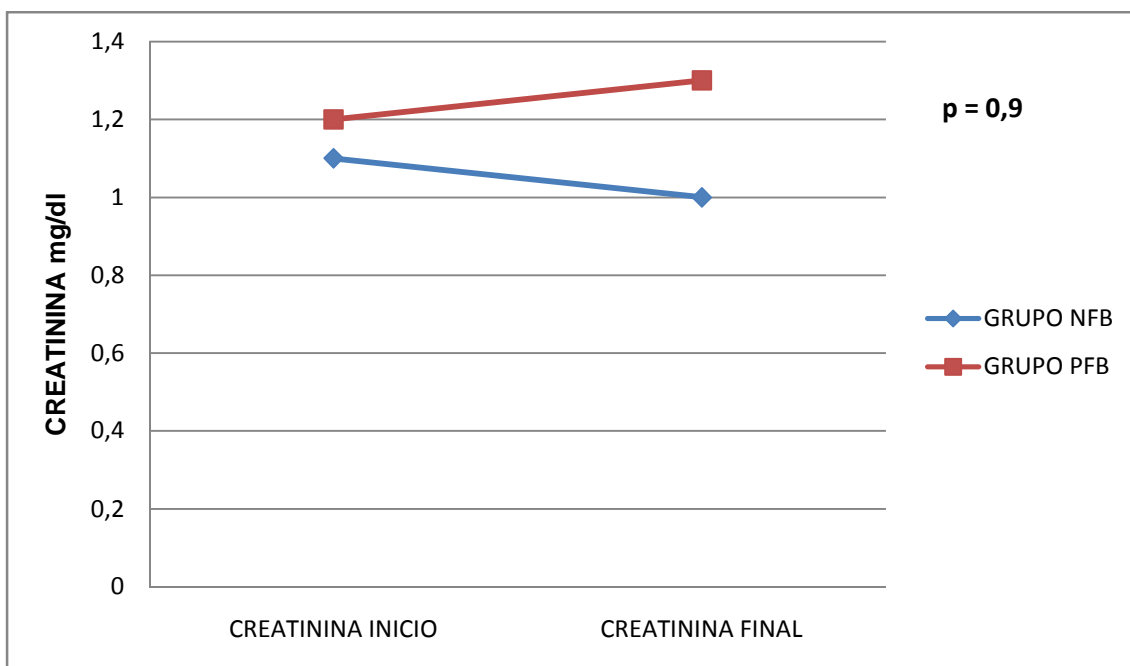


Gráfico IV.33. Urea al inicio y al final del protocolo en los dos grupos.

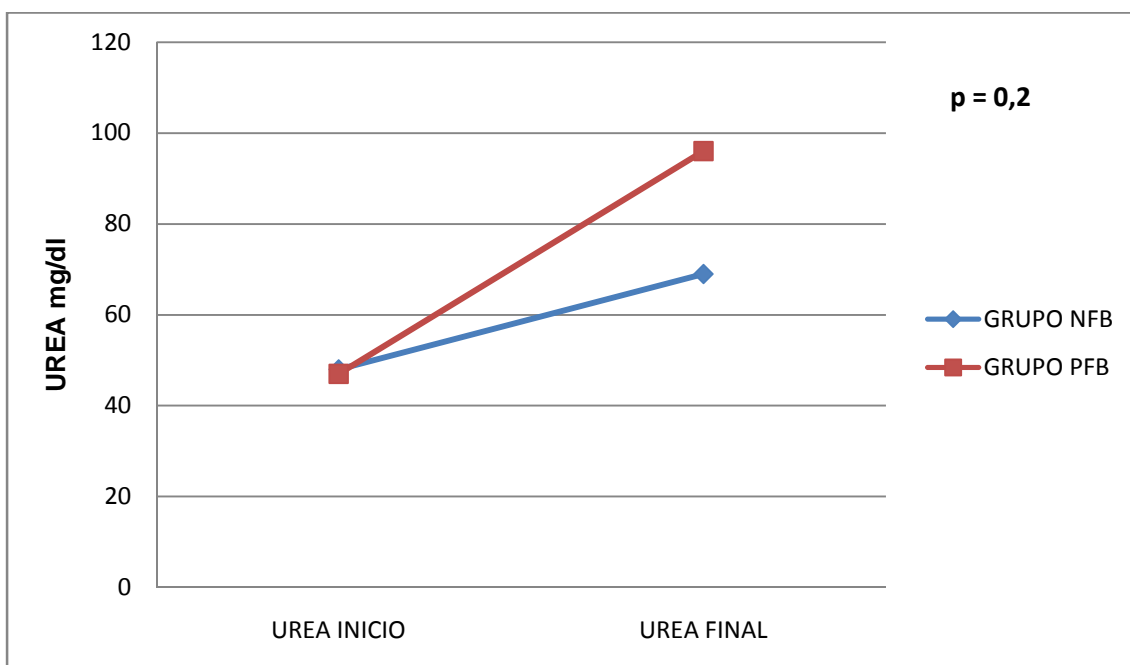
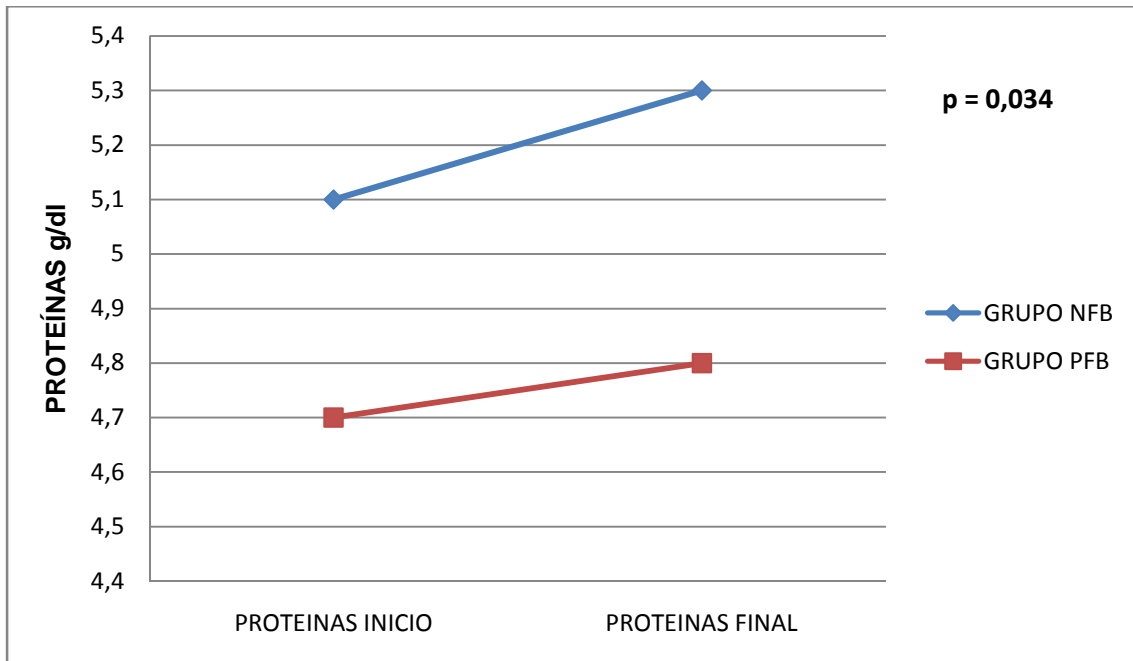


Gráfico IV.34. Proteínas totales al inicio y al final del protocolo en los dos grupos.



IV.C. CAUSAS DE FINALIZACIÓN DEL PROTOCOLO

Las causas de finalizar del protocolo están recogidas en la siguiente **tabla IV.8.**

causas	total	NFB	PFB
Hipotensión	1 (2,3 %)	1 (2,3%)	0 (0%)
Fallo renal	1 (2,3%)	1 (2,3%)	0 (0%)
Normal EVLWI	17 (38,6%)	12 (27,3%)	5 (11,3%)
Éxitus	3 (6,8%)	1 (2,3%)	2 (4,5%)
Menos hipoxemia	8 (18,2%)	7 (15,9%)	1 (2,3%)
7 días cumplidos	13 (29,5%)	10 (22,7%)	3 (6,8%)
hipernatremia	1 (2,3%)	1 (2,3%)	0 (0%)

A destacar de esta tabla, que el 27,3 % de los pacientes del grupo NFB abandonaron el protocolo por haber normalizado el EVLWI, y por tanto, no precisar más balance negativo, mientras que en grupo PFB, sólo el 11,3 % de los pacientes abandonaron el protocolo por ésta causa.

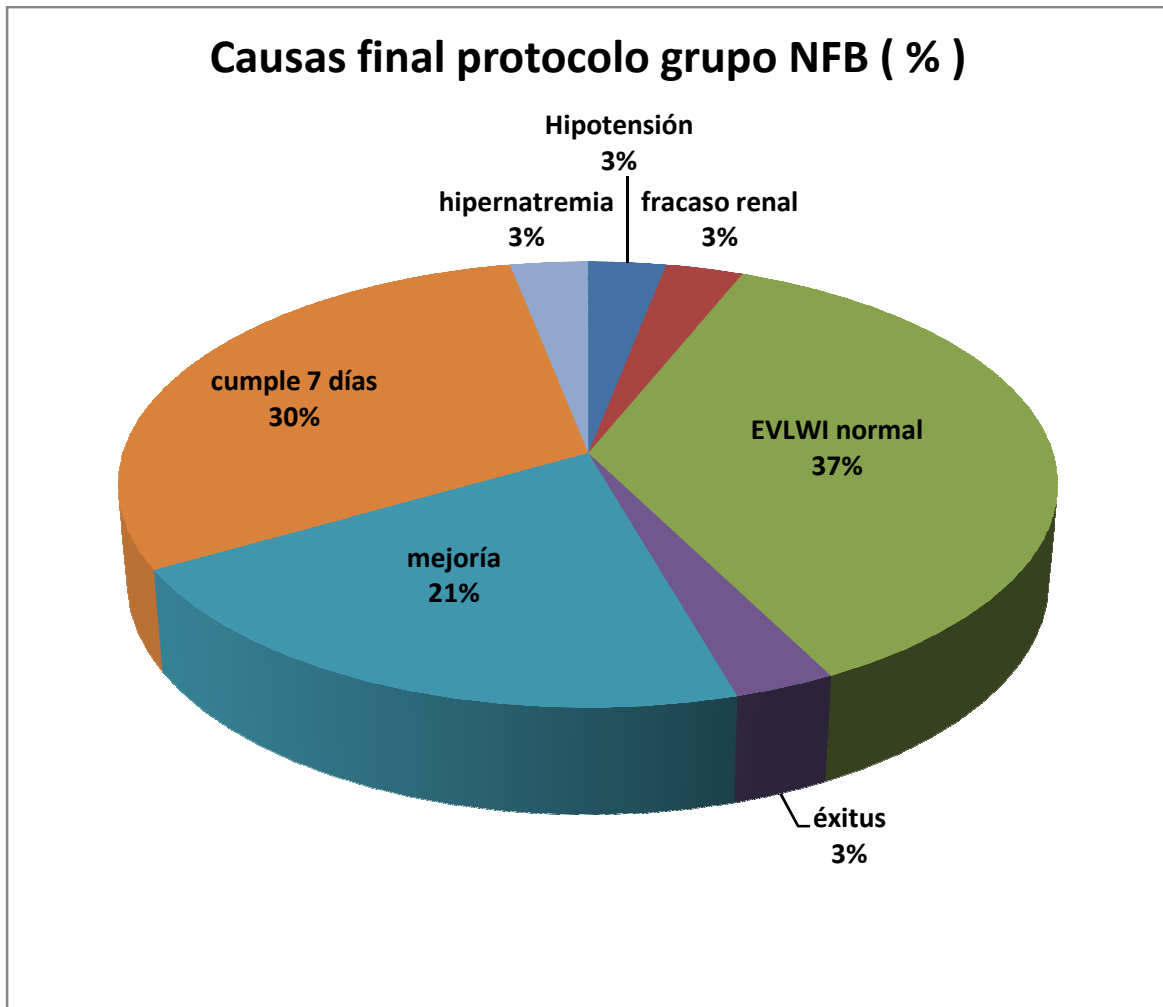
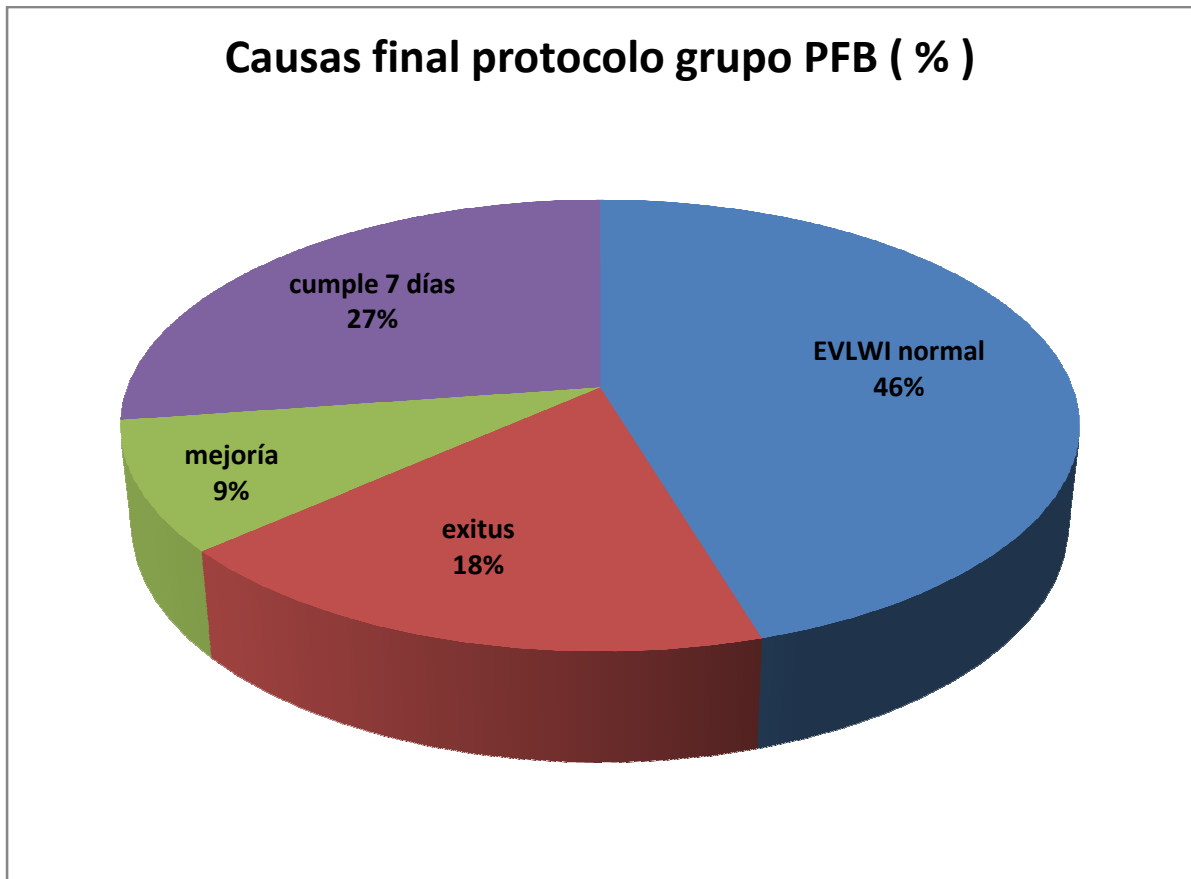
Gráfico IV.35. Causas de finalización del protocolo en grupo NFB.

Gráfico IV.36. Causas de finalización del protocolo en grupo PFB.



V. DISCUSIÓN

V.A. BALANCE NEGATIVO EN EL SDRA

Según nuestros resultados, los pacientes hipoxémicos con EVLWI elevado se benefician de realizar un balance hídrico negativo controlado, con el cual experimentan una mejoría en todos los parámetros de función respiratoria medidos y además esta mejoría es estadísticamente significativa.

Estos efectos deseables no se producen en aquellos pacientes que no realizan el balance hídrico negativo, los cuales, incluso sufren un empeoramiento de los parámetros respiratorios (precisan FiO_2 más elevadas, tienen PaO_2/FiO_2 más bajas, precisan más PEEP que al principio y no mejoran radiológicamente).

Ya desde el año 2006^(59) tenemos datos que apuntan que una estrategia conservadora en cuanto a líquidos en pacientes con SDRA, mejora más la función respiratoria que al usar una estrategia liberal de líquidos; esto se supo cuando se publicó en la revista *New England Journal of Medicine* el estudio de *The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network* titulado “Comparison of Two Fluid-Management Strategies in Acute Lung Injury”. En este estudio se incluyeron 1000 pacientes con SDRA que se clasificaron en dos grupos, a uno se le trató de manera restrictiva con los líquidos y al otro de forma liberal. Los resultados indicaron que el grupo “restrictivo” tuvo mejorías más importantes en cuanto a

la insuficiencia respiratoria que el grupo “liberal” y además tuvo una mayor supervivencia a los 60 días, aunque esto último no llegó a ser significativo, al igual que en nuestro estudio.

Actualmente se recomienda⁽¹⁰⁷⁾ que, incluso durante la fase de resucitación de pacientes en shock, debe utilizarse una estrategia fluidoterápica conservadora con el uso de fármacos vasoactivos como la Noradrenalina, para así evitar balances hídricos excesivamente positivos. Esto ha sido descrito en varios estudios recientes como el de Marik P, et al; “a rational approach to fluid therapy in sepsis” publicado en British Journal of Anaesthesia (BJA) en octubre de 2015.

En este sentido, nuestro estudio apoya los resultados ya descritos por otros autores^(39, 60,) en los que realizaban balance negativo con furosemida en pacientes hipoproteinémicos con Lesión Pulmonar Aguda, obteniendo mejoría de la función respiratoria.

- Martin GS et al, escribió un artículo, publicado en Critical Care Medicine, en 2002, con título: “*Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury*”. En él, postuló que la hipoproteinemia, la retención de líquidos y el aumento de peso están asociados con el desarrollo de la lesión pulmonar aguda en

pacientes en estado crítico, y diseñó un estudio para determinar si el uso de furosemida y albúmina en estos pacientes mejoraba la fisiología pulmonar. Aleatorizó dos grupos de pacientes, a un grupo le administró furosemida y albúmina y a otro placebo y los siguió durante una semana, encontrando que, en el grupo que se trató con furosemida y albúmina mejoró de forma significativa la hipoxemia, sobre todo en las primeras 24 horas con respecto al grupo control (placebo).

- Otro estudio, también de Martin G S , titulado “ *A randomized controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury*” y publicado en Critical Care Medicine en 2005, aportó resultados similares. En este estudio aleatorizado, randomizado y doble ciego, analizaron a 40 pacientes hipoxémicos e hipoproteinémicos ingresados en una UCI y los dividieron aleatoriamente a recibir un grupo furosemida con albúmina y otro grupo furosemida con placebo. Los siguieron y analizaron los resultados en cuanto a función respiratoria, encontrando mejoría significativa de la hipoxemia con aumento en la PaO_2/FiO_2 en el grupo tratado con furosemida más albúmina.

-Las diferencias entre los estudios de “Martin GS” y los que se presentan en esta tesis doctoral son las siguientes:

- En los artículos de “Martin GS”, se trata de pacientes hipoproteinémicos, con proteínas totales menores a 5 g / dl y en nuestro estudio hay pacientes tanto hipoproteinémicos como normoproteinémicos.
- En nuestro estudio nos guiamos por la evolución del parámetro EVLWI, mientras que en los de “Martin GS” no fue así.
-

-Además de las diferencias anteriormente citadas, también hay que decir, que en nuestro estudio hay similitudes con los estudios de Martin GS, algunas de ellas ya comentadas al comienzo de esta discusión:

- La mejoría de la PaO_2 / FiO_2 en el grupo que hizo balance hídrico negativo.
- En nuestro estudio observamos aumento estadísticamente significativo de los niveles de proteínas totales en el grupo NFB; dato que no se encontró en el grupo PFB.

Otro estudio^(57), también demostró que el realizar balance negativo en pacientes con SDRA, disminuye la presión capilar pulmonar (PCP) y que esto se asocia a mejoría en el pronóstico. Se trata del trabajo de “ Humphrey H. et al”, en el que compararon dos grupos de pacientes con SDRA, en un grupo disminuyeron la PCP esos paciente de diversas formas (diuréticos, restricción hídrica, diálisis, ultrafiltración) y en el otro grupo no, encontrando mayor supervivencia en el primero de ellos.

- A este respecto, nosotros hemos observado mejor pronóstico en los pacientes que hicieron balance hídrico negativo, pues precisaron menos días de ventilación mecánica, menor estancia en UCI y se observó menor porcentaje de éxitus, tanto hospitalario como intra-UCI, aunque estas diferencias no han llegado a ser estadísticamente significativas. Quizás sería necesario aumentar el tamaño de la muestra para poder hacer significativos estos resultados, con un estudio más amplio.

“ **De Laet** ” en su artículo⁽¹⁰⁸⁾ publicado en *Annals of intensive Care* en 2012, encontró que aplicando técnicas de depuración extrarrenal a pacientes con insuficiencia renal y edema pulmonar, lograba disminuir la presión intraabdominal (PIA), el GEDVI y el EVLWI de manera estadísticamente significativa, sin encontrar efectos nocivos sobre la hemodinámica.

- Nuestro estudio, aunque no mide la PIA, sí mide el EVLWI durante un período de tiempo largo (7 días) y al igual que en el estudio de “ De Laet et al “, encontramos una disminución estadísticamente significativa del EVLWI con el balance hídrico negativo, sin encontrar efectos adversos en la hemodinámica ni en la función renal y, además encontramos mejorías en los parámetros respiratorios medidos de forma significativa.
- A diferencia de “De Laet” nosotros no encontramos que el GEDVI disminuyera de forma estadísticamente significativa con el balance hídrico negativo, aunque parece lógico que, al hacer repleción de volumen, los parámetros de precarga como el GEDVI desciendan. Es posible que haga falta un mayor número de pacientes para que este dato diera un resultado estadísticamente significativo.
- También hay que añadir que nosotros no realizamos el balance negativo con técnicas de depuración extrarrenales (TDER), sino con furosemida, siendo más inexactos e impredecibles los balances, ya que con las

TDER se puede programar de una forma más precisa el balance que se quiere realizar en cada enfermo.

V.B. LOS CAMBIOS EN EL VALOR EVLWI

Ya que el **EVLWI** es un parámetro relacionado con el edema pulmonar, era de esperar que, al realizar un balance hídrico negativo en aquellos pacientes que tuvieran un EVLWI alto, éste descendiera por la repleción hídrica. En este aspecto, otros autores, algunos de ellos cuyos trabajos ya hemos descrito en el apartado anterior ⁽¹⁰⁸⁾, observaron también este descenso estadísticamente significativo, cuando trataron con diuréticos o TDER a sus pacientes hipoxémicos.

Pero tenemos que recordar, que en nuestro estudio, también el grupo que hizo balance positivo (PFB) tuvo un descenso estadísticamente significativo en su mediana de EVLWI; nosotros pensamos que esto se deba a dos razones:

- Por un lado a lo que se conoce como “ la evolución natural de la enfermedad “.
- Por otra parte, a consecuencia de que el tratamiento del SDRA y de su causa es múltiple y por ende, el descenso del EVLWI se verían influenciado por todos los tratamientos que se usen para paliar la enfermedad de base. Por ejemplo, en un SDRA debido a una neumonía con EVLWI elevado, nosotros no sólo se úsan diuréticos para mejorar la hipoxemia y disminuir el EVLWI, sino que también se administran los antibióticos adecuados,

corticoides en algunos casos, distintas modalidades ventilatorias...etc, y todo esto creemos que acaba influyendo en el valor del EVLWI de manera que, aunque ese paciente finalmente no haga balance negativo, si el resto del tratamiento es correcto y mejora del SDRA, es posible que también mejore el EVLWI.

Al igual que otros parámetros fisiológicos, **el valor normal para EVLWI** está sujeto a discusión. Algunos autores definen un valor normal ≤ 7 ml / kg^(109, 110). En un reciente estudio en seres humanos⁽¹¹¹⁾, el valor normal considerado fue de 7,4 +/- 3,3 ml / kg. Otros autores^(112, 113) consideran el límite superior en 10 ml / kg. Nosotros consideramos un EVLWI patológico a partir de 10 ml / kg, por la experiencia clínica y experimental⁽³¹⁾ que lo apoya.

V.C. EL CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO

Cuando un paciente con SDRA de nuestra unidad se valoraba y cumplía los criterios de inclusión, y al medir el EVLWI éste era superior a 9 ml / kg, se iniciaba el protocolo para que hiciera balance negativo.

A pesar de esto, hubo pacientes (en nuestro periodo recogido 11 de los 44) que no llegaron a cumplir el protocolo y finalmente hicieron balance hídrico positivo o equilibrado.

Las causas por los que unos pacientes sí cumplieron los objetivos del protocolo y otros no, no están del todo claro, aunque, examinando los resultados obtenidos en los dos grupos, podemos sacar algunas conclusiones en este sentido:

- Si nos fijamos en la tabla IV.2 de resultados, donde se analizaron los parámetros al inicio del protocolo en ambos grupos vemos que los pacientes que lograron a posteriori hacer balance negativo, tenían al principio valores de precarga mayores que el resto (GEDVI, PVC y TAM), incluso el EVLWI era mayor en estos pacientes, por lo que pensamos que para ellos fue más fácil el hacer balance negativo que los otros, ya que tenían una mayor sobrecarga hídrica inicial.

- También observamos que, el grupo que no consiguió cumplir el protocolo, estaba formado por pacientes con mayor gravedad según los scores que utilizamos (mayor ISS y APACHE III) que los que sí pudieron hacer balance negativo. Esta mayor gravedad, aunque no llega a ser estadísticamente significativa, pudiera indicar que, los pacientes más graves al inicio del protocolo (grupo final PFB) tolerasen peor el balance negativo y precisaran más medicación, volumen, transfusiones...etc, que hicieran que el balance total fuese positivo.

De todas formas habría que hacer un estudio de mayores dimensiones y controlar otras variables para corroborar estas hipótesis.

V.D. EL VALOR DEL IPVP

Pensamos que el valor de EVLWI y el valor IPVP van correlacionados y ambos a su vez son indicadores de edema pulmonar cuando están elevados.

En nuestro estudio observamos que antes de iniciar el protocolo el IPVP era mayor en el grupo que después hizo balance negativo, al igual que lo era el EVLWI, siendo este grupo de pacientes los que estaban más hipoxémicos y con mayor sobrecarga hídrica, como hemos visto en el apartado anterior.

Después de aplicar el protocolo evidenciamos que en los dos grupos disminuye el IPVP y el EVLWI, y en ambos de manera estadísticamente significativa, aunque de forma más acusada en el grupo NFB.

Antes comentamos que el descenso del EVLWI debe de ser multifactorial y entre otras cosas, debe relacionarse con la evolución en el tiempo del edema pulmonar; en este sentido pensamos que al IPVP le ocurre algo similar y que disminuye tanto por el balance negativo como por otras múltiples causas.

Esta relación entre el EVLWI, el IPVP y el edema pulmonar ya se había estudiado con anterioridad^(24, 32, 33) destacando un reciente estudio publicado en 2012 en la revista *Critical Care* por Kushimoto S et al; en él se analizaron en 266 pacientes críticos e hipoxémicos los valores de EVLWI y de IPVP por termodilución y se catalogaron en tres grupos según el diagnóstico (edema pulmonar cardiogénico, derrame pleural con atelectasia y SDRA / LPA), encontrando que los valores superiores de IPVP y de EVLWI se daban en

aquellos pacientes diagnosticados de SDRA / LPA, y concluyeron con que “el IPVP puede ser una herramienta de diagnóstico cuantitativo útil para SDRA en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda”.

Con los resultados de nuestro estudio, nosotros también pensamos que el IPVP es un marcador útil de diagnóstico de SDRA cuando está por encima de tres.

V.E. REPERCUSION HEMODINÁMICA Y RENAL

- En nuestros resultados hemos encontrado que **la función renal** no se ve afectada por el balance negativo, y que el aumento de urea en el grupo NFB no es estadísticamente significativo.

Estos resultados son concordantes con los obtenidos por otros autores⁽¹¹⁴⁾ que encontraron incluso una menor tasa de insuficiencia renal entre aquellos pacientes que se sometían a balance de líquidos negativo. En nuestros resultados tampoco hubo un aumento de insuficiencia renal en el grupo PFB pero tanto la creatinina como la urea aumentaron más que en el grupo NFB, aunque sin significación estadística, por lo que tampoco podemos confirmar que los pacientes que hicieron balance positivo fueran más susceptibles de padecer una fallo renal.

- En cuanto al **efecto del protocolo en la hemodinámica**, no hemos visto afectos negativos en el grupo que hizo balance negativo, de hecho, en este grupo se observó una disminución de la necesidad de drogas vasoactivas tras el protocolo y el láctico bajó de forma estadísticamente significativa.

En el grupo que no cumplió el protocolo se evidenció un aumento en prácticamente todos los parámetros de la hemodinámica medidos, que creemos está en relación con la sobrecarga hídrica que supone el realizar un balance acumulado positivo.

V.F. PRONÓSTICO EN AMBOS GRUPOS

Para hablar de pronóstico nosotros nos basamos en la medición de una serie de variables como: los días de ventilación mecánica, los días de estancia en UCI y el éxito en UCI y hospitalario.

- Tenemos que decir que no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros anteriormente citados como marcadores de pronóstico, pero aún así, se observa una tendencia a favor del grupo del balance negativo en cuanto a mejor pronóstico ya que estos pacientes precisaron menos días ventilación mecánica, menos días de estancia en UCI y fallecieron menos en este grupo (tanto éxito hospitalario como en UCI). Es posible que si tuviésemos un mayor número de pacientes analizados los resultados en cuanto al pronóstico hubieran sido más concluyentes.
- En este aspecto y para concluirlo, es necesario añadir que el grupo que hizo balance positivo estaba formado por pacientes que dieron unos valores más elevados (aunque no estadísticamente significativos) en los scores de gravedad (APACHE III e ISS score) y que pudieran haber tenido una mortalidad más elevada también por ser pacientes potencialmente más graves que el resto. Pero al igual que antes se ha referido, deberíamos contar con una muestra mayor para responder a ésta cuestión con mayor exactitud.

V.G. APLICABILIDAD CLÍNICA

Con este estudio hemos intentado demostrar los beneficios del balance negativo en los pacientes con SDRA y EVLWI elevada, apoyándonos en resultados similares que habían sido descritos en estudios previos^(39,60,108).

En nuestro caso hemos realizado el balance negativo con diuréticos intravenosos , pero en otros estudios ya mencionados se utilizaron otras técnicas como le hemodiálisis, técnicas continuas de depuración extrarrenal y restricción hídrica. El fármaco elegido fue la furosemida que se trata de un diurético de Asa muy utilizado en la clínica diaria y, aunque no está exento de contraindicaciones y de efectos adversos, utilizado de forma adecuada y bien dosificado sería una forma sencilla de estimular la diuresis y conseguir el balance negativo deseado.

En los resultados que hemos obtenido, los pacientes que hicieron el balance negativo indicado mejoraron la función respiratoria más que el resto y no tuvieron efectos indeseables sobre la hemodinámica ni en la función renal.

Esto es importante porque si se hiciera un estudio de mayor amplitud y de tipo prospectivo que confirmara lo que hemos encontrado en nuestra muestra, sería factible **el estandarizar el uso de un protocolo de balance negativo mediante en pacientes con SDRA y EVLWI elevado**, como ayuda al resto de los tratamientos ya existentes para esta entidad.

V.H. SESGOS Y LIMITACIONES

Las principales limitaciones derivan del diseño del estudio, al tratarse de un estudio unicéntrico, retrospectivo y observacional, con un número de pacientes pequeño.

Otra limitación o causa de sesgo pudiera ser la desigualdad numérica de pacientes en cada caso (11 para grupo PFB y 33 para grupo NFB) que, aunque no encontramos diferencias estadísticamente significativas cuando los analizamos, pudiera influir al comparar los datos entre un grupo y otro.

También la medición del EVLWI con la técnica de termodilución transpulmonar puede artefactuarse; esto se debe a que es una técnica perfusión-dependiente y en casos por ejemplo de tromboembolismos pulmonares agudos (TEPA) pueden no ser reales los valores de EVLWI. Aunque en nuestra muestra no hay ningún paciente con TEPA, hay que tenerlo en cuenta para posteriores estudios sobre el tema.

Otra limitación sería la inestabilidad que conlleva el paciente crítico derivada de su propia enfermedad. Aunque nosotros excluimos a todos aquellos pacientes que estaban inestables o en fase de resucitación, es inevitable que, aunque un paciente se considere estable hemodinámicamente, no pase por períodos de inestabilidad, y precise por ejemplo: una cirugía urgente, transfusiones por sangrado / hemorragia / coagulopatía, aumentar los fármacos vasoactivos o la sueroterapia por hipotensión en el contexto de un pico febril por un shock séptico.....

Todos estos supuestos, y más que se producen a pie de cama del paciente crítico, hacen más dificultoso el cumplir el protocolo de balance negativo 100 % en ciertos momentos y conllevan, por tanto, una limitación en nuestro estudio.

VI. CONCLUSIONES

A la vista de los resultados obtenidos en este estudio y para dar respuesta a la hipótesis de trabajo planteada al inicio, podemos concluir que:

El utilizar un protocolo de balance hídrico negativo en pacientes críticos con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) y Agua Pulmonar Extravascular Indexada (EVLWI) elevada, resulta eficaz para mejorar la hipoxemia en estos pacientes, sin repercutir negativamente sobre ellos a nivel hemodinámico ni renal.

VII. ABREVIATURAS

ADH	Hormona antidiurética
ALI	“Acute Lung Injury”
APRV	Ventilación con liberación de presión
AO ₂	Aporte de oxígeno
BIPAP	presión positiva inspiratoria de dos niveles
BSA	Área de superficie corporal
CaCO ₂	Contenido arterial de dióxido de carbono
CaO ₂	Contenido arterial de oxígeno
CAP	Catéter de arteria pulmonar
CcO ₂	Contenido en sangre capilar de oxígeno
cmH ₂ O	Centímetros de agua
CO ₂	Dióxido de carbono
CPAP	presión positiva continua en la vía aérea
Cr	Creatinina
CRF	Capacidad residual funcional
CV	Capacidad vital
CvCO ₂	Contenido venoso de dióxido de carbono
CvO ₂	Contenido venoso de oxígeno
D(A-a)O ₂	Gradiente alveolo-arterial de oxígeno
D(a-v)O ₂	Diferencia arterio-venosa de oxígeno
DL _{CO}	Capacidad de difusión de monóxido de carbono
EAP	Edema agudo de pulmón
ECMO	Membrana de oxigenación extracorpórea
EVLWI	Agua pulmonar extravascular indexada
FC	Frecuencia cardíaca
FiO ₂	Fracción inspiratoria de oxígeno
GC	Gasto cardíaco
GEDVI	Volúmen global al final de la diástole indexado
HAPE	Edema de pulmón asociado a las alturas
Hb	Hemoglobina
HbO ₂	Concentración de oxígeno unido a la hemoglobina
HCO ₃	Bicarbonato plasmático
IC	Índice cardíaco
I:E	Relación tiempo inspiratorio: espiratorio
IL	Pérdidas insensibles
IOT	Intubación orotraqueal
ITTV	Volúmen de fluido intratorácico
IPVP	Índice de permeabilidad vascular pulmonar
IRV	Ventilación con relación I/E invertida
K	Potasio
Kf	coeficiente de filtración de líquido
Kg	Kilogramos
L / min	Litros / minuto
LPA	Lesión pulmonar aguda

mEq/L	Miliequivalentes / Litro
mm Hg	Milímetros de mercurio
min	Minutos
ml	Mililitros
MLG	Masa libre de grasa
Na	Sodio
NFB	Negative fluid balance
O ₂	Oxígeno
ONAF	Oxigenoterapia nasal de alto flujo
p	Nivel de significación
PaCO ₂	Presión arterial de anhídrido carbónico
P _A CO ₂	Presión alveolar de dióxido de carbono
P _A O ₂	Presión alveolar de oxígeno
PaO ₂	Presión arterial de oxígeno
PAPW	Presión arterial pulmonar de enclavamiento
Pc	presión hidrostática capilar
pc	presión oncótica capilar
PCP	Presión capilar pulmonar
PEEP	Presion positiva al final de la espiración
PEO ₂	Proporción de extracción de oxígeno
PFB	Positive fluid balance
pH	Estado ácido-base
Pi	presión hidrostática intersticial
PIA	Presión intraabdominal
PICO ₂	Presión parcial de dióxido de carbono inspirado
PIO ₂	Presión parcial de oxígeno inspirado
Pm	Presión meseta de la vía aérea
PMN	Polimorfos nucleares
POAP	Presión de oclusión en la arteria pulmonar
PO ₂	Presión parcial de oxígeno en sangre
Pp	Presión pico de la vía aérea
PVC	Presión venosa central
PvO ₂	Presión venosa mixta de oxígeno
py	presión oncótica intersticial
Qf	flujo total de liquido a través de membrana capilar
Q _s /Q _t	Shunt intrapulmonar
RQ	Cociente respiratorio
RVSI	Resistencias vasculares sistémicas indexadas
SO ₂	Saturación de oxígeno de la hemoglobina
SaO ₂	Saturación arterial de oxígeno
SvO ₂	Saturación venosa mixta de oxígeno
SvcO ₂	Saturación venosa central de oxígeno
SDRA	Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo
TAD	Tensión arterial diastólica

TAM	Tensión arterial media
TAS	Tensión arterial sistólica
TCE	Traumatismo craneoencefálico
TDER	Técnicas de depuración extrarrenal
TDTP	Termodilución transpulmonar
TEPA	Tromboembolismo pulmonar agudo
TO ₂	Transporte de oxígeno
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
Ur	Urea
V/Q	Ventilación / Perfusión
VC	Volumen corriente
VCO ₂	Eliminación del CO ₂
VMI	Ventilación mecánica invasiva
VMNI	Ventilación mecánica no invasiva
VO ₂	Captación/ Consumo de oxígeno
VOAF	Ventilación oscilatoria de alta frecuencia
VVS	Variación del volúmen sistólico

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. West JB. Ventilation-perfusion inequality and overall gas Exchange in computer models of lung. *Respir Physiol* .1969; 7:88-110.
2. West JB. Ventilation-perfusion relationships. *Am Rev Respir Dis*. 1977; 116:919-943.
3. Roca J, Wagner PD. Contribution of multiple inert gas elimination technique to pulmonary medicine:1. Principles and information content of the multiple inert gas elimination technique. *Thorax* 1993; 49:815-824.
4. Richard S. Irwin and James M. Rippe. Irwin & Rippe's Intensive Care Medicine. 5ª edición. Tomo I, sección III. Capítulo 46, páginas 521-526.
5. West JB. Pulmonary Pathophysiology: The essentials. 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1982.
6. West JB. Causes of carbon dioxide retention in lung disease. *N Engl J Med*.1971; 284:1232.
7. Demers RR, Irwin RS. Manegement of hypercapnic respiratory failure: a systematic c.c approach. *Respir Care*. 1979; 24:328,
8. Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. Harrison, principios de medicina interna. 15ª edición. Volúmen II. Capítulo 250, páginas 1697-1704.
9. Bates DV. *Respiratory Function in Disease*. 3rd ed. Toronto, WB Saunders, 1989.
10. Robin ED, Laman PD, Goris ML, Theodore J. A shunt is(not) a shunt is (not) a shunt. *Am Rev Respir Dis*. 1977; 115:553,
11. Zemans RL, Matthay MA. Bench to bedside review: the role of the alveolar epithelium in the resolution of pulmonary edema in acute lung injury. *Crit Care*. 2004;8:469-77.
12. Mehta D, Bhattacharaya J, Matthay MA, Malik AB. Integrated control of lung fluid balance. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004;287:1081-90.
13. Sue RD, Matthay MA, Ware LB. Hydrostatic mechanisms may contribute to the pathogenesis of human re-expansion pulmonary edema. *Intensive Care Med*. 2004;30:1921-6.
14. Maggiorini M, Melot C, Pierre S, Pfeiffer F, Greve I, Sartori C, et al. High-altitude pulmonary edema is initially caused by an increase in capillary pressure. *Circulation*. 2001;103:2078-83.
15. Swenson ER, Maggiorini M, Mongovin S, Mongovin S, Gibbs JS, Greve I, et al. Pathogenesis of high-altitude pulmonary edema: inflammation is not an etiologic factor. *JAMA*. 2002;287: 2228-35.
16. Schuster D. What is acute lung injury?: What is ARDS? *Chest*. 1995;107:1721-6.
17. Schuster DP, Stark T, Stephenson J, Royal H. Detecting lung injury in patients with pulmonary edema. *Intensive Care Med*. 2002;28:1246-53.
18. Meade MO, Cook RJ, Guyatt GH, Groll R, Kachura JR, Bedard M, et al. Interobserver variation in interpreting chest radiographs for the diagnosis of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:85-90.
19. Martin GS, Ely W, Carroll FE, Bernard GR. Findings on the portable chest radiograph correlate with fluid balance in critically ill patients. *Chest*. 2002;122:2087-95.

20. Gattinoni L, Pesenti A, Torresin A, Baglioni S, Rivolta M, Rossi F, et al. Adult respiratory distress syndrome profiles by computed tomography. *J Thorac Imaging*. 1986;1:25-30.
21. Puybasset L, Cluzel P, Gusman P, Grenier P, Preteux F, Rouby JJ. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. I. Consequences for lung morphology. *Intensive Care Med*. 2000;26:857-69.
22. Colmenero M, García-Delgado M, Navarrete I, López-Milena G. Utilidad de la ecografía pulmonar en la unidad de medicina intensiva. *Med Intensiva*. 2010;34(9):620-628.
23. Agrícola E, Bove T, Oppizzi M, Marino G, Zangrillo A, Margonato A, et al. Ultrasound comet-tail images: a marker of pulmonary edema: a comparative study with wedge pressure and extravascular lung water. *Chest*. 2005;127:1690-5.
24. Fernández-Mondéjar E, Colmenero-Ruiz M, Guerrero-López F, Rivera-Fernández R. Monitoring and Evaluation of Pulmonary Edema. *Clin Pulm Med*. 2000;7(6):331-336.
25. Sakka SG, Rühl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, McLuckie A, Reinhart K, et al. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med*. 2000;26:180-7.
26. Katzenelson R, Perel A, Berkenstadt H, Preisman S, Kogan S, Sternik L, et al. Accuracy of transpulmonary thermodilution versus gravimetric measurement of extravascular lung water. *Crit Care Med*. 2004;32:1550-4.
27. Fernández Mondéjar E, Castaño Pérez J, Rivera Fernández R, Colmenero M, Manzano F, Pérez-Villares, et al. Quantification of lung water by transpulmonary thermodilution in normal and edematous lung. *J Crit Care*. 2003;18:253-8.
28. Michard F, Schachtrupp A, Toens C. Factors influencing the estimation of extravascular lung water by transpulmonary thermodilution in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2005;33:1243-7.
29. Fernández-Mondéjar E, Rivera-Fernández R, García-Delgado M, Touma A, Machado J, Chavero J. Small increases of extravascular lung water are accurately detected by transpulmonary thermodilution. *J Trauma*. 2005;59:1420-4.
30. Fernández-Mondéjar E, Guerrero-López F, Colmenero M. How important is the measurement of extravascular lung water? *Curr Opin Care* 2007;13:79-83.
31. Pino Sánchez F, Lara Rosales R, Guerrero López F, Chamorro Marín V, Navarrete Navarro P, Carazo De La Fuente E, et al. Influence of Extravascular Lung Water Determination in Fluid and Vasoactive Therapy. *J. Trauma*. 2009; 1220-24.
32. Monnet X, Anguel N, Osman D, Hamzaoui O, Richard C, Teboul JL. Assessing pulmonary permeability by transpulmonary thermodilution allows differentiation of hydrostatic pulmonary edema from ALI/ARDS. *Intensive Care Med*. 2007 Mar;33(3):448-53. Epub 2007 Jan 13.
33. Kushimoto S, Taira Y, Kitazawa Y, Okuchi K, Sakamoto T, Ishikura H, et al. PiCCO Pulmonary Edema Study Group. The clinical usefulness of extravascular lung water and pulmonary vascular permeability index to

- diagnose and characterize pulmonary edema: a prospective multicenter study on the quantitative differential diagnostic definition for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2012 Dec 11;16:R232.
34. Colmenero Ruíz M, Fernández Mondéjar E, García Delgado M, Rojas M, Lozano L, Poyatos ME. Conceptos actuales en la fisiopatología, monitorización y resolución del edema pulmonar. *Med Intensiva*. 2006;30(7):322-30.
 35. García Delgado M, Colmenero Ruiz M, Fernández Sacristán MA, Rus Mansilla C, Fernández Mondéjar E. Effect of a catecholamine-induced increase in cardiac output on extravascular lung water. *Crit Care Med*. 2001;29:931-5.
 36. Colmenero M, Pérez Villares JM, Fernández Sacristán MA, García Delgado M, Fernández Mondéjar E. Effect of pulmonary artery pressure on extravascular lung water in an experimental model of acute lung injury. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005; 49:1449-55.
 37. Mangialardi RJ, Martin GS, Bernard GR, Wheeler AP, Christman BW, Dupont WD, et al. Hypoproteinemia predicts acute respiratory distress syndrome development, weight gain, and death in patients with sepsis. *Crit Care Med*. 2000;28:3137-45.
 38. Arif SK, Verheij J, Groenveld AB, Raijmakers P. Hypoproteinemia as a marker of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with pulmonary edema. *Intensive Care Med*. 2002;28:310-7.
 39. Martin GS, Moss M, Wheeler AP, Mealer M, Morris JA, Bernard GR. A randomized controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2005;33:1681-7.
 40. McAuley DF, Frank JA, Fang X, Matthay MA. Clinically relevant concentrations of beta2-adrenergic agonists stimulate maximal cyclic adenosine monophosphate-dependent airspace fluid clearance and decrease pulmonary edema in experimental acid-induced lung injury. *Crit Care Med*. 2004 Jul;32(7):1470-6.
 41. Chamorro-Marín V, García-Delgado M, Touma-Fernández A, Aguilar-Alonso E, Fernández-Mondejar E. 19. Intratracheal dopamine attenuates pulmonary edema and improves survival after ventilator-induced lung injury in rats. *Crit Care*. 2008;12(2):R39.
 42. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F. The beta agonist lung injury trial (BALTI). *Am J Crit Care Med*. 2005;doi: 10.1164/rccm.200508-1302OC.
 43. Folkesson HG, Matthay MA. Therapeutic strategies to hasten the resolution of pulmonary edema. *Crit Care Med*. 2003; 31:1288-9.
 44. Asbaugh DG. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967; 319-23.
 45. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanism, relevant outcomes and clinical coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:818-24.
 46. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS: Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012, 307:2526-2533.

47. Abraham E. Neutrophils and acute lung injury. *Crit Care Med.* 2003;31 (4 Suppl): S195-199.
48. Tomashefski JF Jr. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med.* 2000;21:435-466.
49. Mancini M, Zavala E, Mancebo J, Fernández C, Barberá J, Rossi A et al. Mechanisms of pulmonary gas exchange improvement during a protective ventilatory strategy in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164:1448-1453.
50. Lu Q, Rouby JJ. Measurement of pressure-volume curves in patients on mechanical ventilation: methods and significance. *Crit Care.* 2000; 4:91-100.
51. Albaiceta Guillermo M. Curvas presión-volumen en la lesión pulmonar aguda. *Med Intensiva.* 2009;33(5):243-50.
52. The ARDS Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342: 1301-1308.
53. Brower RG, Rubenfeld GD. Lung-protective ventilation strategies in acute lung injury. *Crit Care Med.* 2003;31:S312-316.
54. Timothy D. Girard, MD; and Gordon R. Bernard, MD, FCCP. Mechanical Ventilation in ARDS. A State-of-the-Art Review. *Chest.* 2007; 131:921–929.
55. Santa Cruz R1, Rojas JI, Nervi R, Heredia R, Ciapponi A. High versus low positive end-expiratory pressure (PEEP) levels for mechanically ventilated adult patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun 6;6:CD009098.
56. Sakka, SG, Klein, M, Reinhart, K, et al Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest.* 2002;122,2080-2086.
57. Humphrey, H, Hall, J, Sznajder, I, et al Improved survival in ARDS patients associated with a reduction in pulmonary capillary wedge pressure. *Chest.* 1990;97,1176-1180.
58. Carolyn S. Calfee, MD; Michael A. Matthay, MD, FCCP. Nonventilatory Treatments for Acute Lung Injury and ARDS. *Chest.* 2007;131(3):913-920.
59. Acute Respiratory Distress Syndrome Network.. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354,2564-2575.
60. Martin, GS, Mangialardi, RJ, Wheeler, AP, et al Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2002;30,2175-2182.
61. Patroniti N, Bellani G, Maggioni E, Manfio A, Marcora B, Pesenti A. Measurement of pulmonary edema in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2005 Nov; 33(11):2547-54.
62. Abraham E, Baughman R, Fletcher E, Heard S, Lamberti J, Levy H et al. Liposomal prostaglandin E1 (TLC C-53) in acute respiratory distress syndrome: a controlled, randomized, double-blind, multicenter clinical trial. TLC C-53 ARDS Study Group. *Crit Care Med.* 1999 Aug;27(8):1478-85.
63. Vincent JL, Brase R, Santman F, Suter PM, McLuckie A, Dhainaut JF et al. A multi-centre, double-blind, placebo-controlled study of liposomal prostaglandin E1 (TLC C-53) in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2001 Oct;27(10):1578-83.
64. Akmal AH.,Hasan M. Role of nitric oxide in management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Thorac Med.* 2008 Jul-Sep; 3(3): 100–103.
65. Afshari A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute lung injury in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jul 7;(7).

66. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G. Effect of protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338: 347-354.
67. Ochiai R. Mechanical ventilation of acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care*. 2015 May 29;3(1):25.
68. 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(3):R79.
69. Antonelli M, Azoulay E, Bonten M, Chastre J, Citerio G, Conti Get al. Year in review in Intensive Care Medicine 2010: III. ARDS and ALI, mechanical ventilation, noninvasive ventilation, weaning, endotracheal intubation, lung ultrasound and paediatrics. *Intensive Care Med*. 2011 Mar; 37(3): 394–410.
70. 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 Dec;55(12):1653-60.
71. Garpestad E, Hill NS. Noninvasive ventilation for acute lung injury: how often should we try, how often should we fail?. *Crit Care*. 2006;10(4):147.
72. Messika J, Ben Ahmed K, Gaudry S, Miguel-Montanes R, Rafat C, Sztrymf B, et al. Use of High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Subjects With ARDS: A 1-Year Observational Study. *Respir Care*. 2015 Feb;60(2):162-9.
73. Huang CT, Lin HH, Ruan SY, Lee MS, Tsai YJ, Yu CJ. Efficacy and adverse events of high-frequency oscillatory ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Crit Care*. 2014 May 20;18(3):R102.
74. Young D, Lamb SE, Shah S, MacKenzie I, Tunnicliffe W, Lall R, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Feb 28;368(9):806-13.
75. Vrettou CS, Zakyntinos SG, Malachias S, Mentzelopoulos SD. The effect of high-frequency oscillatory ventilation combined with tracheal gas insufflation on extravascular lung water in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized, crossover, physiologic study. *J Crit Care*. 2014 Aug;29(4):568-73.
76. Delgado M, Zavala E, Tomás R, Fernandez R. Clinical factors associated with success of proportional assist ventilation in the acute phase of critical illness: pilot study. *Med Intensiva*. 2014 Mar;38(2):65-72.
77. Singh PM, Borle A, Trikha A. Newer nonconventional modes of mechanical ventilation. *J Emerg Trauma Shock*. 2014 Jul;7(3):222-7.
78. Wang SH, Wei TS. The outcome of early pressure-controlled inverse ratio ventilation on patients with severe acute respiratory distress syndrome in surgical intensive care unit. *Am J Surg*. 2002 Feb;183(2):151-5.
79. Yanos J, Watling SM, Verhey J. The physiologic effects of inverse ratio ventilation. *Chest*. 1998 Sep;114(3):834-8.
80. Facchin F, Fan E. Airway Pressure Release Ventilation and High-Frequency Oscillatory Ventilation: Potential Strategies to Treat Severe Hypoxemia and Prevent Ventilator-Induced Lung Injury. *Respir Care*. 2015 Oct;60(10):1509-21.
81. Galvin IM, Steel A, Pinto R, Ferguson ND, Davies MW. Partial liquid ventilation for preventing death and morbidity in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 23;7:CD003707.
82. Abrams D, Brodie D. Extracorporeal circulatory approaches to treat acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med*. 2014 Dec;35(4):765-79.
83. Guerin C, Baboi L, Richard JC. Mechanisms of the effects of prone positioning in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2014 Nov;40(11):1634-42.

84. Tekwani SS, Murugan R. 'To prone or not to prone' in severe ARDS: questions answered, but others remain. *Crit Care*. 2014 May 27;18(3):305.
85. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Jun 6;368(23):2159-68.
86. Anzueto A, Baughman RP, Guntupalli KK, Weg JG, Wiedemann HP, Raventós AA, et al. Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. Exosurf Acute Respiratory Distress Syndrome Sepsis Study Group. *N Engl J Med*. 1996 May 30;334(22):1417-21.
87. Lewis JF, Brackenbury A. Role of exogenous surfactant in acute lung injury. *Crit Care Med*. 2003 Apr;31(4 Suppl):S324-8.
88. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lankester PN, Hyzy R, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2006 Apr 20;354(16):1671-84.
89. Savel RH, Goldstein EB, Lehman H, Kupfer Y. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS. *Chest*. 2007 Sep;132(3):1096-7.
90. Thompson BT. Corticosteroids for ARDS. *Minerva Anestesiol*. 2010 Jun;76(6):441-7.
91. Marik PE, Meduri GU, Rocco PR, Annane D. Glucocorticoid treatment in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Clin*. 2011 Jul;27(3):589-607.
92. Adhikari N, Burns KE, Meade MO. Pharmacologic therapies for adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18;(4):CD004477.
93. Sinuff T, Cook DJ, Peterson JC, Fuller HD. Development, implementation, and evaluation of a ketoconazole practice guideline for ARDS prophylaxis. *J Crit Care*. 1999 Mar;14(1):1-6.
94. Mangialardi RJ, Martin GS, Bernard GR, Wheeler AP, Christman BW, Dupont WD, et al. Hypoproteinemia predicts acute respiratory distress syndrome development, weight gain, and death in patients with sepsis. Ibuprofen in Sepsis Study Group. *Crit Care Med*. 2000 Sep;28(9):3137-45.
95. Wiedemann HP, Arroliga AC, Komara JJ Jr. Emerging systemic pharmacologic approaches in acute respiratory distress syndrome. *Respir Care Clin N Am*. 2003 Dec;9(4):419-35.
96. Bao Z, Ye Q, Gong W, Xiang Y, Wan H. Humanized monoclonal antibody against the chemokine CXCL-8 (IL-8) effectively prevents acute lung injury. *Int Immunopharmacol*. 2010 Feb;10(2):259-63.
97. Marrodán M, Santos MG, Mesa MS, Cabañas MD, González-Montero M, Pacheco JL. Técnicas analíticas en el estudio de la composición corporal. Antropometría frente a sistemas de bioimpedancia bipolar y tetrapolar. *Nutr Clin Diet Hosp*. 2007; 1: 11-9.
98. Wirth R, Miklis P. Bioelectric impedance analysis in the diagnosis of malnutrition. *Z Gerontol Geriatr* 2005; 38: 315-21.
99. Norman K, Smoliner C, Kilbert A, Valentini L, Lochs H, Pirlich M. Disease-related malnutrition but not underweight by BMI is reflected by disturbed electric tissue properties in the bioelectrical impedance vector analysis. *Br J Nutr*. 2008; 31: 1-6.
100. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, Gonçalves S, Alvarez A, Costa e Silva Z, et al. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care*. 2008; 12(4):R110.
101. McGee DC, Gould MK. Preventing Complications of Central Venous Catheterization. *N Engl J Med* 2003; 348:1123-1133.

102. Leatherman J, Marini J. Clinical use of the pulmonary artery catheter. En: Hall J, editor. Principles of Critical Care. International Edition: Editorial McGraw-Hill; 1998. p. 155-76.
103. Gödje O, Höke K, Goetz AE. Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse-contour analysis during hemodynamic instability. *Crit Care Med.* 2002;30:52-8.
104. Monnet X, Anguel N, Osman D, Hamzaoui O, Richard C, Teboul J-L. Assessing pulmonary permeability by transpulmonary thermodilution allows differentiation of hydrostatic pulmonary edema from ALI/ARDS. *Intensive Care Med.* 2007;33:448-53.
105. Schuster DP. The search for «objective» criteria of ARDS. *Intensive Care Med.* 2007;33:400-2.
106. Lee JY, Choi JW, Kim H. Determination of body surface area and formulas to estimate body surface area using the alginate method. *J Physiol Anthropol.* 2008 Mar; 27(2):71-82.
107. Marik P, Bellomo R. A rational approach to fluid therapy in sepsis. *Br J Anaesth.* 2015; 1-11.
108. De Laet I, Deeren D, Schoonheydt K, Van Regenmortel N, Dits H, Malbrain ML. Renal replacement therapy with net fluid removal lowers intra-abdominal pressure and volumetric indices in critically ill patients. *Annals of intensive Care.* 2012; 2(suppl 1):S20.
109. Craig TR, Duffy MJ, Shyamsundar M, McDowell C, McLaughlin B, Elborn JS, et al. Extravascular lung water indexed to predicted body weight is a novel predictor of intensive care unit mortality in patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2010 Jan; 38(1):114-20.
110. Groeneveld AB, Verheij J. Extravascular lung water to blood volume ratios as measures of permeability in sepsis-induced ALI/ARDS. *Intensive Care Med.* 2006 Sep; 32(9):1315-21.
111. Tagami T, Kushimoto S, Yamamoto Y, Atsumi T, Tosa R, Matsuda K, et al. Validation of extravascular lung water measurement by single transpulmonary thermodilution: human autopsy study. *Crit Care.* 2010;14(5):R162.
112. Berkowitz DM, Danai PA, Eaton S, Moss M, Martin GS. Accurate characterization of extravascular lung water in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2008 Jun; 36(6):1803-9.
113. Tagami T, Sawabe M, Kushimoto S, Marik PE, Mieno MN, Kawaguchi T, et al. Quantitative Diagnosis of Diffuse Alveolar Damage Using Extravascular Lung Water. *Crit Care Med.* 2013 Sep;41(9):2144-50.
114. Liu KD, Thompson BT, Ancukiewicz M, Steingrub JS, Douglas IS, Matthay MA, et al. Acute kidney injury in patients with acute lung injury: impact of fluid accumulation on classification of acute kidney injury and associated outcomes. *Crit Care Med.* 2011; 39:2665–71.