

Puesta al día en Medicina Intensiva: síndrome de distrés respiratorio agudo

Síndrome de distrés respiratorio agudo. Conclusiones y perspectivas de futuro*

E. FERNÁNDEZ MONDÉJAR^a Y F. GORDO VIDAL^b

^aHospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

^bFundación Hospital Alcorcón. Alcorcón. Madrid. España.

En la serie de artículos que desde mayo de 2006 se han venido publicando en Medicina Intensiva se recogen los principales avances en diferentes aspectos de la lesión pulmonar aguda (LPA). Es evidente que puede haber aspectos que no se han abordado o que se han abordado de forma superficial, pero el objetivo de esta serie ha sido dar una visión clara y rigurosa de esta patología, con predominio de planteamientos prácticos y orientados a médicos no particularmente expertos en el ámbito de la LPA. Tanto en el campo de la fisiopatología como en la monitorización, y fundamentalmente en el tratamiento, los avances han sido significativos y nos permiten afirmar por primera vez que el pronóstico de estos pacientes ha mejorado a lo largo de la última década.

Los principales avances descritos en la presente serie de artículos parten desde la actual definición de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)¹ planteada por la *American-European Consensus Conference* de 1994². Esta definición ha sido evaluada recientemente³, objetivándose que tiene una exactitud moderada, con una sensibilidad del 75% y una especificidad del 84%. Es más exacta en pacientes con SDRA de origen extrapulmonar en comparación a los que presentan SDRA de origen puramente

pulmonar (sensibilidad del 84% frente al 61%) con una especificidad también mayor (el 78% frente al 69%). Comparada con otras definiciones de SDRA⁴, los criterios de la *American-European Consensus Conference* son más sensibles, lo que sin duda hace que actualmente esta definición sea la más adecuada para su utilización en la práctica clínica. No obstante, queda pendiente una vieja cuestión, conocer si la inclusión en la definición de SDRA de alguna medida directa y cuantificable de lesión pulmonar puede mejorar el rendimiento de la definición. En 1997, Schuster⁵ recomendaba la determinación de permeabilidad capilar o, en su defecto, la inclusión de la determinación de agua pulmonar extravascular. La determinación de permeabilidad continúa presentando múltiples inconvenientes (método caro, engorroso y que no discrimina adecuadamente entre edema pulmonar de origen cardiogénico o no cardiogénico)⁶, pero la determinación de agua pulmonar extravascular es técnicamente simple y fiable, por lo que puede ser una importante ayuda a la hora de identificar y estratificar estos pacientes. Asimismo, parece claro que en el futuro, cuando se diseñen nuevos ensayos clínicos, se deba diferenciar entre los casos de SDRA de origen pulmonar y extrapulmonar, ya que la lesión histológica es distinta en muchos casos y esto puede condicionar la respuesta a los diferentes tratamientos.

En cuanto a la etiología y fisiopatología del SDRA se han descrito numerosos cambios. Se han señalado nuevos factores de riesgo asociados al desarrollo de esta entidad, fundamentalmente la asociación con la transfusión de hemoderivados (*transfusion related acute lung injury* [TRALI])⁷, la frecuente aparición de lesión pulmonar en relación con los trasplantes⁸ y el surgimiento de una entidad clínica que creó una enorme alarma social y que

*Éste es el noveno de 9 artículos de la Puesta al día en Medicina Intensiva: síndrome de distrés respiratorio agudo.

Correspondencia: Dr. E. Fernández Mondéjar.
Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Hospital de Traumatología).
Avda. de las Fuerzas Armadas, 2.
18013 Granada. España.
Correo electrónico: enrique.fernandez.mondejar.sspa@juntadeandalucia.es

Manuscrito aceptado el 19-XII-2006.

podría repetirse con nuevos agentes víricos como fue el síndrome respiratorio agudo severo (SARS)⁹.

Actualmente hay evidencias que sugieren que existen factores genéticos que podrían estar asociados con una mayor susceptibilidad para desarrollar daño pulmonar ante cualquier factor de riesgo, así se han descrito diferentes polimorfismos genéticos relacionados con varios de los mecanismos lesionales implicados en la LPA¹⁰⁻¹². Estos hallazgos en los próximos años se seguirán de diferentes intentos de optimizar los métodos de detección precoz de aquellos pacientes que estén realmente en riesgo de desarrollar un SDRA y también de métodos de tratamiento que puedan modificar esta predisposición genética.

Aunque con muchas preguntas sin resolver, la patogénesis de la LPA parece estar más clara¹³. Entre los mecanismos fisiopatológicos que se han implicado se incluyen: a) el daño epitelial y endotelial, b) la activación de células inflamatorias, c) el balance entre citocinas pro y antiinflamatorias, d) la necrosis y apoptosis celular y e) el estrés mecánico en relación con la ventilación mecánica. Se ha avanzado enormemente en el conocimiento de estos mecanismos, así la apoptosis constituye un mecanismo fisiológico de reparación de los tejidos que no implica fenómenos inflamatorios y que ocurre de forma controlada, en el caso del SDRA la apoptosis está implicada en la lesión del epitelio alveolar, en la regulación de la respuesta inmune perpetuando la inflamación y en la extensión de la lesión a otros órganos a distancia^{13,14}.

Además de la descripción de estos mecanismos lesionales novedosos, recientemente se han desarrollado nuevas técnicas de monitorización y de diagnóstico por imagen que nos han permitido también una mejor comprensión de alteraciones como el edema pulmonar asociado al SDRA y la alteración de la relación ventilación perfusión que se produce en estos pacientes. Ha adquirido mayor importancia el concepto del colapso pulmonar debido al aumento de la presión superimpuesta sobre las zonas dependientes del pulmón como mecanismo más importante implicado en la hipoxemia de estos pacientes. Se ha llegado incluso a plantear que no son ciertos conceptos aceptados tradicionalmente. Ahora sabemos que lo que se consideraba como disminución de distensibilidad de los pulmones con SDRA no es sino la expresión de un comportamiento mecánico del pulmón¹⁵. La monitorización de la mecánica pulmonar se ha simplificado con la incorporación en los respiradores de pantallas y microprocesadores que permiten el análisis de las curvas de presión y flujo¹⁶. Algunos parámetros hasta ahora casi inaccesibles, como la capacidad funcional residual, están siendo objeto de investigación para conseguir incorporarlos como monitorización a la cabecera¹⁷.

A pesar de múltiples intentos, ningún tratamiento farmacológico ha conseguido mostrar utilidad en el SDRA. Los avances en el tratamiento de la LPA/SDRA se han conseguido después de conocer el daño que la propia ventilación mecánica puede originar como consecuencia de la sobredistensión alveolar intermitente¹⁸. La publicación de los resultados

del ARDS *network*¹⁹ con el reconocimiento de que la ventilación mecánica de estos pacientes debe hacerse utilizando bajo volumen corriente (6 ml/kg) y una presión meseta inferior a 30 cmH₂O, ha supuesto el avance más trascendental de la última década en este campo.

En el ámbito de la fluidoterapia, recientemente se ha confirmado que una estrategia conservadora se acompaña de un menor balance hídrico, y esto conduce a una mejoría de la función pulmonar con disminución del tiempo de ventilación mecánica y de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos²⁰. Asimismo, y aunque sin confirmación definitiva, los últimos resultados de estudios multicéntricos sobre ventilación en decúbito prono sugieren que su empleo de forma precoz puede ser de utilidad en estos pacientes²¹.

En la reabsorción del edema pulmonar ha habido avances significativos²². Hace dos décadas se puso de manifiesto que el aclaramiento del edema pulmonar era un proceso activo y que, por tanto, potencialmente podría ser estimulado o inhibido. Todos estos estudios han sido realizados con modelos experimentales y generalmente *ex vivo*. Recientemente parece confirmarse en humanos que la estimulación beta-adrenérgica puede potenciar la reabsorción del edema pulmonar²³.

Intentar predecir las perspectivas de futuro en este campo como en cualquier otro es extremadamente difícil. En nuestra opinión los esfuerzos posiblemente se centrarán en los siguientes aspectos:

1. De forma general, es necesario realizar esfuerzos para incorporar los resultados de los ensayos clínicos en el manejo rutinario de los pacientes, pero no sólo en el ámbito de la ventilación mecánica, sino en todo lo referente al tratamiento coadyuvante, desde la descontaminación digestiva selectiva hasta el manejo de la fluidoterapia.

2. Desde un punto de vista organizativo, es preciso crear estructuras de investigación multicéntrica para el desarrollo de investigación clínica de máxima calidad. En este sentido, el ARDS *network* ha marcado un camino a seguir (¿imitar?).

3. En el campo concreto de la LPA se debe intentar mejorar la sensibilidad y especificidad de la definición de SDRA incluyendo algún marcador específico de daño pulmonar, y evidentemente es necesaria la investigación de nuevos métodos de tratamiento y monitorización que permitan una mayor efectividad en el manejo de esta entidad clínica.

Declaración de conflicto de intereses

Enrique Fernández-Mondéjar es miembro del *Medical Advisory Board* de Pulsion.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peñuelas O, Esteban A, Frutos-Vivar R, Aramburu J. Validez de los criterios diagnósticos del síndrome de distrés respiratorio agudo. *Med Intensiva*. 2006;30:212-7.
2. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference

on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:818-24.

3. Esteban A, Fernández-Segoviano P, Frutos-Vivar F, Aramburu JA, Najera L, Ferguson ND, et al. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med.* 2004;21:141:440-5.

4. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Aramburu JA, Najera L, et al. Acute respiratory distress syndrome: Underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. *Crit Care Med.* 2005;33: 2228-34.

5. Schuster DP. Identifying patients with ARDS: time for a different approach. *Intensive Care Med.* 1997;23:1197-203.

6. Shuster DP, Strak T, Stephenson J, Royal H. Detecting lung injury in patients with pulmonary edema. *Intensive Care Med.* 2002;28:1246-53.

7. Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, Elzi DJ, Dickey WO, Podlosky L, et al. Transfusion related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood.* 2003;101:454-62.

8. Shorr AF, Abbot KC, Agadoa LY. Acute respiratory distress syndrome after kidney transplantation: epidemiology, risk factors, and outcomes. *Crit Care Med.* 2003;31:1325-30.

9. Lew TW, Kwek TK, Tai D, Earnest A, Loo S, Singh K, et al. Acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA.* 2003;290:374-80.

10. Sirgo G, Rello J, Bodí M, Díaz E, Pérez-Vela JL, Hernández G, et al. Polimorfismo genético en el paciente crítico. Parte II: aplicaciones especiales de los polimorfismos genéticos. Farmacogenética y terapia génica. *Med Intensiva.* 2003;27:181-7.

11. Lin Z, Pearson C, Chinchilli V, Pietschmann SM, Luo J, Pison U, et al. Polymorphisms of human SP-A, SP-B and SP-D genes: association of SP-B Thr 131Ile with ARDS. *Clin Genet.* 2000;58:181-91.

12. Gong MN, Wei Z, Xu LL. Polymorphism in the surfactant protein-B gene, gender, and the risk of direct pulmonary injury and ARDS. *Chest.* 2004;125:203-11.

13. Pedreira PR, García-Prieto E, Albaiceta GM, Taboada F. Inflammatory response and apoptosis in acute pulmonary injury. *Med Intensiva.* 2006;30:268-75.

14. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, de Perrot M, Fischer S, Edwards V, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2003; 289:2104-12.

15. Gattinoni L, Eleonora C, Caironi P. Monitoring of pulmonary mechanics in acute respiratory distress syndrome to titrate therapy. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11:252-8.

16. Pérez M, Mancebo J. Monitorización de la mecánica ventilatoria. *Med Intensiva.* 2006;30:440-8.

17. Olegard C, Söndergaard S, Houltz E, Lundin S, Stenqvist O. Estimation of functional residual capacity at the bedside using standard monitoring equipment: A modified nitrogen washout/washin technique requiring a small change of the inspired oxygen fraction. *Anesth Analg.* 2005;101:206-12.

18. Gordo F, Delgado C, Calvo E. Lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica. *Med Intensiva.* 2007;31:18-26.

19. 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: 1301-8.

20. The National Heart Lung and Blood institute acute respiratory distress syndrome (ARDS) clinical trials network. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Eng J Med.* 2006;354:2564-75.

21. Mancebo J, Fernandez R, Blanch L, Rialp G, Gordo F, Ferrer M, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1233-9.

22. Colmenero M, Fernández-Mondéjar E, García M, Rojas M, Lozano L, Poyatos ME. Conceptos actuales en la fisiopatología, monitorización y resolución del edema pulmonar. *Med Intensiva.* 2006;30:322-30.

23. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F. The B-Agonist lung injury trial (BALTI). *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:281-7.