

necesario considerar diferentes epítomos para optimizar la función efectora de los anticuerpos o mejorar las respuestas celulares^{5,8,10}, así como la posible necesidad de un régimen multidosis¹¹.

En conclusión, la pandemia por SARS-CoV-2 ha estado rodeada hasta el momento por un aura de incertidumbre. Es muy probable que la reinfección sea más frecuente de lo que creemos, teniendo en cuenta las dificultades para su definición y diagnóstico. Conforme progresen los estudios durante la pandemia dispondremos de una evidencia más sólida sobre la duración de la inmunidad, la protección cruzada de los coronavirus estacionales y el potencial riesgo de reinfección.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Bibliografía

1. Murchu EO, Byrne P, Walsh KA, Carty PG, Connolly M, de Gascun C. Immune response following infection with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A rapid review. *Rev Med Virol.* 2020 [consultado 7 Nov 2020] Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.2162>.
2. González-Castro A, Escudero-Acha P, Peñasco Y, Leizaola O, Martínez de Pinillos Sánchez V, García de Lorenzo A. Cuidados intensivos durante la epidemia de coronavirus 2019. *Med Intensiva.* 2020;44:351–62.
3. Edridge AWD, Kaczorowska J, Hoste ACR, Bakker M, Klein M, Loens K, et al. Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting. *Nat Med.* 2020 [consultado 7 Nov 2020] Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41591-020-1083-1>.
4. Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med.* 2020;26:1200–4.

5. To KK, Hung IF, Ip A.F J.D., Chu WH, Chan WM, Tam AR, et al. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. *Clin Infect Dis.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1275>.
6. Seydoux E, Homad LJ, MacCamy AJ, Parks KR, Hurlburt NK, Jennewein MF, et al. Analysis of a SARS-CoV-2-Infected Individual Reveals Development of Potent Neutralizing Antibodies with Limited Somatic Mutation. *Immunity.* 2020;53, 98.e5-105.e5.
7. Tillett RL, Sevinsky JR, Hartley PD, Kerwin H, Crawford N, Gorzalski A, et al. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: A case study. *Lancet Infect Dis.* 2020 [consultado 7 Nov 2020] Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309920307647>.
8. Velikova TV, Kotsev SV, Georgiev DS, Batselova HM. Immunological aspects of COVID-19: What do we know? *World J Biol Chem.* 2020;11:14–29.
9. Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, McMahan K, Mercado NB, Peter L, et al. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science.* 2020;369:812–7.
10. Overbaugh J. Understanding protection from SARS-CoV-2 by studying reinfection. *Nat Med.* 2020;26:1680–1.
11. To KKW, Hung IFN, Chan KH, Yuan S, To WK, Tsang DNC, et al. Serum Antibody Profile of a Patient With Coronavirus Disease 2019 Reinfection. *Clin Infect Dis.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1368>.

I. Romera*, K. Núñez, M. Calizaya, I. Baeza, R. Molina y J. Morillas

Servicio de Medicina Intensiva, SCIAS Hospital de Barcelona, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: irene.r.s@outlook.com (I. Romera).

<https://doi.org/10.1016/j.medin.2021.01.007>
0210-5691/ © 2021 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Combinación de la ventilación con liberación de presión con la relación inspiración-espriación invertida y los dispositivos de eliminación de CO₂ de bajo flujo con terapia de sustitución renal en la hipoxemia refractaria



Combination of airway pressure release ventilation with inverted inspiration-exhalation ratio and low-flow CO₂ removal devices with renal replacement therapy in refractory hypoxemia

Sr. Editor:

Toda insuficiencia respiratoria aguda que, bajo medidas neumoprotectoras, mantiene persistentemente una PaO₂/FiO₂ < 100 o una P meseta > 30 cmH₂O se puede catalogar como hipoxemia refractaria. Dentro de las diferentes medidas terapéuticas que se deben valorar en estas cir-

cunstancias se encuentra la combinación de la ventilación regulada por presión y la relación inspiración-espriación invertida (I:E invertida): la APRV¹.

Presentamos una serie de 3 casos clínicos de hipoxemia refractaria en los que se aplicó conjuntamente APRV y un dispositivo de eliminación de CO₂ de bajo flujo con terapia de sustitución renal (ECCO₂R-TRR). En la [tabla 1](#) se pueden ver en detalle las características clínico-epidemiológicas y evolutivas de los 3 casos que se describen.

El primer caso en la que se simultanearon ambas terapias fue un varón de 75 años que ingresó en UCI por sepsis de origen respiratorio. El paciente desarrolló un SDRA grave secundario a neumonía nosocomial, motivo por el cual fue conectado a ventilación mecánica. El paciente desarrolló insuficiencia renal anúrica y se comenzó terapia de reemplazo renal. Después de 9 h bajo ventilación protectora, ante la persistencia de hipoxemia refractaria, se inició APRV y posterior ECCO₂R-TRR. El enfermo fue dado de alta tras 40 días de estancia en UCI.

El segundo caso ingresó en UCI con los diagnósticos de mieloma múltiple en posible progresión, con fracaso renal establecido e insuficiencia respiratoria grave secundarios

Tabla 1 Datos clínicos, epidemiológicos y evolutivos de los pacientes

| | Paciente 1 | Paciente 2 | Paciente 3 |
|---|--|-----------------------------|----------------------|
| <i>Edad (años)</i> | 75 | 41 | 61 |
| <i>Género</i> | Varón | Varón | Mujer |
| <i>Comorbilidad</i> | Sí | Sí | Sí |
| <i>Enfermedad Causante IR</i> | SDRA por sepsis (síndrome de Kartagener) | Neumonía (mieloma múltiple) | TRALI vs. neumonitis |
| <i>Factores de riesgo pulmonar para SDRA</i> | | Sí | Sí |
| NAC | No | Sí | No |
| Neumonía nosocomial | Sí | No | No |
| Neumonía por inhalación | No | No | No |
| <i>Factores de riesgo para SDRA no pulmonares</i> | | | |
| Murray | 3 | 3,25 | 3 |
| Modalidad ventilatoria previa APRV-ECCO ₂ R | VCRP | VC | VC |
| <i>Terapias adyuvantes pre-APRV ECCO₂R</i> | | | |
| Ventilación protectora (VT = 6 ml/kg) | Sí | Sí | Sí |
| Bloqueo neuromuscular | Sí | Sí | Sí |
| Posición de prono | Sí | Sí | Sí |
| Óxido nítrico | No | No | No |
| <i>Tiempo desde intubación a inicio de terapia APRV ECCO₂R</i> | | 6 h | 24 h |
| <i>Razón para finalizar terapia ECCO₂R</i> | | | |
| Éxito de la terapia | Sí | No | Sí |
| Fallecimiento | No | Sí | No |
| <i>Seguimiento</i> | | | |
| Recuperación situación de SDRA grave | Sí | No | Sí |
| Días de ventilación mecánica | 32 | 2 | 9 |
| Estancia en UCI | 40 | 2 | 9 |
| Resultado UCI (vivo/fallecido) | Vivo | Fallecido | Fallecido |
| Causa de fallecimiento relacionada con SDRA | - | Sí | No (IAM) |

APRV: Airway pressure release ventilation; ECCO₂R: Extracorporeal carbon dioxide removal; IAM: infarto agudo de miocardio; IR: insuficiencia respiratoria; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; SDRA: síndrome de distrés respiratorio; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VC: volumen control; VCRP: volumen control regulado por presión.

a neumonía comunitaria. A su ingreso en UCI, se conectó al enfermo a ventilación mecánica y se aplicaron medidas neumoprotectoras, así como TRR. Ante el fracaso de estas y la rápida progresión del cuadro, se inició terapia conjunta con APRV y ECCO₂R-TRR. A pesar de una inicial mejoría, el enfermo falleció por hipoxia en las 12 h siguientes.

El tercero de los pacientes es un episodio de insuficiencia respiratoria de etiología no aclarada, en una enferma que había sido tratada con cetuximab por una neoplasia del suelo de la boca. A su vez, había recibido transfusión de hemoderivados 24 h antes de desarrollar un SDRA grave de rápida evolución. Ingresó en UCI por insuficiencia respiratoria, que evolucionó con fracaso multiorgánico con insuficiencia respiratoria aguda anúrica. En este caso, la terapia con ECCO₂-R se inició 24 h antes de cambiar el modo ventilatorio a APRV. Al octavo día ventilación mecánica, ante la resolución de la enfermedad pulmonar, se iniciaron maniobras encaminadas al destete de la ventilación mecánica. La enferma falleció 24 h más tarde por un infarto agudo de miocardio.

En la [tabla 2](#) se pueden ver en detalle las modificaciones en los parámetros ventilatorios, ECCO₂R, gasométricos y hemodinámicos, una vez iniciada la terapia conjunta en APRV y ECCO₂R-TRR.

En las 3 situaciones se contraindicó el uso de ECMO VV, por edad y enfermedad pulmonar sin recuperación predecible (bronquiectasias importantes en síndrome de Kartagener) en el primero de los casos y comorbilidades (enfermedades malignas activas) en los otros 2 pacientes².

El manejo ventilatorio del APRV se efectuó siguiendo las guías clínicas de Habashi³, para la transición de la ventilación convencional a APRV (P alta = meseta).

En la APRV el ventilador posee una válvula espiratoria activa que permite la respiración espontánea del paciente en cualquiera de las fases de presión y, en segundo lugar, la duración de la fase de «presión alta» siempre es mayor que la de «presión baja», lo que equivale a una relación I:E invertida⁴.

Con relación al daño de la ventilación mecánica, Protti et al. encontraron que, para una cantidad dada de *strain* total, un componente más alto de *strain* estática (PEEP, atra-

Tabla 2 Evolución de parámetros ventilatorios, gasométricos, ECCO₂R, hemodinámicos y sedo-analgésia durante las primeras 24 horas

| | Paciente 1 | | | | | Paciente 2 | | | | | Paciente 3 | | | | |
|------------------------------------|------------|------|------|------|------|------------|------|------|------|------|------------|------|------|------|------|
| | Basal | 4 h | 8 h | 12 h | 24 h | Basal | 4 h | 8 h | 12 h | 24 h | Basal | 4 h | 8 h | 12 h | 24 h |
| <i>Variables ventilatorias</i> | | | | | | | | | | | | | | | |
| T alto (s) | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | - | 4 | 6,5 | 6,5 | 6,5 | 6,5 |
| P alta (cmH ₂ O) | 30 | 30 | 31 | 25 | 25 | 22 | 22 | 22 | 22 | - | 28 | 22 | 28 | 26 | 26 |
| T bajo (s) | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | - | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| P baja (cmH ₂ O) | 5 | 5 | 5 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | - | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Compliancia | 31 | 31 | 33 | 43 | 46 | 30,9 | 29 | 30,9 | - | - | 20 | 25 | 25 | 34 | 23 |
| P/F | 136 | 106 | 125 | 130 | 154 | 87 | 97 | 87 | - | - | 100 | 118 | 224 | 112 | 120 |
| <i>Valores gasométricos</i> | | | | | | | | | | | | | | | |
| pH | 7,22 | 7,2 | 7,28 | 7,31 | 7,4 | 7,16 | 7,2 | 7,16 | 7,1 | - | 7,39 | 7,34 | 7,38 | 7,39 | 7,42 |
| PaO ₂ (mmHg) | 95,3 | 74,6 | 87,5 | 78,5 | 77,3 | 48,5 | 65,8 | 67 | 67 | - | 49,8 | 45,7 | 101 | 56 | 67,2 |
| PaCO ₂ (mmHg) | 60,7 | 64,7 | 51,9 | 40,9 | 38,8 | 62,6 | 52,9 | 40 | 92 | - | 39,5 | 59,1 | 41 | 41 | 40,2 |
| HCO ₃ (mmol/L) | 24,1 | 24,1 | 23,7 | 20 | 23,5 | 21,5 | 19,9 | 13,6 | 20,7 | - | 23,8 | 24,4 | 23,2 | 24,7 | 25,3 |
| Lactato (mmol/L) | 0,7 | 0,6 | 0,7 | 0,9 | 0,8 | 0,9 | 0,9 | 0,8 | 1,5 | - | 2,7 | 2,3 | 2,2 | 2,4 | 2,3 |
| <i>Variables ECCO₂R</i> | | | | | | | | | | | | | | | |
| Flujo de sangre (ml/min) | 450 | 450 | 450 | 450 | 450 | 280 | 400 | 300 | 350 | - | 400 | 400 | 400 | 400 | 400 |
| Aire de barrido (L/min) | 0 | 10 | 10 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 10 | - | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| <i>Parámetros hemodinámicos</i> | | | | | | | | | | | | | | | |
| PAM (mmHg) | 84 | 75 | 97 | 95 | 80 | 65 | 75 | 80 | 55 | - | 70 | 75 | 65 | 60 | 70 |
| FC (lpm) | 106 | 92 | 79 | 70 | 73 | 110 | 90 | 80 | 100 | - | 55 | 60 | 60 | 65 | 50 |
| Noradrenalina (ug/kg por min) | 0 | 0,44 | 0 | 0 | 0 | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,36 | - | 0,26 | 0,23 | 0,26 | 0,26 | 0,26 |
| Dobutamina (ug/kg por min) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Sedación y analgesia</i> | | | | | | | | | | | | | | | |
| Midazolam | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | - | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Propofol | No | No | No | No | No | No | No | No | No | - | No | No | No | No | No |
| Fentanilo | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | - | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Cisatracurio | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | - | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |

ECCO₂R: Extracorporeal carbon dioxide removal; FC: frecuencia cardiaca; PAM: presión arterial media; P/F: PaO₂/FiO₂.

pamiento de aire) conduce a menos lesiones pulmonares que el uso de *strain* dinámica⁵.

En teoría, el APRV permite al paciente pasar la mayor parte del tiempo en una situación de gran *strain* estática (Phigh) y pequeña *strain* dinámica y, por lo tanto, debe disminuir el riesgo de lesión pulmonar en comparación con los modos convencionales que dan lugar a baja *strain* estática y alta *strain* dinámica⁶.

Sin embargo, hay que tener cuidado al interpretar el efecto de la respiración espontánea en el APRV en el contexto de una lesión pulmonar, puesto que se intercalan múltiples factores: la combinación de respiraciones espontáneas y mandatorias, los ajustes del ventilador y el grado de lesión pulmonar. Neumann et al., analizando los posibles efectos adversos de la APRV, observaron que la respiración espontánea podía provocar VT y cambios de presión pleural muy elevados, lo que se asociaría a presiones transpulmonares elevadas y aumento en el riesgo de VILI⁷. Estos aspectos obligan en ocasiones a aumentar la sedación o, incluso, a recurrir a la relajación.

En nuestros 3 escenarios la combinación de la relajación muscular previa con la consiguiente ausencia de respiración espontánea, la disminución de parénquima pulmonar funcionante y la relación I:E invertida en la APRV parece

que hacen inevitable adoptar medidas para contrarrestar el aumento de PaCO₂ y controlar sus efectos nocivos en el pulmón, como el retraso en la reparación alveolar tras el daño pulmonar, la disminución de las tasas de reabsorción del fluido alveolar y la inhibición de la proliferación de células alveolares⁸.

Una alternativa en estos casos son los eliminadores de carbónico. En nuestro caso y ante la necesidad de TRR por diferentes motivos, la terapia utilizada fue ECCO₂R-TRR.

En los 3 casos expuestos, una vez decidido iniciar ECCO₂R-TRR, después del cebado, el dispositivo se conectó al paciente y el flujo sanguíneo extracorpóreo se incrementó progresivamente a 400 ml/min. El flujo de gas de barrido a través de la membrana se mantuvo en 0 L/min durante esta fase de tal manera que, inicialmente, no se eliminó el CO₂.

El ECCO₂R-TRR, que ha obtenido resultados prometedores en animales y en pequeños estudios con enfermos en SDRA⁹, no requiere de accesos venosos específicos de gran calibre. Debido a su bajo flujo, esta tecnología no permite una oxigenación extracorpórea adecuada. Sin embargo, de 350 a 500 ml/min es suficiente para eliminar la mitad de la producción de CO₂, por lo que ECCO₂R es una herramienta interesante en estas situaciones^{7,10}.

Financiación

El presente manuscrito no ha recibido financiación alguna.

Conflicto de intereses

Todos los autores reconocen no presentar conflicto de intereses en la realización del presente trabajo.

Bibliografía

1. Delgado Martín M, Fernández Fernández R. Strategies against refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome. *Med Intensiva*. 2013;37:423–30.
2. Fernández-Mondéjar E, Fuset-Cabanes MP, Grau-Carmona T, López-Sánchez M, Peñuelas Ó, Pérez-Vela JL, et al. The use of ECMO in ICU Recommendations of the Spanish Society of Critical Care Medicine and Coronary Units. *Med Intensiva*. 2019;43:108–20.
3. Habashi NM. Other approaches to open-lung ventilation: Airway pressure release ventilation. *Crit Care Med*. 2005;33:S228–40.
4. Kuhlen R, Rossaint R. The role of spontaneous breathing during mechanical ventilation. *Respir Care*. 2002;47:296–330.
5. Protti A, Andreis DT, Monti M, Santini A, Sparacino CC, Langer T, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation: Any difference between statics and dynamics? *Crit Care Med*. 2013;41:1046–55.
6. Mireles-Cabodevila E, Dugar S, Chatburn RL. APRV for ARDS: The complexities of a mode and how it affects even the best trials. *J Thorac Dis*. 2018;10:S1058–63.

7. Neumann P, Golisch W, Strohmeyer A, Buscher H, Burchardi H, Sydow M. Influence of different release times on spontaneous breathing pattern during airway pressure release ventilation. *Intensive Care Med*. 2002;28:1742–9.
8. Morales Quinteros L, Bringué Roque J, Kaufman D, Artigas Raventós A. Importance of carbon dioxide in the critical patient: Implications at the cellular and clinical levels. *Med Intensiva*. 2019;43:234–42.
9. Schmidt M, Jaber S, Zogheib E, Godet T, Capellier G, Combes A. Feasibility and safety of low-flow extracorporeal CO₂ removal managed with a renal replacement platform to enhance lung-protective ventilation of patients with mild-to-moderate ARDS. *Crit Care*. 2018;22:122.
10. Winiszewski H, Aptel F, Belon F, Belin N, Chaingnat C, Patry C, et al. Daily use of extracorporeal CO₂ removal in a critical care unit: Indications and results. *J Intensive Care*. 2018;6:36.

A. González-Castro*, P. Escudero Acha, J.C. Rodríguez Borregán, Y. Peñasco, C. Blanco Huelga y E. Cuenca Fito

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: e409@humv.es (A. González-Castro).

<https://doi.org/10.1016/j.medin.2019.11.001>
0210-5691/ © 2019 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

When success means focusing on the oxygen delivery. A case of conventional management of severe hypoxemia in SARS-CoV-2



Cuando el tratamiento adecuado consiste en evaluar el aporte de oxígeno. Manejo convencional de la hipoxemia severa en un paciente con SARS-CoV-2

Dear Editor:

SARS-CoV-2 challenged ICU doctors' ability to support patients with acute respiratory insufficiency. This was due to both the unexpectedly high rate of admissions and the severity of these patients. Through this case we would like to highlight the physiology guided management of a patient with profound hypoxemia. In spite of an apparently life threatening condition this patient had a good course with conventional management guided by invasive hemodynamic monitoring.

A 46 years old male was admitted to the ICU with pre-emptive diagnosis of SARS-CoV-2. Respiratory symptoms had started 10 days before admission to the emergency room. Due to hypoxemia and tachypnea as well as an X-ray with bilateral infiltrates, the patient was early transferred to ICU. Support with high flow oxygen was started but escalation to invasive mechanical ventilation (MV) was required

due to persistent hypoxemia. Due to a PaO₂ = 60 mmHg despite FiO₂ 1 (with protective mechanical ventilation settings PEEP 10 cmH₂O, tidal volume 6 ml/kg, plateau pressure 20 cmH₂O) the patient was subjected to prone positioning therapy. The patient showed no change in respiratory mechanics during prone positioning but a slight improvement in oxygenation was observed. He completed a 16 h prone therapy session. Once in supine, oxygenation was severely deteriorated again with a PaO₂/FIO₂ < 80 mmHg hence extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) therapy was proposed.¹ Additionally, he underwent invasive monitoring with a Swan-Ganz catheter. The patient showed moderate pulmonary hypertension (PASP 45 mmHg, PVRi 388 dyn·s·cm⁵), cardiac index 3.5 l·min⁻¹·m² and a preserved mixed blood oxygen saturation around 75%. These data were complemented with a transthoracic echocardiogram that showed no right ventricular (RV) dysfunction (which was concordant with a pulmonary artery pulsatility index = 1.7), preserved left ventricular function and no signs of hypovolemia. Based on the preserved RV function and an adequate oxygen delivery with protective MV settings the decision of starting ECMO was postponed. Prone positioning sessions were continued up to a number of 5 and during the following days both the patient's lung function (which was more prominent in prone) as well as pulmonary hemodynamics progressively improved. The patient was extubated 2 weeks later.

During times of health services overwhelming, the selection of patients who will benefit from therapies related with a high consumption of resources should be carefully and effi-