



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA, OFTALMOLOGÍA, OTORRINOLARINGOLOGÍA Y
FISIOTERAPIA

TESIS DOCTORAL:
**EFEECTO DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA CON ALTO
FLUJO INSPIRATORIO SOBRE LA REACCIÓN
INFLAMATORIA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE
DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO**

Presentado por **Nidia Fernanda Villanueva Gómez** para optar al Grado de Doctor por
la Universidad de Valladolid

Dirigida por los Doctores: **Francisco Gandía Martínez y David Andaluz Ojeda**

En Valladolid, Septiembre de 2015

D. Francisco Gandía Martínez, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor Asociado del Departamento de Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia de la Facultad de Medicina de Valladolid. Especialista en Medicina Intensiva, Crítica y de Unidades Coronarias. Jefe de Servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

D. David Andaluz Ojeda, Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Medicina Intensiva, Crítica y de Unidades Coronarias de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

CERTIFICAN: Que Doña **Nidia Fernanda Villanueva Gómez** ha realizado bajo la dirección de los doctores Francisco Gandía Martínez y David Andaluz Ojeda el trabajo que presenta para optar al grado de Doctor con el título:

**“EFECTO DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA CON ALTO FLUJO INSPIRATORIO
SOBRE LA REACCIÓN INFLAMATORIA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE
DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO”**

Estimado dicho trabajo damos nuestra conformidad para su presentación y defensa como tesis doctoral. Y para que así conste y obre a los efectos oportunos, firmamos la presente certificación, en Valladolid, Septiembre de 2015.

Firmado,

Dr. F. Gandía Martínez

Dr. D. Andaluz Ojeda

El trabajo de investigación que estructura esta Tesis Doctoral ha sido financiado con una beca de investigación de la Gerencia Regional de Salud de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León. BOCYL 7 de Septiembre de 2011.

***A Sophie!... Mi pequeña,
la luz de mis ojos,
mi razón de vivir!.***

AGRADECIMIENTOS

Al terminar esta fase de mi formación profesional es preciso hacer un balance de lo que todo esto ha significado en mi vida. La gran aventura de dejar mi país, mi familia, mis amigos y mi trabajo ha dado como resultado grandes metas alcanzadas, sueños hechos realidad y nuevos proyectos para emprender. Al recordar todo lo que me ha significado terminar esta Tesis Doctoral me doy cuenta que esta misma ha sido posible gracias al apoyo, consejo y ánimo de numerosas personas las cuales han estado presente en las etapas de esta gran aventura y por esta razón intentaré agradecer a cada una de ellas.

En primer lugar doy gracias a Dios por el don de la vida y por permitirme avanzar en mi proceso de formación profesional y personal. A mis padres, porque gracias a su esfuerzo, sacrificio y apoyo incondicional, a pesar de la distancia, estoy en el lugar en el que estoy, y soy la persona que soy. A ti André, mi compañero, mi amigo, mi soporte en todo, porque vamos de la mano en esta lucha que hemos emprendido juntos, gracias a ti por todo tu apoyo, tu ayuda, por no dejarme caer cuando he tropezado y por estar ahí para mí siempre. A mis hermanas Andrea y Lorena, por enseñarme que se puede salir adelante pese a todos los obstáculos que aparecen en nuestras vidas, por su apoyo incondicional y porque sé que siempre voy a contar con vosotras. A mi pequeña Sophie, por todas esas horas en que no has compartido con mamá y que hemos tenido que sacrificar para sacar adelante este proyecto, te amo mi pequeña.

La realización de esta Tesis no habría sido posible sin el soporte incondicional de los Directores de la misma, en primer lugar el Dr. Francisco Gandía Martínez, porque desde el primer momento confió en mí para llevar a cabo este proyecto, por todo su empeño en hacer bien las cosas, por enseñarme y por guiarme en este largo camino de formación profesional. En segundo lugar, al Dr. David Andaluz Ojeda, por todo su tiempo y dedicación, por sus enseñanzas y exigencias en este mundo de la investigación. Gracias a los dos, por permitirme y facilitarme llevar a cabo éste gran sueño.

Me gustaría hacer una mención especial al Dr. Jesús Bermejo y a todo su equipo que conforma la Unidad de Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, por creer y apoyar a todas las personas que tocamos sus puertas, ya que gracias a su empeño y dedicación se pueden lograr grandes cosas. A Lucía Rico y Alicia Ortega por el tiempo dedicado, porque sin vuestra experiencia y pericia no hubiese podido llevar a cabo este trabajo. A Mari Fe por compartir sus conocimientos

en el mundo de la estadística, por el tiempo que me has dedicado y la paciencia que me has tenido durante la realización del análisis estadístico.

A mis compañeros de residencia, Leonor, Ramón y Álvaro, porque trabajar con vosotros hacía que todo fuese más fácil, por toda vuestra ayuda incondicional, por los momentos buenos y malos compartidos. Gracias por todo lo que habéis aportado a mi vida tanto personal como profesional.

A todos los médicos del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, porque me han visto crecer en el mundo de la medicina crítica desde que empecé mi residencia, porque me han brindado su apoyo, y han compartido conmigo todos sus conocimientos, porque cada día tenía algo nuevo que aprender. Mención especial para el Dr. Ucio por todo su apoyo y comprensión, porque he podido contar con él desde mis comienzos en el hospital, así como al Dr. Díez por brindarme su amistad y al Dr. Bobillo porque siempre ha estado muy pendiente de mí. De nuevo mil gracias a todos.

A todas las enfermeras que forman parte del servicio de Medicina Intensiva, por su diplomacia, su esfuerzo y lucha continua, apoyando siempre nuestro trabajo. Gracias por todo su apoyo y comprensión, por toda su ayuda en la recolección de muestras, por hacerme sentir como integrante de una gran familia, porque no solo fuimos compañeras de trabajo, por escucharme, por apoyarme, por aconsejarme, porque en los momentos difíciles siempre habéis estado presentes. En especial a ti Patri, porque como me lo dices, aunque no nos vemos frecuentemente sabemos que siempre vamos a estar ahí.

A todos mis compañeros del Hospital Campo Grande, en especial a Yolanda, por esas “ayuditas con los numeritos”, a Carolina, porque sé que cuento contigo para lo que necesite. Al Dr. Pino, por todo su apoyo y comprensión. A Paco, Nico y Rafa por haberme brindado vuestra amistad desde el primer momento y porque siempre estáis pendientes, a Rubén, Marta y Ana, porque sé que cuento con vosotros y por vuestra ayuda en la búsqueda bibliográfica.

Finalmente agradezco a todas las personas que de una u otra manera han aportado un granito de arena para que esta Tesis llegase a buen término.

Mil y mil gracias!

GLOSARIO DE ACRÓNIMOS

- AECC:** Conferencia de consenso Americano-Europea
- ALI:** Lesión pulmonar aguda (*en inglés: Acute Lung Injury*)
- APACHE II:** *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*
- ATS:** Sociedad Americana de Tórax
- BAL:** Lavado Bronco-alveolar
- CC-16:** Proteína 16kD de las células claras
- CRF:** Capacidad residual funcional
- EDTA:** Etilendiaminotetracético
- EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- ESCIM:** Sociedad Europea de Medicina Intensiva
- FR:** Frecuencia respiratoria
- G-CSF:** Factor estimulante de colonias de Granulocitos
- GM-CSF:** Factor estimulante de colonias de Granulocitos y Macrófagos
- GRO:** Oncogén regulador de crecimiento
- HCO₃:** Bicarbonato
- ICAM-1:** Moléculas de adhesión intercelular
- IFN-γ:** Interferón gamma
- IL:** Interleucina
- IL-1RI:** Receptor de superficie de interleucina 1
- IL-1ra:** Antagonista del receptor de interleucina 1
- IOT:** Intubación orotraqueal
- IQR:** Rango intercuartílico
- KL-6:** *Krebs von den Lungen – 6*
- LDH:** Lactato deshidrogenasa
- LISS:** *Murray Lung Injury Score Systems*
- MCP-1:** Proteína quimioatrayente de monocitos
- MEC:** Matriz extracelular
- MIF:** Factor inhibidor de la migración de los macrófagos
- MINI-BAL:** Mini-lavado broncoalveolar
- MIP-1α:** Proteína inflamatoria de los macrófagos 1 alfa
- MIP-1β:** Proteína inflamatoria de los macrófagos 1 beta
- NHLBI:** *National Heart, Lung and Blood Institute*
- O.R:** *Odds ratio*
- PAF:** Factor activador de plaquetas

PCP: Presión capilar pulmonar

pCO₂: Presión parcial de dióxido de carbono arterial

PCV: Ventilación controlada por presión

PCVG: Presión control con volumen garantizado

PEEP: Presión positiva al final de la espiración

PNM: Polimorfonucleares

R.R: Riesgo relativo

SCCM: Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos

SDMO: Síndrome de disfunción multiorgánico

SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo

SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment* score

sRACE: Receptor soluble de productos finales de glicación avanzada

TC: Tomografía computarizada

TGF-β: Factor de crecimiento transformante beta

Ti: Tiempo inspiratorio

TNF-α: Factor de necrosis tumoral alfa

TNFR: Receptor soluble factor de necrosis tumoral alfa

TRALI: Lesión pulmonar aguda producida por la transfusión de hemoderivados (En inglés: *Transfusion-related Acute Lung Injury*)

UCI: Unidad de cuidados intensivos

VCV: Ventilación controlada por volumen

VILI: Lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica (En Inglés: *Ventilator induced Lung Injury*)

VM: Ventilación mecánica

Vmin: Volumen minuto

Vt: Volumen Tidal

1.	Introducción	15
1.1.	Síndrome de Distres Respiratorio Agudo	17
1.1.1.	Definiciones	17
1.1.1.1.	Definición de SDRA según la Conferencia de Consenso Americana Europea (AECC).....	18
1.1.1.2.	La nueva definición de Berlín de SDRA.	20
1.1.2.	Epidemiología	21
1.2.	Respuesta inflamatoria en el SDRA	25
1.2.1.	El pulmón sano	25
1.2.2.	Mediadores inflamatorios en el SDRA.....	27
1.2.3.	Biomarcadores y SDRA.	31
1.3.	Lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica	35
1.3.1.	Fisiopatología de la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica	35
1.3.1.1.	Daño pulmonar inducido por la presión excesiva de la vía aérea (Barotrauma)	39
1.3.1.2.	Daño pulmonar inducido por sobredistensión pulmonar (Volutrauma) 40	
1.3.1.3.	Daño pulmonar inducido por bajo volumen total (atelectrauma)	40
1.3.1.4.	Biotrauma	42
1.4.	Estrategias ventilatorias en el manejo del SDRA.....	47
1.5.	Modo ventilatorio, flujo inspiratorio y VILI	51
2.	Justificación	55
3.	Hipótesis y Objetivos.....	59
4.	Metodología	63
4.1.	Diseño del estudio	65
4.2.	Selección de pacientes.....	65
4.3.	Material y métodos	66
4.4.	Protocolo	67
4.5.	Variables	69
4.6.	Obtención de las muestras	72
4.6.1.	Mini-lavado Broncoalveolar	72
4.7.	Procesamiento de las muestras.....	73
4.7.1.	Determinación de citocinas	73
4.8.	Análisis estadístico	74
5.	Resultados	77
5.1.	Características clínicas de los pacientes estudiados	79
5.1.1.	Evolución y morbilidad global de la población estudiada.....	81

5.2. Relación entre flujo pico inspiratorio y respuesta inflamatoria local y sistémica...	82
5.2.1. Modo ventilatorio 1 vs modo ventilatorio 2 (VCV Basal vs. PCVG 6 horas).....	82
5.2.2. Modo ventilatorio 2 vs. Modo ventilatorio 1 (PCVG 6 horas vs VCV 12 horas).....	85
5.2.3. Comparación de resultados: Basal vs. 12 horas.....	88
5.3. Evolución temporal de los niveles de citocinas plasmáticas en relación con el modo ventilatorio.....	91
5.3.1. Regresión logística entre flujo pico y respuesta inflamatoria sistémica.....	93
5.4. Relación entre modo ventilatorio y mortalidad	95
5.4.1. Análisis de regresión logística binaria para modo ventilatorio global y mortalidad	96
5.5. Respuesta inflamatoria, evolución clínica y mortalidad Intra-UCI.....	97
5.5.1. Evolución temporal de los parámetros respiratorios y citocinas plasmáticas.....	97
5.5.2. Relación entre reacción inflamatoria y morbimortalidad intra-UCI	99
5.6. Relación entre la respuesta inflamatoria sistémica con escalas de gravedad.....	101
5.6.1. Interleucinas plasmáticas basales y APACHE II.....	101
5.6.2. Interleucinas plasmáticas y SOFA score	104
5.6.3. Interleucinas plasmáticas e intercambio gaseoso.....	107
6. Discusión	111
7. Conclusiones.....	133
8. Bibliografía	137
9. Rendimiento científico	147
9.1. Comunicaciones a congresos:.....	149
10. Anexos.....	151
10.1. ANEXO I: Formulario de Recogida de Datos.....	153
10.2. ANEXO II: Consentimiento informado	158
10.3. ANEXO III: Como calcular las Escalas de Gravedad.....	161
10.4. ANEXO IV: Comunicaciones a Congresos.....	163
Listado de tablas.....	169
Listado de figuras	171

1. Introducción

1.1. SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

El Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) es un síndrome clínico de comienzo rápido caracterizado por la presencia de edema pulmonar de origen no cardiogénico secundario a un aumento de la permeabilidad capilar pulmonar, que se manifiesta clínicamente por hipoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg) e infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax y disminución de la distensibilidad o *compliance* pulmonar.

Desde la descripción de los primeros casos en 1967, considerando su forma de presentación como complicación de diversas entidades patológicas graves (sepsis, neumonía, traumatismos, etcétera) y teniendo en cuenta la ausencia de un tratamiento eficaz, el SDRA sigue siendo un paradigma en el manejo del paciente crítico, con tres características principales: complejidad en el tratamiento, alta mortalidad y elevado consumo de recursos(1).

1.1.1. Definiciones

El SDRA fue descrito por primera vez en 1967 por David Ashbaugh y col. (1;2), quienes describieron 12 pacientes adultos con distrés respiratorio agudo cuyo cuadro clínico se asemejaba al distrés respiratorio neonatal, caracterizado por disnea, hipoxemia refractaria, disminución de la distensibilidad pulmonar e infiltrados alvéolo-intersticiales difusos en la radiografía de tórax, asociado a una elevada mortalidad (58%). El análisis anátomo-patológico demostró atelectasias, infiltrados pulmonares extensos, edema intersticial y alveolar, y la presencia de membranas hialinas.

Posteriormente en 1971, Petty y col. definen dicha entidad como “Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto”(3) en una revisión de 40 casos, cuyo mecanismo de lesión ya sea directo (traumatismo torácico, aspiración), indirecto (pancreatitis, sepsis) o secundario a ventilación mecánica, desencadenan una respuesta clínico-patológica pulmonar similar.

En 1988, Murray y col. (4), proponen una definición más amplia con el objetivo de identificar tres condiciones determinantes en la evolución de este síndrome. En primer lugar establecer la fase de evolución de la enfermedad, aguda o crónica, ya que en pacientes con evolución más prolongada la tendencia hacia el desarrollo de fibrosis pulmonar sería presumiblemente más alta. En segundo lugar evaluar la severidad del

daño pulmonar mediante la utilización de “la puntuación de lesión pulmonar o *Murray Lung Injury Score Systems*”(LISS) a partir del grado de hipoxemia arterial, el nivel de PEEP, la *compliance* pulmonar y las anomalías radiológicas (tabla 1). Por último, identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de SDRA.

Tabla 1. Variables clínicas de Murray Lung Injury Score Systems (LISS)

1. Radiografía de tórax	Sin infiltrados	0
	1 Cuadrante	1
	2 Cuadrantes	2
	3 Cuadrantes	3
	4 Cuadrantes	4
2. Hipoxemia, PaO ₂ /FiO ₂	>300	0
	225-299	1
	175-224	2
	100-174	3
	<100	4
3. PEEP, cm H ₂ O	≤5	0
	6-8	1
	9-10	2
	11-14	3
	≥15	4
4. Compliance, ml/ cm H ₂ O	≥80	0
	60-79	1
	40-59	2
	30-39	3
	≤29	4

El valor final se obtiene al sumar los puntajes de los 4 Componentes y dividir por 4. Un valor de 0 descarta lesión, entre 0,1 a 2,5 corresponde a un SDRA leve a moderado y >2,5 a un SDRA grave.

1.1.1.1. Definición de SDRA según la Conferencia de Consenso Americana Europea (AECC)

En 1994, la definición de SDRA fue actualizada por la Conferencia de Consenso Americano-Europea (AECC)(5) con el objetivo de caracterizar la severidad del daño pulmonar y poder diferenciarlo de otras patologías cardiorrespiratorias. En primer lugar, se cambia el término “Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto”, por el de “Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo”, teniendo en cuenta que esta entidad no solo puede afectar a los adultos sino también a la población pediátrica.

Para definir mejor esta entidad se tuvieron en cuenta cuatro criterios clínicos: 1) Aparición de insuficiencia respiratoria aguda de inicio súbito; 2) Compromiso bilateral en la radiografía de tórax secundario a edema pulmonar no cardiogénico; 3) Ausencia

de hipertensión auricular izquierda (Presión capilar pulmonar menor de 18 mmHg, o ausencia de signos clínicos de insuficiencia ventricular izquierda); 4) Grado de hipoxemia. Basados en este último criterio, se añade el término de Lesión Pulmonar Aguda (ALI, en inglés *Acute Lung Injury*) para pacientes con menor compromiso pulmonar, es decir, $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg, reservando el término de SDRA para aquellos enfermos con mayor alteración en el intercambio gaseoso ($PaO_2/FiO_2 < 200$ mmHg), independientemente del nivel de PEEP o de la FiO_2 (tabla 2).

A pesar de que ésta definición ha sido ampliamente utilizada durante más de una década, sigue teniendo muchas limitaciones derivadas en parte por el hecho de que, tal y como se define, el SDRA es una entidad heterogénea. Además se cuestionan la fiabilidad y validez de los parámetros utilizados en la definición, puesto que los criterios radiográficos no son suficientemente específicos, ni se han determinado las directrices para definir el tiempo de inicio agudo, como tampoco se ha tenido en cuenta la etiología de la lesión (pulmonar-extrapulmonar) ni el nivel de PEEP.

En 1998 se actualizan las recomendaciones por la AECC(6) con la finalidad de reevaluar la definición, así como las estrategias ventilatorias y el uso de agentes farmacológicos prometedores, y aunque sin realizar cambios formales con respecto a las recomendaciones previas se hizo hincapié en abordar las características epidemiológicas y la toma en consideración de la etiología de esta entidad a la hora de diseñar ensayos clínicos.

Tabla 2. Definición de Lesión Pulmonar Aguda y Síndrome de Distrés respiratorio agudo según la Conferencia Consenso Americano-Europea de 1994

	Tiempo	Criterios de Oxigenación	Criterios Radiográficos	Criterios de Exclusión
Lesión Pulmonar Aguda	Agudo y persistente	$PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg	Infiltrados bilaterales	Presión capilar pulmonar ≥ 18 mmHg Evidencia clínica de Hipertensión auricular izquierda
Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo	Agudo y Persistente	$PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg	Infiltrados bilaterales	Presión capilar pulmonar ≥ 18 mmHg Evidencia clínica de Hipertensión auricular izquierda

1.1.1.2. La nueva definición de Berlín de SDRA.

En el año 2011, en el Congreso Europeo de Medicina Intensiva celebrado en la ciudad de Berlín, se presenta lo que se denominó “La nueva definición de Berlín de SDRA”. Las conclusiones obtenidas en este panel de expertos, como iniciativa de la Sociedad Europea de Medicina Intensiva (ESCI) y avaladas por la Sociedad Americana de Tórax (ATS) y la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos (SCCM) fueron publicadas recientemente(7). En esta nueva definición se mantiene el concepto del SDRA como una lesión inflamatoria pulmonar aguda y difusa secundaria al aumento de la permeabilidad vascular capilar que conlleva aumento del peso del pulmón así como disminución del tejido pulmonar aireado.

Una de las características más importantes obtenidas de este panel de expertos es que se elimina por completo el término de Lesión Pulmonar Aguda (ALI), y por el contrario, se estratifica el SDRA en tres estadios según la gravedad de la hipoxemia (manteniendo un nivel mínimo de PEEP de 5 cmH₂O):

- a). SDRA leve: PaO₂/FiO₂ entre 300 y 201 mmHg.
- b). SDRA moderado: PaO₂/FiO₂ entre 200 y 101 mmHg.
- c). SDRA grave: PaO₂/FiO₂ menor de 100 mmHg.

Para cualquier nivel de gravedad se deben cumplir tres variables incluidas en la nueva definición (tabla 3): tiempo de inicio, criterio radiológico, origen del edema.

Tabla 3. Nueva definición de Berlín de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo

	SDRA LEVE	SDRA MODERADO	SDRA GRAVE
Grado de Hipoxemia	PaO ₂ /FiO ₂ 300 - 201 mmHg (PEEP o CPAP ≥5 cmH ₂ O)	PaO ₂ /FiO ₂ 200 - 101 mmHg (PEEP ≥5 cm H ₂ O)	PaO ₂ /FiO ₂ <100 mmHg (PEEP ≥5 cmH ₂ O)
Tiempo de inicio	Dentro de la primera semana de conocida la afectación pulmonar o empeoramiento respiratorio		
Imagen torácica (Radiografía de tórax o Tomografía axial computarizada)	Opacidades radiológicas bilaterales (no explicadas por atelectasias, nódulos pulmonares o derrame pleural)		
Origen del edema	Insuficiencia respiratoria no explicable completamente por una insuficiencia cardíaca o la sobrecarga de líquidos. Necesita evaluación objetiva (ej. Ecocardiograma) para excluir edema hidrostático si no hay factor de riesgo presente.		

Al evaluar y validar la nueva definición de Berlín en una cohorte retrospectiva de 4,188 pacientes y compararla con la antigua, los autores encuentran que los estadios de SDRA leve, moderado y grave fueron asociados directamente con un incremento de la mortalidad (27%, 32% y 45% respectivamente, $P < 0,001$) así como con un aumento en la duración promedio de la ventilación mecánica en los sobrevivientes (5 días, 7 días, y 9 días, respectivamente; $P < 0,001$). Sin embargo, el valor predictivo de mortalidad sigue siendo bajo con esta nueva definición (área bajo la curva 0,577 frente a 0,536 de la antigua definición).

Aunque esta nueva definición representa un avance a la hora de identificar mejor a los pacientes en comparación con la definición de la AECC, tiene algunas limitaciones que deberán ser resueltas en un futuro, como son una imprecisa valoración del criterio radiológico, el momento evolutivo en que debe estratificarse la gravedad de la hipoxemia, y la insuficiente diferenciación con el edema pulmonar de origen cardiogénico.

1.1.2. Epidemiología

El trastorno fisiopatológico más frecuente que produce edema pulmonar es un aumento de la presión hidrostática microvascular pulmonar debido principalmente a insuficiencia cardíaca, sin embargo, el origen del edema pulmonar secundario a SDRA es debido a diversas causas que habitualmente se diferencian como «directas», es decir, situaciones de agresión en las que el pulmón sufre daño primario o directo, e «indirectas», en las que el daño primario se produce en otro sistema orgánico y el compromiso pulmonar subsiguiente es consecuencia de una respuesta inflamatoria sistémica(8) (tabla 4).

Varios estudios recientes coinciden en que la principal causa de SDRA es la neumonía, sin embargo, es posible que se esté sobreestimando la incidencia de SDRA en estos pacientes teniendo en cuenta la dificultad que existe en muchos casos para diferenciar una neumonía multilobar de un SDRA(9;10).

Dentro de los factores de riesgo indirectos descritos recientemente se encuentra la lesión pulmonar aguda producida por la transfusión de hemoderivados (TRALI, en inglés *transfusion related acute lung injury*), y que se define como un síndrome clínico caracterizado por hipoxemia aguda, edema pulmonar no cardiogénico que aparece durante o en las primeras 6 horas después de la transfusión(11). Este

síndrome puede aparecer incluso con la transfusión de sólo una unidad y los factores relacionados con el desarrollo de dicha entidad son la trombocitopenia (O.R. 5,9) y la transfusión de plasma fresco congelado (O.R. 3,2)(12).

Tabla 4. Factores de riesgo para desarrollar SDRA.

	Incidencia
Factor de riesgo directo	
Sepsis de origen pulmonar	24%
Shock séptico de origen pulmonar	35%
Aspiración de contenido gástrico	15-36%
Ahogamiento	33%
Contusión pulmonar	17-22%
Inducido por la ventilación mecánica	6-17%
Factor de riesgo indirecto	
Sepsis de origen no pulmonar	6%
Shock séptico de origen no pulmonar	13%
Transfusión de hemoderivados (TRALI)	24-25%
Coagulación intravascular diseminada	22%
Sobredosis	6%
Traumatismo	
En 1 región anatómica	<1%
En 2 regiones anatómicas	2,90%
En ≥ 3 regiones anatómicas	9-10%
By-pass cardiopulmonar	2%
Quemaduras	2%

Uno de los factores de riesgo directo para el desarrollo de SDRA que ha ido tomando importancia en los últimos años, es la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica (VILI, en inglés *ventilator induced lung injury*), como consecuencia de estudios experimentales que han demostrado su existencia. Gajic y colaboradores(13) en el 2004 estudiaron una cohorte de 332 pacientes en ventilación mecánica sin lesión pulmonar conocida previamente, encontrando que el 24% desarrollan SDRA durante los primeros 5 días de soporte ventilatorio. Los factores de riesgo descritos para el desarrollo de esta entidad fueron el uso de volúmenes tidal altos (O.R. 1,3 por cada mililitro mayor de 6 ml/kg de peso ponderado), la transfusión de hemoderivados (O.R. 3,0), la acidemia (pH < 7,35; O.R. 2,0) y antecedentes de enfermedad pulmonar restrictiva (O.R. 3,6). Datos que fueron confirmados a posteriori en un estudio multicéntrico publicado en el 2005(14), en el que se incluyeron un total de 3261 pacientes sin SDRA, de los cuales un 6% desarrolló este síndrome tras la instauración de ventilación mecánica. En este trabajo se demostró que los parámetros utilizados al inicio de la ventilación mecánica que se asociaron con el desarrollo de

esta entidad fueron: Volumen tidal alto (O.R. 2,6 con volúmenes mayores a 700 ml), presión pico mayor a 30 cmH₂O (O.R. 1,6) y una PEEP mayor a 5 cmH₂O (O.R. 1,7).

La pandemia por virus de la Gripe A H1N1 desencadenada en el año 2009 y manifestada como una neumonitis viral se ha establecido como factor de riesgo para el desarrollo de SDRA, ya que se ha demostrado una elevada incidencia (en España y Latinoamérica 72,5%) con alta tasa de mortalidad de pacientes que precisan ingreso en UCI(15;16).

Las estimaciones más actuales de la incidencia de SDRA oscilan entre 15 a 80 casos por 100.000 habitantes/año (9;17;18) y en más del 75% se asocia a sepsis severa y shock séptico. La mortalidad descrita aumenta con la edad y oscila entre el 30 y 45%, siendo el fracaso multiorgánico la causa más frecuente de muerte(19;20), considerando el fracaso renal agudo asociado a SDRA como el principal factor ligado con el riesgo de fallecimiento en este grupo de pacientes(21), y no la hipoxemia refractaria.

1.2. RESPUESTA INFLAMATORIA EN EL SDRA

En el desarrollo del SDRA uno de los principales mecanismos de lesión se desencadena debido a la activación del sistema inmune, que tras el daño epitelial y endotelial generado por una injuria inicial produce la liberación de mediadores inflamatorios; y si a esto se suma la interacción de este pulmón enfermo con las fuerzas mecánicas generadas por la ventilación mecánica, estos factores pueden repercutir tanto a nivel local empeorando el daño pulmonar existente como a nivel sistémico desencadenando un síndrome de disfunción multiorgánica y muerte.

1.2.1. El pulmón sano

El pulmón es un órgano dinámico que cambia de tamaño durante cada ciclo respiratorio. Su estructura funcional está conformada por:

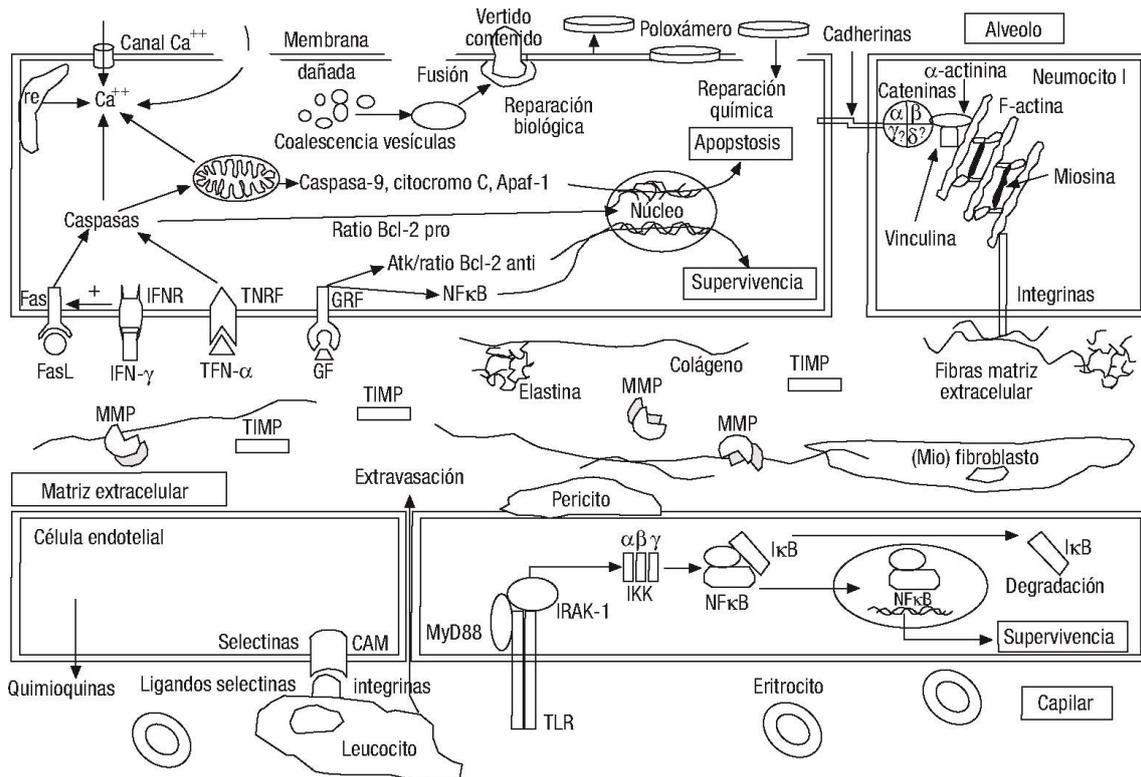
a). El alvéolo, que junto con el capilar pulmonar constituyen una superficie denominada membrana alvéolo-capilar cuya función primordial es el intercambio gaseoso para la oxigenación de los tejidos. La interdependencia alveolar previene el colapso pulmonar a bajos volúmenes pulmonares, la red de colágeno y elastina mantienen la estructura pulmonar contribuyendo a la dureza y a la distensibilidad respectivamente, junto con el surfactante y el tejido conectivo. En los alvéolos se genera una fuerza contráctil elástica o tensión superficial. El surfactante disminuye la tensión superficial de la interface aire-líquido para evitar el colapso proporcionando una mayor *compliance* pulmonar.

b). El epitelio pulmonar está conformado por dos tipos celulares: Neumocitos tipo I y II. Los primeros tapizan por completo la superficie alveolar y ejercen una función estructural. Los Neumocitos tipo II son los responsables de la producción del surfactante. En el epitelio pulmonar también coexisten macrófagos alveolares cuya misión es la defensa ante la lesión, y fibroblastos encargados de la síntesis del colágeno y elastina (Figura 1)(22).

c). El endotelio capilar pulmonar posee numerosas funciones fisiológicas e inmunológicas, entre ellas la síntesis y liberación de agentes vasoactivos como: angiotensina II, prostaciclina, tromboxano A2, óxido nítrico y endotelinas, que regulan el tono vascular y la vasoconstricción vascular hipóxica. Además, es capaz de producir enzimas (enzima convertidora de Angiotensina II, óxido-nítrico sintetasa,

lipoproteinlipasas y nucleotidasas), receptores y moléculas de adhesión celular. Secreta factores de crecimiento, citocinas, especies reactivas de oxígeno, e interviene en la regulación de la coagulación y la trombólisis (Figura 1)(22). En resumen, su integridad tanto funcional como estructural es esencial para una adecuada homeostasis.

Figura 1. Estructura de la Membrana alvéolo-capilar.



Atk: proteína-quinasa B; MMP: metaloproteinasas; TIMP: inhibidores de MMP; IFN-γ e IFNR: interferón-gamma y su receptor; TNF-α y TNFR: factor de necrosis tumoral-alfa y su receptor; FasL y Fas: ligando Fas y su receptor; GF y GFR: factor de crecimiento y su receptor; CAM: moléculas de adhesión celular; TLR: receptores toll-like; MyD88: proteína adaptadora de TLR, IRAK-1: quinasa-1 de IKK; IKK: kinasas de IκB; IκB: inhibidores de NFκB; NFκB: factor nuclear de transcripción kappa B; re: retículo endoplásmico.
Tomado de Ventrice E.A. y colaboradores(22)

d). La matriz extracelular (MEC), que ocupa el espacio existente entre el epitelio alveolar y el endotelio capilar, cuya función principal, además de la fusión de las membranas basales de las capas epitelial y endotelial, es participar en el intercambio de líquidos a través del endotelio (lado más grueso) y el intercambio gaseoso (lado más delgado) (Figura 1).

e). La membrana basal, tanto alveolar como capilar, constituye la barrera al estrés de la membrana alvéolo-capilar, y está compuesta por fibras de colágeno tipo IV.

f). Las integrinas, localizadas en la matriz extracelular, son receptores de adhesión a través de los cuales las células alveolares interaccionan entre ellas proporcionando una dinámica bidireccional entre el citoesqueleto y la MEC. Se activan mediante ligandos que al unirse transducen señales bioquímicas al interior de la célula a través de asociaciones estructurales con proteínas que incluyen GTPasas, tirosín-Kinasas y fosfatidilinositol.

1.2.2. Mediadores inflamatorios en el SDRA

En la fisiopatología del SDRA están involucrados varios mecanismos que intervienen e interactúan entre sí, hasta generar una respuesta inflamatoria tanto local como sistémica, y que se puede clasificar en 4 pilares fundamentales:

- El daño endotelial y epitelial
- La activación de células inflamatorias
- La liberación de citocinas
- La necrosis/apoptosis celular.

La aparición de lesiones pulmonares se ha dividido clásicamente en tres fases: edematosa, proliferativa y la fibrosis pulmonar.

a). La primera fase conocida como la **fase edematosa**, ocurre en los primeros siete días y se produce como consecuencia de la lesión directa de las células epiteliales alveolares, con el subsiguiente aumento de la permeabilidad capilar endotelial y extravasación a la unidad alveolar de líquido con alto contenido inflamatorio (citocinas, endotoxinas).

Cabe destacar, por su activación endotelial, la importancia que tienen la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), ambas producidas por los macrófagos activados así como por las propias células endoteliales, y que inducen un estado protrombótico e inflamatorio estimulando la producción de otras citocinas, entre ellas las quimiocinas, los factores estimulantes de colonias, la interleucina 6 (IL-6), derivados del ácido araquidónico y óxido nítrico, y aumentando la expresión de moléculas de adhesión(23).

A su vez, la lesión de los Neumocitos II altera el transporte normal de fluidos impidiendo el aclaramiento del edema pulmonar y produciendo finalmente disminución en la producción de surfactante con el consecuente colapso alveolar y posibles depósitos de sustancias inflamatorias (membranas hialinas). Estas membranas están constituidas por fibrina y detritus procedentes de la destrucción de los Neumocitos tipo I.

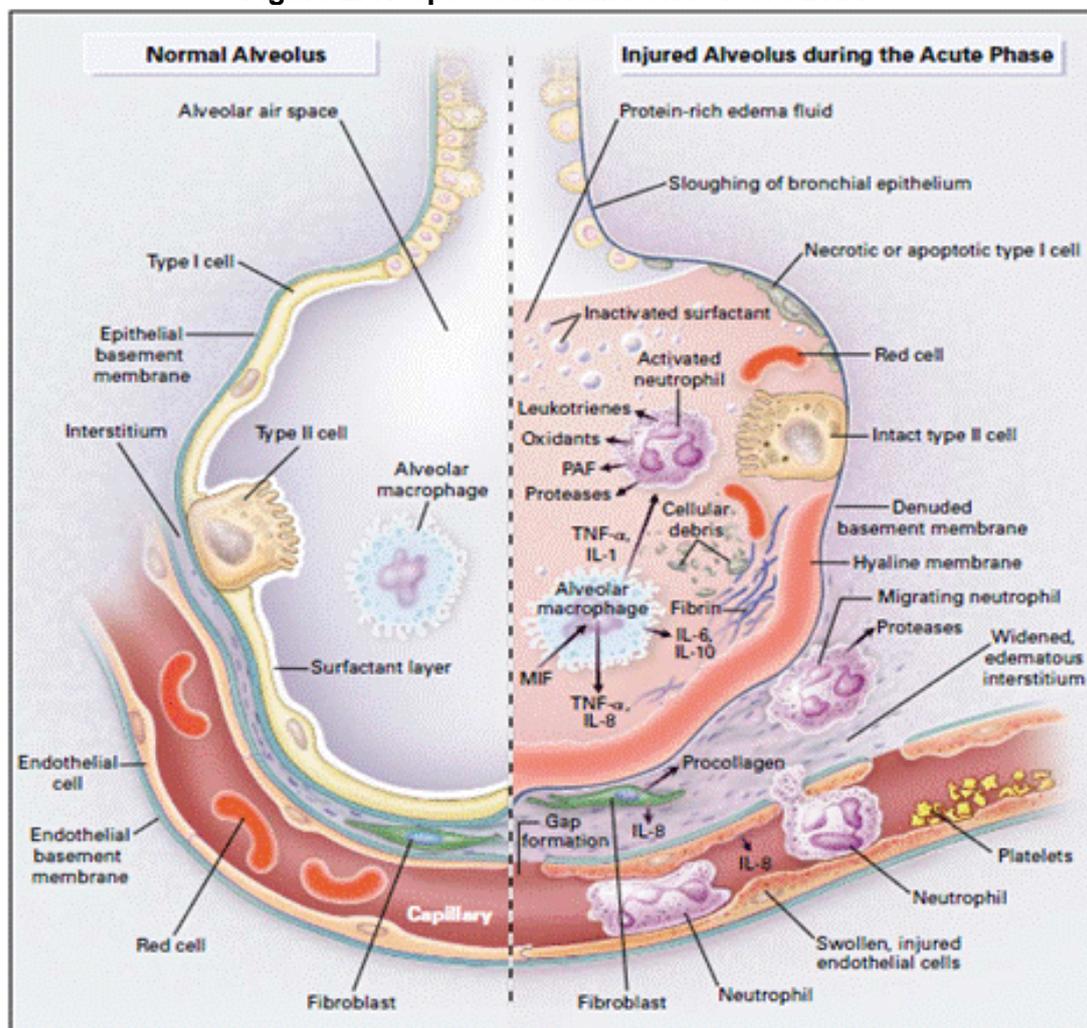
La interacción entre el endotelio y los leucocitos juega un papel fundamental en el desarrollo del SDRA tras el desprendimiento de células epiteliales bronquiales y alveolares y la formación de una membrana hialina sobre la membrana basal desnuda, los neutrófilos se adhieren al endotelio capilar dañado, migrando a través del intersticio hacia el espacio aéreo que está lleno de un líquido edematoso rico en proteínas, y son capaces de liberar compuestos oxidantes, proteasas, leucotrienos y otras moléculas pro-inflamatorias, como el factor activador de plaquetas (PAF). Este proceso de activación de los neutrófilos está mediado por moléculas de adhesión de la familia de las selectinas (P-selectina y E-selectina), y la adhesión está mediada por la interacción de las integrinas $\beta 2$ (CD11/CD18) expresadas en los neutrófilos con la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) expresada en las células endoteliales(23). En el espacio aéreo los macrófagos alveolares secretan citocinas, interleucina-1, 6, 8, y 10 (IL-1, 6, 8 y 10) y TNF- α , que actúan a nivel local para estimular la quimiotaxis y activar los neutrófilos (Figura 2)(24).

Como se ha expresado anteriormente, un complejo grupo de citocinas y otros factores pro-inflamatorios están involucrados en la respuesta inflamatoria del SDRA. Así mismo dentro del alvéolo se encuentran también inhibidores endógenos de estas citocinas pro-inflamatorias, entre los que se incluye el antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra), receptores solubles de TNF (sTNFR), auto-anticuerpos contra IL-8 y citocinas antiinflamatorias como la IL-10 y 11. El desbalance entre estos mediadores, es determinante en el desarrollo de esta patología.

- Interleucina 1- β (IL-1 β): Es una citocina pro-inflamatoria, derivada principalmente de los macrófagos activados. Su función principal es activar neutrófilos e inducir la expresión de moléculas de adhesión en leucocitos y células endoteliales. Estimula la producción de múltiples citocinas y quimiocinas (IL-8, proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1), proteína 1 α inflamatoria de los macrófagos (MIP-1 α)). Su unión al receptor de superficie IL-1RI, es antagonizada por el antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra).

- Factor de Necrosis tumoral- α (TNF- α): Es una citocina pro-inflamatoria, derivada de los macrófagos activados. Su función principal es estimular la producción de múltiples citocinas, la activación de neutrófilos y la liberación de óxido nítrico endotelial produciendo vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, que conduce a un mayor reclutamiento de las células inflamatorias, inmunoglobulinas y complemento, provocando la activación de los linfocitos T y B. También aumenta la activación y adhesión plaquetarias. Es uno de los principales mediadores del shock y se ha encontrado que la concentración de TNF- α y sus receptores solubles 1 y 2 (TNFR1 y TNFR2) está en relación directa con la gravedad de la enfermedad.

Figura 2. Respuesta inflamatoria en el SDRA



Tomado de Maruscak, A. y colaboradores(24).

- Interleucina-6 (IL-6): Es una citocina con actividad pro-inflamatoria y antiinflamatoria, segregada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos en respuesta a la liberación de endotoxinas, IL- β y TNF- α . Induce pirexia, activación y crecimiento de leucocitos, proliferación de células progenitoras mieloides y estimula la síntesis de proteínas de fase aguda.
- Factor inhibidor de la migración de los macrófagos (MIF): Es una citocina pro-inflamatoria, producida por los macrófagos alveolares y las células epiteliales bronquiales. Su función principal es aumentar la producción de IL-8, potenciar los efectos de la endotoxina y productos bacterianos de Gram positivos. Estimula la supervivencia y función de los macrófagos mediante la inhibición de la apoptosis.
- Factor de crecimiento transformante $-\beta$ (TGF- β): Es una citocina pro-inflamatoria, y tiene un papel fundamental en el crecimiento, apoptosis y diferenciación celular, así como en la síntesis de la matriz extracelular. Interviene en el desarrollo de la fibrosis pulmonar.
- Interleucina-10 (IL-10): es una citocina antiinflamatoria que inhibe la liberación de citocinas pro-inflamatorias como la IL- β , IL-6 y TNF- α .
- Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF): Considerada una citocina pro-inflamatoria, caracterizada por promover la supervivencia de los neutrófilos activados por retrasar su apoptosis, prolongando la respuesta inflamatoria. Niveles elevados de G-CSF se han relacionado con peor pronóstico en pacientes con SDRA(25).
- Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF): Interviene en la homeostasis del surfactante. Niveles plasmáticos bajos se han relacionado con un peor pronóstico en los pacientes sépticos(26).
- Quimiocinas: Son potentes factores quimioatrayentes de neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos, células dendríticas y linfocitos. Son producidas por monocitos, macrófagos alveolares, neutrófilos, plaquetas, eosinófilos, linfocitos, células epiteliales, fibroblastos, células del músculo liso, células mesoteliales, y endoteliales. La IL-8 es el principal quimioatrayente en el SDRA. La detección de niveles elevados de IL-8 de forma temprana en la

evolución del SDRA se han relacionado con mayor riesgo de desarrollo de síndrome de disfunción multiorgánica, aunque sin influencia en la mortalidad(27). Niveles altos de IL-8, así como de proteínas quimiotácticas del monocito (MCP-1) y oncogén regulador del crecimiento (GRO), se han relacionado con mayor lesión pulmonar en estudios experimentales(28).

b) **Fase proliferativa:** Tras la lesión epitelial alveolar y la destrucción por fenómenos de necrosis/apoptosis de los Neumocitos tipo I, se inicia el proceso de reparación mediante la proliferación de Neumocitos tipo II, proceso que ocurre a partir de la segunda semana.

c) **Fase de fibrosis:** Si el daño pulmonar se mantiene, la activación de fibroblastos (generada desde el inicio de la lesión) se extiende para iniciar el proceso de cicatrización o de fibrosis pulmonar, manifiesta a partir de la tercera semana del desarrollo de SDRA.

1.2.3. Biomarcadores y SDRA.

Múltiples estudios se han focalizado en la detección de biomarcadores diagnósticos o predictores de mortalidad en los pacientes que desarrollan SDRA. Aunque algunos de estos biomarcadores han sido bien identificados en esta patología, su rendimiento o precisión diagnóstica está poco definida. Ranieri y colaboradores(29) ya en 1999 demuestran cómo la aplicación de estrategias ventilatorias protectoras disminuye las concentraciones plasmáticas de IL-6, IL 1- β , TNF- α y su receptor soluble e IL-8, así como las concentraciones en mini-BAL de IL-6, receptor soluble de TNF- α y el antagonista del receptor soluble de IL-1 β . Sin embargo el impacto en relación con la morbi-mortalidad no ha sido esclarecido.

Agrawal y col. (30), en su cohorte de 75 pacientes con criterios de SDRA, documentaron que niveles plasmáticos elevados de inhibidor de activador del plasminógeno tisular (PAI-1) y proteínas en Mini-BAL mostraban una asociación significativa con incrementos del índice de oxigenación (medido a partir de $[Presión\ media\ de\ la\ vía\ área\ x\ FiO_2\ x\ 100] \div PaO_2$), siendo este un indicador de gravedad del SDRA utilizado ampliamente en la población pediátrica, cuyos valores por encima de 15 indican insuficiencia respiratoria grave(31). Además, demostraron que niveles basales plasmáticos elevados de IL-6, trombomodulina, y proteínas en Mini-BAL, se asociaban significativamente con menos días libres de ventilación mecánica. En esta

cohorte de pacientes ningún biomarcador estudiado fue predictor de mortalidad. Analizando estos mismos resultados, en una cohorte restringida de pacientes tomados del estudio *ARDS Network ALVEOLI* (n=257), encontraron que niveles plasmáticos basales elevados de IL-6 se asociaban con incremento del índice de oxigenación, así como altos niveles plasmáticos de IL-6 e IL-8 se relacionaban con menos días libres de ventilación mecánica y mayor mortalidad en el día 28. En estas cohortes eran excluidos pacientes con criterios de sepsis, APACHE II >25, alto riesgo de sangrado por trauma, disfunción hepática o alteraciones de coagulación de etiología no conocida. Teniendo en cuenta que en la gran mayoría de enfermos con SDRA se asocia sepsis o trauma es difícil generalizar estos resultados a la población general.

Siguiendo en la misma línea, Bouros y colaboradores(32) demostraron en una pequeña cohorte de pacientes una correlación inversa entre los niveles en Mini-BAL de IL-6 y receptores de IL-6 en relación con la PaO_2/FiO_2 . Hirani y col. (33) han concluido que mayores niveles de IL-8 plasmáticos en pacientes politraumatizados presentan mayor riesgo de desarrollar SDRA, observando una correlación negativa de los niveles de IL-8 con la ratio PaO_2/FiO_2 . Finalmente, Makabe y col. (34), encontraron una correlación inversa entre los niveles de IL-18 y la ratio PaO_2/FiO_2 en pacientes con SDRA.

Niveles plasmáticos persistentemente elevados de IL-1 β e IL-6 se han considerado como mejores predictores de mortalidad en estudios previos, aunque con un pequeño tamaño muestral(35). Cartin-Ceba y col. (27) evaluaron el valor predictivo de seis diferentes biomarcadores (factor de Von Willebrand, complejo trombina-antitrombina III, inhibidor del plasminógeno tisular, IL-8, sRACE, y la proteína 16-kD de las células claras) en el desarrollo de disfunción multiorgánica y mortalidad de pacientes con SDRA durante los días 1, 3 y 6 desde el diagnóstico de la enfermedad, y solo pudieron documentar que el incremento de los niveles de IL-8 en el día 1 se asociaban con mayor riesgo de desarrollar un síndrome de disfunción multiorgánica (p<0,001), pero ninguno de ellos se estableció como predictor de mortalidad.

Múltiples biomarcadores se han identificado asociados al SDRA, sin embargo, en una revisión sistemática-metaanálisis publicada por Terpstra y colaboradores(36), se ha concluido que el incremento de biomarcadores con mayor asociación en el diagnóstico de SDRA en la población de riesgo son el Krebs von den Lungen-6 (KL-6, una glicoproteína expresada en los Neumocitos alveolares tipo 2) (OR 6,1; [IC95% 3,0 – 12,1]); Lactato deshidrogenasa (LDH) (OR 5,7; [IC95% 1,4 – 19,1]); el receptor soluble de productos finales de glicación avanzada (sRACE) (OR 3,5; [IC95% 1,7 –

7,2]), y el factor de Von Willebrand (OR 3,1; [IC95% 2,0 – 5,2]), siendo estos biomarcadores un reflejo del daño tisular más que de una respuesta inflamatoria sistémica.

A su vez, este metaanálisis(36) analiza los biomarcadores que están fuertemente relacionados con mayor mortalidad. En este trabajo se incluyen 54 publicaciones (3.753 pacientes) y se identifican un total de 19 biomarcadores como predictores de mortalidad, documentando que sólo el incremento de IL-4 (OR 18,0; [IC95% 6,0 – 54,2]), IL-2 (OR 11,8; [IC95% 4,3 – 32,2]), la angiopoyetina-2 (OR 6,4; [IC95% 1,3 – 30,4]) y el Krebs von den Lungen-6 (KL-6) (OR 5,1; [IC95% 3,0 – 12,2]) tienen una fuerte asociación con la mortalidad, demostrando una mayor influencia de la respuesta inflamatoria sistémica sobre el daño tisular local. Sin embargo, factores de confusión como pudiese ser el caso de la sepsis, fuertemente asociada a SDRA y que no se ha tenido en cuenta en esta revisión sistemática, o el punto de corte a partir del cual deben ser considerados predictores, así como en qué momento evolutivo de la enfermedad deben ser analizados, dificultan la posibilidad de generalizar estos resultados.

En la actualidad sigue abierto el debate en torno al papel exacto de los biomarcadores en el SDRA, tanto en relación con su papel en el diagnóstico y nivel de gravedad de ésta patología como su valor predictivo en relación con las complicaciones y mortalidad.

1.3. LESIÓN PULMONAR INDUCIDA POR LA VENTILACIÓN MECÁNICA

La ventilación mecánica, fundamental en el tratamiento de los pacientes con SDRA, somete al pulmón a fuerzas mecánicas que alteran su estructura y propiedades elásticas. Si bien posee muchos efectos beneficiosos, los cuales se traducen en la mejoría del intercambio gaseoso y en la reducción del trabajo cardiorrespiratorio, no está exenta de riesgos ni de efectos adversos potencialmente letales. En las últimas dos décadas se ha ido acumulando suficiente evidencia acerca de que la ventilación mecánica por sí misma puede iniciar, perpetuar o exacerbar la lesión pulmonar y contribuir a la morbilidad y mortalidad del paciente.

La lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica VILI (en inglés *ventilator induced lung injury*) fue definida por la *International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine* en 1998, como un daño pulmonar agudo directamente inducido por el respirador en modelos animales, cuyas alteraciones se asemejan a las producidas en el SDRA. Su verdadera importancia ha sido establecida por *el Acute Respiratory Distress Syndrome Network*(3;38), demostrándose una reducción relativa del riesgo de muerte del 22% en aquellos pacientes ventilados con una estrategia protectora del pulmón (volumen tidal 6 ml/kg del peso predicho manteniendo una presión meseta menor de 30 cmH₂O), con una mortalidad atribuible al VILI entre el 9-10%(39). Sin embargo, los mecanismos por los cuales el uso de volúmenes tidal bajos asociados a PEEP altas protegen del VILI aún no están definitivamente establecidos.

1.3.1. Fisiopatología de la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica

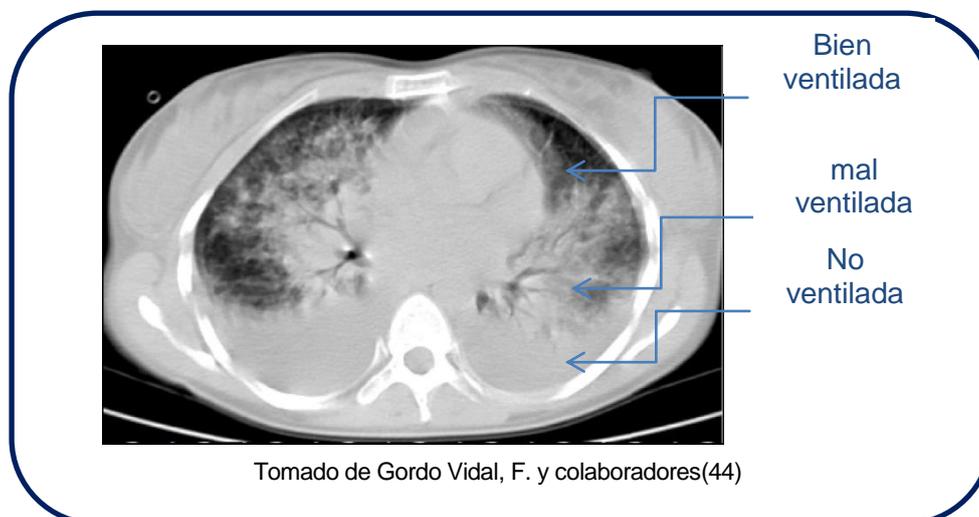
La lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica consiste en el daño del tejido pulmonar asociado a la aparición de una respuesta biológica patológica resultante de la aplicación inapropiada de fuerzas mecánicas en el parénquima pulmonar(40).

Al aplicar ventilación mecánica a pulmones sanos una serie de mecanismos interactúan entre sí para evitar el colapso alveolar, como son la producción de surfactante, la interdependencia alveolar, la ventilación colateral, la integridad de la matriz extracelular y los mecanismos propios de la pared torácica. Como consecuencia, se presentan mínimas variaciones en el tamaño y la forma de las unidades alveolares(40). Algunos autores han demostrado por microscopía electrónica que el cambio de las estructuras

alveolares subpleurales es mínimo cuando se mantiene la capacidad pulmonar total entre el 10 y el 80%(41;42). Sin embargo, durante la ventilación mecánica así como algunas zonas pueden sufrir cambios mínimos en cada respiración, otras zonas se pueden someter a deformaciones de hasta el 20% de su longitud. Este hallazgo podría tener importantes consecuencias para la el desarrollo de VILI en los pulmones sanos.

Cuando se aplica ventilación mecánica a un pulmón con SDRA, se está aplicando a lo que Gattinoni y col. (43) denominaron “*Baby lung*”, fundamentados en los estudios realizados con tomografía computarizada (TC) de tórax, que cuando se comparan con un pulmón sano demuestran una reducción significativa del volumen de gas del pulmón, un aumento de su peso causado por el edema, inflamación, y acumulación de detritus en las unidades alveolares e intersticio pulmonar. A su vez, se ha demostrado que las lesiones que aparecen durante el desarrollo del SDRA son heterogéneas, pudiéndose identificar 3 áreas en los cortes transversales en la TC. La primera es el área no ventilada o dependiente, la segunda es el área bien ventilada y la tercera es el área comprendida entre las dos anteriores denominada mal ventilada (Figura 3)(44). Así, la administración de ventilación mecánica en esta heterogeneidad pulmonar presenta diferentes efectos, por ejemplo, para abrir las áreas no ventiladas y mantenerlas abiertas se requiere un aumento de presión y PEEP, mientras que en áreas bien ventiladas este aumento de presiones puede generar sobredistensión y secundariamente aumento de la lesión pulmonar. A partir de esta teoría se describen los dos principales mecanismos que generan la lesión pulmonar, por un lado la sobredistensión alveolar (volutrauma, barotrauma) y por el otro el cierre y apertura cíclicos de las áreas no ventiladas (atelectrauma). Sin embargo, no todas las lesiones descritas en el parénquima pulmonar pueden ser explicadas en este contexto.

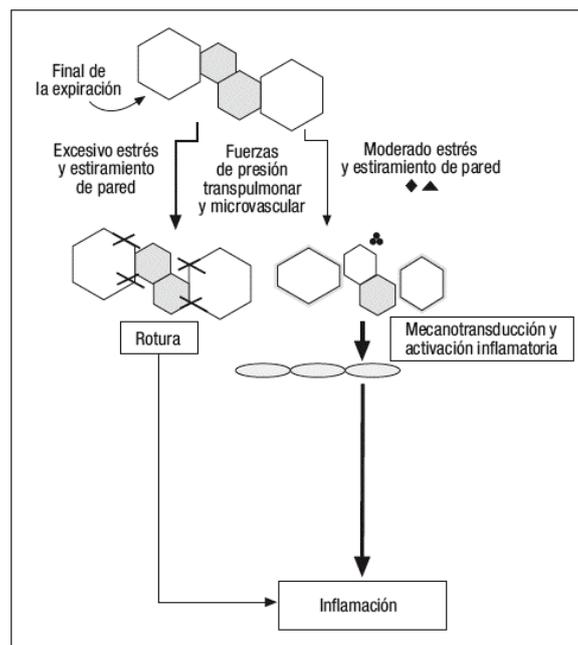
Figura 3. Distribución heterogénea de las lesiones pulmonares en el SDRA visualizadas en TC



Según Gattinoni(45), la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica no es más que un excesivo *Stress and Strain* regional/global aplicado a este “*Baby lung*”. Definiendo *Stress* a la tensión aplicada sobre las estructuras del fibroesqueleto pulmonar y *Strain* a la deformación generada por esta maniobra. Dicho en otros términos, el *Stress* es la presión transpulmonar (la diferencia entre la presión alveolar y la presión pleural) y *Strain* es la razón entre el cambio de volumen y la capacidad residual funcional (CRF) o volumen pulmonar de reposo. No es necesario el uso de grandes volúmenes tidal para inducir estos fenómenos de estiramiento, ya que como hemos descrito en el SDRA, la disminución de la distensibilidad del sistema respiratorio mediada por la disminución del volumen de gas pulmonar, afectan significativamente la presión transpulmonar (mayor *Stress*), que a su vez conlleva a menor CRF y a mayor *Strain* para cada volumen Tidal.

Además, según el modelo propuesto por Marini y Gattinoni(46) y sin necesidad de que se produzcan presiones intratorácicas elevadas, los cambios en el *Stress and Strain* de los tejidos pulmonares que se producen en los diferentes ciclos respiratorios son capaces de inducir fenómenos de ruptura de las paredes alveolares (barotrauma), así como fenómenos de mecanotransducción (conversión de un estímulo mecánico en alteraciones bioquímicas y moleculares a nivel tisular/celular) y liberación de mediadores inflamatorios que pasan a la circulación tanto local como sistémica y son capaces de producir lesión sobre órganos a distancia del pulmón (biotrauma) (Figura 4)

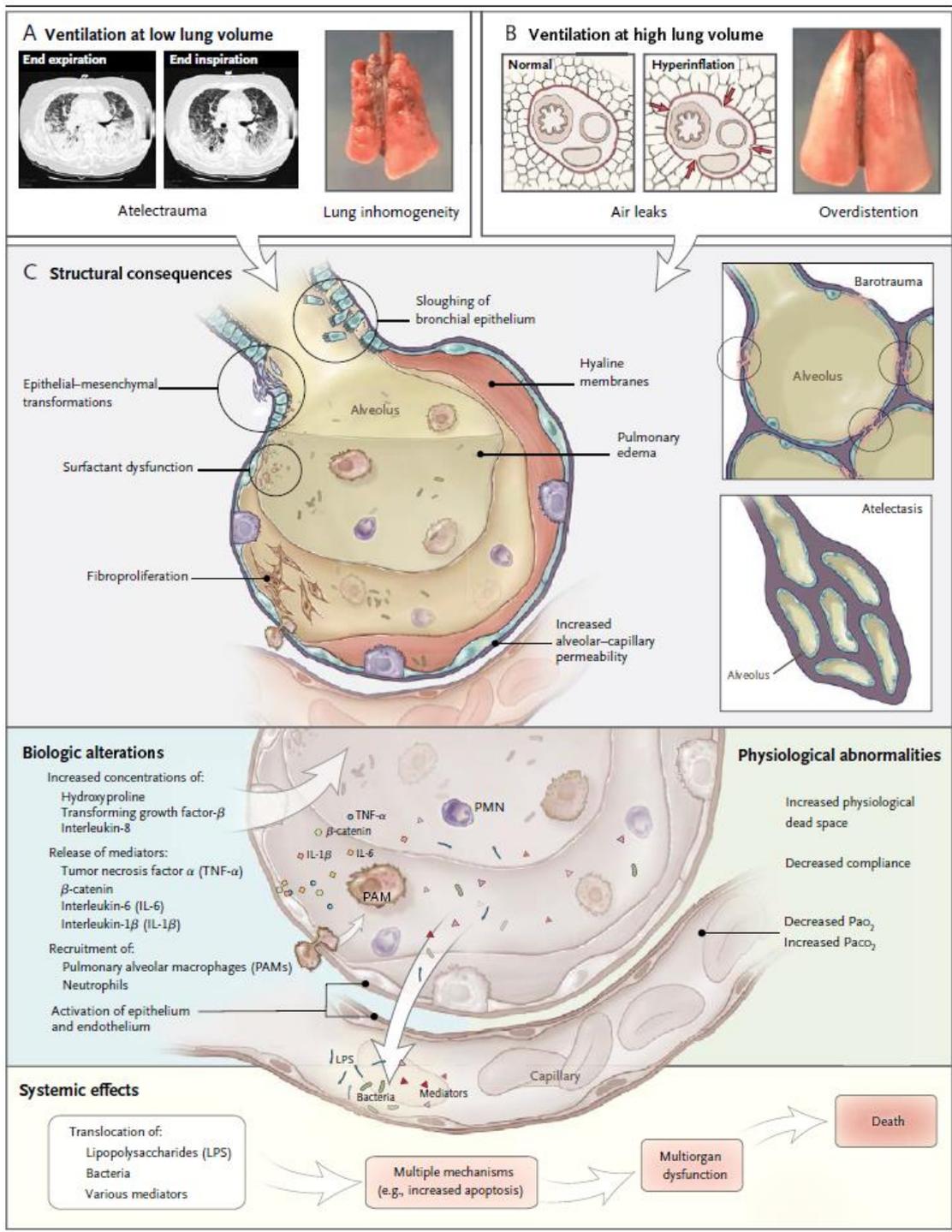
Figura 4. Modelo de producción de VILI propuesto por Marini y Gattinoni.



Tomado de Gordo-Vidal, F y colaboradores(44).

Se puede categorizar entonces el daño inducido por la ventilación mecánica en barotrauma, volutrauma, atelectrauma y la injuria inflamatoria o biotrauma, teniendo en cuenta que estos mecanismos están directamente relacionados entre sí (Figura 5)(47).

Figura 5. Mecanismos de lesión pulmonar inducida por la ventilación Mecánica



Fuente: *The New England Journal of Medicine*(47)

1.3.1.1. Daño pulmonar inducido por la presión excesiva de la vía aérea (Barotrauma)

Históricamente el barotrauma ha sido la lesión pulmonar asociada con más frecuencia a la ventilación mecánica. Fue definido por Macklin(51) como la presencia de aire en el tejido extra-alveolar (intersticial y vascular) debido a una rotura de la pared alveolar por sobredistensión de los mismos. La explicación física descrita recientemente a partir de la cual se produce la ruptura alveolar, indica que el *stress* excede las propiedades máximas de las fibras de colágeno, lo que lleva a una “rotura por *stress*” del alvéolo.

Es decir, el requisito básico es la existencia de un gradiente de presión entre el alvéolo y el compartimiento broncovascular. Dicho gradiente se genera ya sea por incremento de la presión alveolar como por la caída de presión intersticial perivascular. El gas extraalveolar se mueve a favor de un gradiente de presión hacia el intersticio perivascular, sigue la vía de menor resistencia y produce enfisema intersticial. Desde el intersticio, el aire progresa a lo largo de la vaina broncovascular hasta alcanzar el hilio pulmonar y el mediastino, donde da lugar a neumomediastino. Posteriormente, el gas a presión puede romper la pleura mediastínica y ocasionar un neumotórax, o bien producir una disección de los planos fasciales y dar lugar al desarrollo de enfisema subcutáneo o incluso neumoperitoneo.

Sus manifestaciones más conocidas son el neumotórax, y el neumotórax a tensión. Menos frecuentes son el enfisema pulmonar intersticial, el neumomediastino, el enfisema subcutáneo, neumoperitoneo, los quistes pulmonares y la embolia aérea. Su incidencia oscila entre el 3 y 13% de pacientes con SDRA sometidos a ventilación mecánica, con una mortalidad menor al 2%(52).

La relación existente entre la presión en las vías aéreas y el daño pulmonar fue demostrada inicialmente por Webb y Tierney(48), que demostraron que la ventilación mecánica puede causar edema pulmonar en un modelo experimental en ratas ventiladas durante 1 hora utilizando diferentes niveles de presión en la vía aérea con y sin PEEP. Los animales que fueron ventilados con presiones pico de 14 cm H₂O no presentaron ningún cambio histológico mientras que aquellos ventilados con altas presiones pico (30-45 cm H₂O) presentaron un importante edema tanto alveolar como perivascular. Lo que confirma que presiones elevadas en la vía aérea pueden producir alteraciones en la permeabilidad capilar, edema pulmonar no hidrostático y daño tisular semejante al SDRA. Además, estos autores encontraron que el uso de PEEP tuvo un efecto protector. Estos hallazgos han

sido demostrados a posteriori en estudios experimentales en animales de mayor tamaño, aunque en ellos el tiempo necesario para inducir estos cambios histológicos ha sido mayor(53).

1.3.1.2. Daño pulmonar inducido por sobredistensión pulmonar (Volutrauma)

Durante muchos años, se acuñó el término de barotrauma como sinónimo de lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica, ya que se consideraba que todas las lesiones eran producidas por las altas presiones en la vía aérea. Sin embargo, parece que el efecto deletéreo sobre el pulmón está determinado por la sobredistensión del tejido pulmonar, reflejando por tanto más un efecto de volumen que un efecto de presión. En 1988, se describe el concepto de “volutrauma” por Dreyfuss y col. (54) quienes en un modelo experimental, ventilan a ratas usando altas presiones más altos volúmenes tidal, bajas presiones más altos volúmenes tidal y altas presiones más bajos volúmenes tidal (mediante cerclaje del tórax y abdomen). Al realizar un análisis histológico de los tejidos descubre que el único grupo que no desarrolla alteraciones compatibles con lesión pulmonar aguda es el grupo que fue ventilado con bajos volúmenes tidal. Además, Carlton y col.(55) estudiaron si el edema pulmonar se produce a partir de un determinado umbral de volumen tidal en un modelo animal, y descubrieron que este se producía cuando se ventilaba a corderos por encima de 57 ml/kg de volumen alcanzando presiones pico por encima de 61 cm H₂O.

Con respecto a si el volutrauma puede inducir o exacerbar el daño pulmonar en humanos, como se ha mencionado anteriormente, Gajic y col. (13) estudiaron un total de 332 pacientes en ventilación mecánica de más de 48 horas de duración, sin criterios clínicos de SDRA al inicio de la ventilación, y en los que se documentó que el uso de altos volúmenes tidal era un factor de riesgo independiente para el desarrollo de VILI (OR 1,3 por cada mililitro de volumen tidal por encima de 6 ml/kg de peso predicho, p<0,001).

1.3.1.3. Daño pulmonar inducido por bajo volumen total (atelectrauma)

El uso de volúmenes tidal bajos también puede producir lesión pulmonar por múltiples mecanismos, entre ellos el cierre y apertura cíclicos de las unidades alveolares, es decir, por fuerzas de deformación o cizallamiento que experimentan las unidades alveolares sometidas a un fenómeno de expansión alveolar durante la

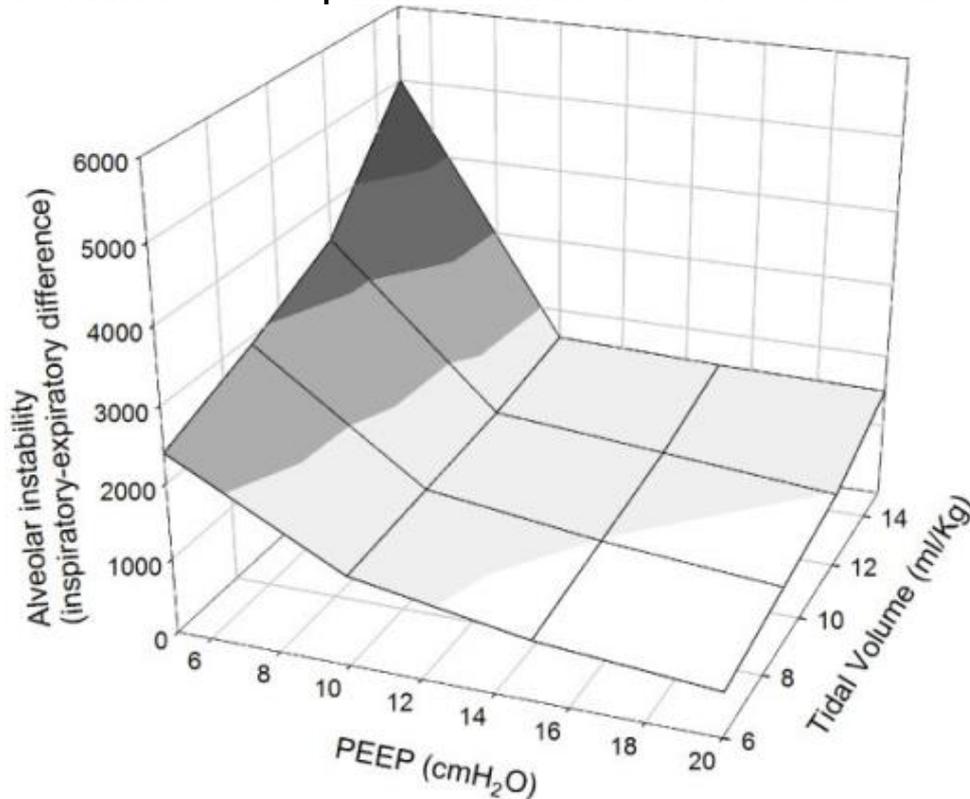
inspiración y colapso alveolar durante la espiración, y es lo que se conoce como “atelectrauma”.

El sustrato físico para que se produzca este fenómeno es la inestabilidad alveolar. Teniendo en cuenta que principalmente en las unidades alveolares de las zonas dependientes el pulmón de un paciente con SDRA existe una tendencia al colapso asociado a factores como la pérdida de surfactante, el efecto del peso del tejido adyacente y del corazón, y al incremento progresivo del edema inflamatorio alveolar, provocan que se desarrollen fenómenos de expansión diferencial, todo lo cual amplifica el *stress* mural y conlleva a deformación y desgarramiento tisular, así como a formación de membranas hialinas y liberación de mediadores inflamatorios tanto a nivel local como sistémico (biotrauma).

Algunos estudios han analizado cómo los parámetros ventilatorios seleccionados influyen en la deformación pulmonar. Halter y col. (53) demostraron los cambios en las unidades alveolares subpleurales en correlación directa con el volumen tidal e inversa al uso PEEP (Figura 6)(53). Curiosamente, incluso con la utilización de volúmenes tidal elevados (>14 cmH₂O), el uso de PEEP altas (entre 15 y 20 cm H₂O), disminuye el fenómeno de inestabilidad alveolar del 108% al 15%.

Teniendo en cuenta esta teoría, se podría explicar cómo el uso de PEEP puede disminuir el VILI disminuyendo el grado de deformación alveolar durante la ventilación mecánica. Además en estudios experimentales en animales se ha demostrado que el uso precoz de PEEP previene el aumento de la permeabilidad vascular inducido por la ventilación mecánica(56).

Figura 6. Influencia de los parámetros ventilatorios en la estabilidad alveolar.



Diferencias en el tamaño alveolar al aumentar el volumen tidal y disminuir la PEEP (medidos en un modelo experimental de lesión pulmonar). Tomado de Halter y colaboradores(53).

1.3.1.4. Biotrauma

Las fuerzas físicas descritas previamente (la sobredistensión alveolar por el empleo de volúmenes tidal elevados, el cierre apertura cíclicos de las unidades alveolares, y/o el empleo de presiones picos elevadas durante el uso de ventilación mecánica prolongada) pueden ocasionar la liberación de mediadores inflamatorios, ya sea directamente por la injuria ocasionada en la membrana alvéolo-capilar o indirectamente por la conversión de estas fuerzas físicas en alteraciones bioquímicas y moleculares a nivel celular/tisular(47), lo que se conoce como mecanotransducción. Dichos mediadores inflamatorios podrían incrementar el daño no solo a nivel local sino que se liberarían al torrente sanguíneo, actuando también de forma sistémica desarrollando disfunción multiorgánica y muerte. A este proceso se le ha denominado “biotrauma”(57), y es la hipótesis por la que se explicaría por qué el paciente con SDRA no fallece en hipoxemia refractaria sino en fracaso multiorgánico.

El papel de la inmunidad innata y la respuesta inflamatoria en la patogénesis de VILI ha sido ampliamente estudiado en los últimos años y aunque sigue siendo objeto de discusión. Diversos estudios han demostrado el papel de la infiltración de

polimorfonucleares a nivel local, la activación de los macrófagos pulmonares y la liberación de citocinas que se produce con el uso de ventilación mecánica deletérea. Por ejemplo, Tremblay y col.(58) en un diseño experimental demuestran como en ratas no perfundidas tras 2 horas en ventilación mecánica invasiva el uso de V_t elevados (40 ml/kg) asociados a PEEP 0 cm H_2O incrementan hasta 50-60 veces los niveles de factor de necrosis tumoral (TNF- α) en BAL, así como incremento en los niveles de Interleucina 1- β (IL-1 β), interleucina-6 y de la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP-2) en comparación con el grupo control (V_t 7 ml/kg y PEEP 3 cm H_2O), por lo que sugieren que la ventilación mecánica “per se” puede influenciar en el balance de la respuesta pro-inflamatoria/anti-inflamatoria pulmonar. Otros autores sin embargo(59), usando un modelo experimental similar al expuesto anteriormente, encuentran que los niveles de IL-1 β y MIP-2 en BAL son ligeramente más altos en el grupo de estudio (V_t 42 ml/hora y PEEP 0 cm H_2O) en comparación con el grupo control (V_t 7ml/hora y PEEP 3 cm H_2O), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en los niveles de TNF- α en ambos grupos. Estos autores concluyen que las estrategias ventilatorias deletéreas no influyen primariamente en la respuesta inflamatoria pulmonar. Es posible que las estrategias ventilatorias deletéreas como único factor no promuevan una intensa respuesta inflamatoria, pero es probable que asociadas a otro factor de agresión puedan llegar a generar dicho desbalance.

Varios estudios clínicos han documentado los cambios en las concentraciones de mediadores o moduladores inflamatorios en pacientes que han precisado VM. Ranieri y col.(29) en un trabajo ya clásico en 44 pacientes con SDRA en ventilación mecánica y que fueron aleatorizados en 2 grupos (grupo control: V_t : 11 \pm 2 ml/Kg y PEEP 7 \pm 2 cm H_2O y grupo de estudio: V_t 8 \pm 1ml/Kg y niveles de PEEP de 15 \pm 3 cm H_2O , limitando la presión meseta a 35 cm H_2O en ambos grupos) demuestran que tras 36 horas en VM, tanto en plasma como en el lavado broncoalveolar los niveles del antagonista del receptor de IL-1 (IL-1Ra), y del receptor soluble 1 de TNF, así como el receptor soluble 2 de TNF disminuyen significativamente en los pacientes que fueron ventilados con bajo V_t y altos niveles de PEEP (grupo de estudio). Mientras que los niveles de estos biomarcadores se incrementaron en el grupo control, así la media de IL-1Ra en el grupo control al inicio del estudio era de 17 mcg/ml, y se incrementó a 32 mcg/ml a las 36 horas, mientras que en el grupo de estudio, la media de este receptor fue de 19 mcg/ml, y disminuyó a las 36 horas a 16 mcg/ml. A su vez, los niveles en el BAL de IL-1 β , IL-6, IL-8 y TNF- α disminuían a las 36 horas de ventilación mecánica en el grupo con V_t bajo y PEEP alta, pero sin cambios significativos en el grupo control.

Ahora bien, la inmunomodulación generada por la ventilación mecánica como vemos, no solamente afecta la respuesta inflamatoria local, sino que, como se ha demostrado en diferentes investigaciones, estos mediadores pasan a la circulación sistémica llegando a inducir un fracaso multiorgánico secundario, como lo resumen Dos Santos y colaboradores(60), debido a (todos ellos expuestos previamente):

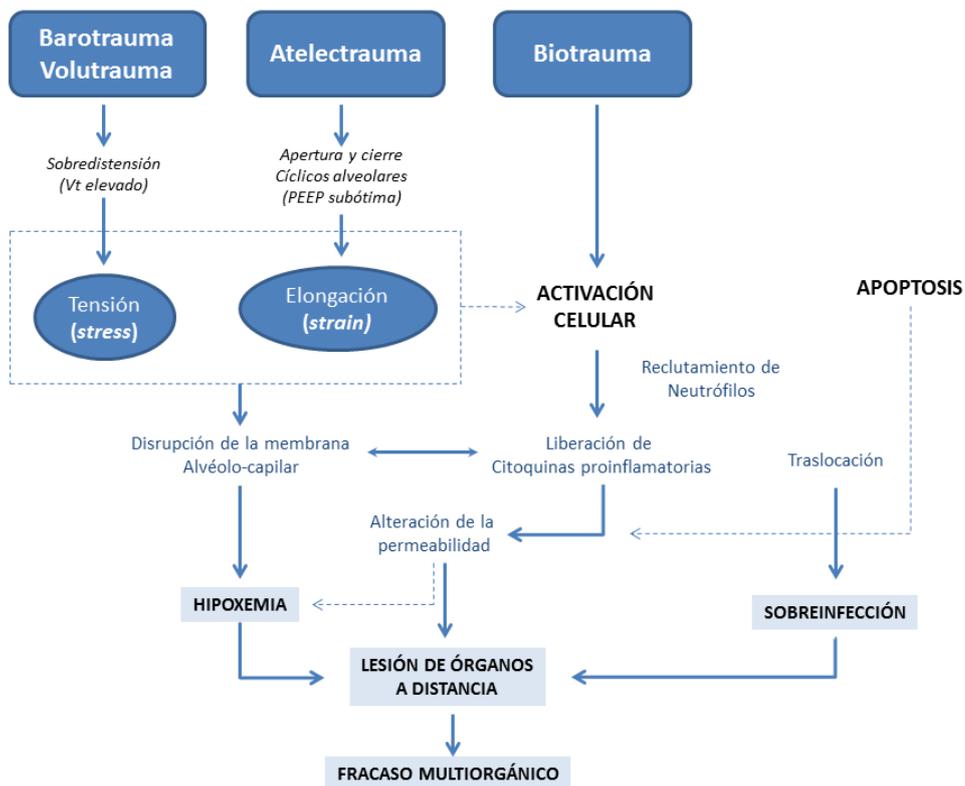
- Fallo por estrés de la barrera endotelial y epitelial
- Fallo por estrés de la membrana plasmática (necrosis/apoptosis)
- Alteraciones de la estructura del citoesqueleto sin daño ultraestructural (mecanotransducción)
- Efectos en la vasculatura independientes del estiramiento-ruptura
- Estiramiento cíclico, implicado en el fallo en el proceso de regeneración epitelial.

Zhang y col. (61) en su estudio experimental en el que incuban PNM humanos en el BAL de pacientes en VM y en el que se compara una estrategia ventilatoria protectora vs convencional (empleando V_t entre 10-14 ml/kg, con niveles de PEEP mínima para mantener una adecuada oxigenación con la mínima FiO_2 posible), documentaron a las 36 horas de VM un aumento significativo en la activación de PMN en los pacientes que recibieron VM convencional, así como un incremento en la liberación de elastasa neutrofílica (enzima proteolítica liberada a partir de leucocitos activados) relacionada ésta con mayor fracaso de órganos, cambios no ocurridos en el BAL de pacientes que recibieron la estrategia ventilatoria protectora. Estos autores consideraron esta hipótesis como la posible explicación de cómo la VM mecánica modula la respuesta inflamatoria y de porqué el uso de una estrategia ventilatoria protectora reduce la mortalidad en pacientes con SDRA.

Un año más tarde, Imai y colaboradores(28), realizan un estudio experimental en 24 conejos de Nueva Zelanda, sedados, relajados y en ventilación mecánica a través de traqueostomía, en los que se induce un SDRA mediante la administración intratraqueal de ácido clorhídrico. Los animales fueron aleatorizados en 2 grupos: grupo 1 (VM protectora): V_t 5-7 ml/kg, PEEP 9 y 12 cmH_2O ; y el grupo 2 (VM deletérea): V_t 15-17 ml/kg y PEEP 0-3 cmH_2O . Tras 8 horas de VM, se documentaron niveles más elevados de proteínas quimiotácticas del monocito (MCP-1), IL-8, y oncogén regulador del crecimiento (GRO) en el grupo 2, demostrando mayor lesión pulmonar en este grupo. A su vez, se encontró como marcador de lesión de órganos a distancia un aumento significativo del índice apoptótico en las células epiteliales tubulares renales y en las células epiteliales de villis intestinales.

Hasta la fecha actual se puede afirmar que, al menos desde el punto de vista experimental, el uso de volúmenes tidal elevados y niveles bajos de PEEP, producen fenómenos de sobredistensión y colapso alveolar, y por tanto apertura y cierre cíclicos de las unidades alveolares cerradas, generando aumento de la permeabilidad vascular y desencadenando una respuesta inflamatoria mediada por la activación celular, fundamentalmente de macrófagos y neutrófilos, a través de la producción de IL-8 y otros mediadores inflamatorios. Si la lesión pulmonar se mantiene, se produce ruptura de las paredes alveolares y de los capilares pulmonares, permitiendo el paso de mediadores inflamatorios a la circulación sistémica mediante translocación, generando subsecuentemente lesión de órganos a distancia (Figura 7)(44).

Figura 7. Resumen de los mecanismos involucrados en el VILI



Adaptado de Gordo Vidal, F. y colaboradores(44).

1.4. ESTRATEGIAS VENTILATORIAS EN EL MANEJO DEL SDRA

El tratamiento del SDRA continúa siendo el tratamiento de “soporte” siendo la ventilación mecánica la herramienta fundamental. Las técnicas tradicionales de ventilación en estos pacientes se asemejaban a las usadas en las prácticas anestésicas, cuyos objetivos eran prevenir la hipoxemia y mantener niveles adecuados de pCO₂ y pH, basados en Vt 10-15 ml/kg y niveles bajos de PEEP.

Como se ha expuesto previamente, la evidencia ha demostrado como dichas estrategias tradicionales de ventilación mecánica incrementan la injuria pulmonar preexistente, contribuyendo en la génesis del síndrome de fracaso multiorgánico y subsecuentemente en la mortalidad de este grupo de pacientes. Por tanto, el desafío actual apunta a determinar qué estrategias ventilatorias son capaces de minimizar la lesión producida por la ventilación mecánica proporcionando un intercambio gaseoso razonable. El objetivo de la VM será, por un lado evitar el colapso-reapertura alveolar cíclico mediante ajuste de PEEP, y por el otro evitar la sobredistensión alveolar mediante el uso de Vt bajos (limitando la presión meseta).

Estos objetivos se logran a partir de la implementación de estrategias ventilatorias denominadas “protectoras” del pulmón. Dichas estrategias traen como consecuencia el desarrollo de hipercapnia, por lo que se crea el término de “hipercapnia permisiva” a principios de los noventa. El trabajo pionero de “hipercapnia permisiva” fue el publicado por Hickling y colaboradores(62) en el que se describen 50 pacientes con SDRA que fueron ventilados con Vt cercanos a 5 ml/kg limitando las presiones inspiratorias en la vía aérea, alcanzando valores promedio de paCO₂ de 62 mmHg, con un pH medio de 7,29. Estos autores encontraron una mortalidad del 16% (menor que los valores reportados hasta esa fecha del 40-60%).

A finales de la década de los 90, se publican 4 estudios randomizados y prospectivos que comparan la estrategia ventilatoria convencional con la estrategia protectora pulmonar permitiendo una hipercapnia moderada. Amato y colaboradores(63), en 1998 incluyen 56 pacientes con SDRA y comparan una estrategia convencional (Vt 12 ml/kg asociados a niveles de PEEP bajos para mantener una adecuada oxigenación y niveles de normocapnia) vs una estrategia protectora (Vt <6 ml/kg de peso, niveles de PEEP por encima del punto de inflexión inferior de la curva de P-V estática, manteniendo hipercapnia permisiva con presiones inspiratorias menores de 20 cm H₂O por encima del nivel de PEEP y uso preferencial

de modos ventilatorios controlados por presión, encontrando un descenso en la mortalidad a los 28 días en el grupo de ventilación protectora (38% vs 71% respectivamente, $p < 0,001$) así como mayores tasas de liberación de la VM (66% vs 29%, $p = 0,005$) y menor incidencia de barotrauma (7% vs 42%, $p = 0,02$). Sin embargo, la supervivencia al alta hospitalaria no fue estadísticamente significativa. En contraste, en los estudios publicados por Brochard(64) (1998), Brower(65) (1999) y Stewart(66) (1998), no se documentan diferencias significativas en relación con la mortalidad comparando ambos grupos (tabla 5).

Tabla 5. Ensayos clínicos. Estrategias ventilatorias en el SDRA

	Amato (1998)	Brochard (1998)	Brower (1999)	Stewart (1998)
Vt (ml/kg)	6 vs 12	7 vs 10	7 vs 10	7 vs 11
PEEP (cmH ₂ O)	16 vs 7	11 vs 11	10 vs 9	9 vs 7
P meseta (cmH ₂ O)	30 vs 37	26 vs 31	25 vs 31	22 vs 28
Mortalidad (%)	44,8 vs 70	46,5 vs 37,9	50 vs 46,1	50 vs 46,66

Posteriormente, en el año 2000, La Sociedad Americana de Tórax (ATS) publicó los resultados de un ensayo clínico aleatorizado randomizado conducido por la *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI) y realizado por el grupo *The Acute Respiratory Distress Syndrome Network (ARDS Network)*(37) que comparó la estrategia ventilatoria protectora (Vt 6 ml/kg peso ideal, P meseta <30 cmH₂O) vs convencional (12 ml/kg peso ideal, P meseta < 50 cmH₂O) en pacientes con SDRA y que fue suspendido tras analizar los resultados obtenidos en los primeros 861 pacientes debido al descenso de la mortalidad en el grupo de estudio (31% vs 39,8%, $p = 0,007$). Se incluyeron 432 pacientes al brazo de VM protectora y 429 pacientes en el brazo de VM convencional. A su vez, los días libres de ventilación mecánica durante los primeros 28 días fue mayor en este grupo (12 ± 11 días vs 10 ± 11 días, $p = 0,007$).

Dados los resultados controvertidos de los ensayos publicados hasta la fecha, en 2004 Petrucci y col.(67) realizan una revisión sistemática que incluye estos cinco ensayos aleatorizados (1202 pacientes) y encuentran una reducción significativa de la mortalidad a los 28 días con la implementación de la estrategia ventilatoria protectora (riesgo relativo [RR] 0,74; intervalo de confianza [IC] , 0,61-0,88). Sin embargo, el efecto beneficioso sobre la mortalidad a largo plazo fue incierto (RR, 0,84; IC, 0.68-

1.05). No obstante, la comparación entre el uso de Vt bajos vs Vt convencionales no fue significativamente diferente si la presión meseta se mantiene menor o igual a 31 cm de H₂O en el grupo de control (RR, 1,13; IC, 0.88-1.45).

A la vista de estos resultados, y con la clara reducción relativa del riesgo de muerte del 22%, basados en el ensayo clínico conducido por la NHLBI, que preconizan minimizar al *strain* pulmonar, a partir de Vt bajos (6 ml/kg de peso corporal ideal) mientras se mantiene el intercambio de gases mínimo aceptado, los objetivos de la ventilación mecánica en este tipo de pacientes se modifican, siendo prioritaria la protección pulmonar, tolerándose ciertos niveles de hipercapnia y acidosis respiratoria.

Por otra parte, como se comenta previamente, para minimizar la aparición de atelectasias cíclicas y en definitiva el daño alveolar es prioritario el ajuste de la PEEP. Un segundo ensayo clínico conducido por el NHLBI(38) fue publicado en 2004, en el que manteniendo una estrategia ventilatoria protectora se compararon niveles más altos de PEEP, la cual fue ajustada a partir de valores predeterminados de PaO₂/FiO₂ (8,3 ± 3,2 cmH₂O vs 13,2 ± 3,5 cmH₂O). Ellos no encontraron diferencias en cuanto a mortalidad hospitalaria ni en el número de días libres de ventilación mecánica.

A diferencia del estudio realizado por el NHLBI, la ventilación a pulmón abierto, una estrategia propuesta por Meade y col. (68) que combina ventilación en PCV, volúmenes tidal bajos (4-8 ml/kg) con presiones meseta <40 cm H₂O, maniobras de reclutamiento y PEEP altas ajustadas a partir de un protocolo dependiente de la FiO₂, describen una reducción no significativa en la mortalidad hospitalaria o la incidencia de barotrauma en el grupo de estudio, además de menor incidencia de hipoxemia refractaria así como menor necesidad de terapias de rescate.

El beneficio real del ajuste de PEEP más elevadas no está del todo aclarado, sin embargo, Briel y col. (69), en su metaanálisis publicado en 2010 y que incluye 3 ensayos clínicos randomizados y aleatorizados en 2299 pacientes encuentran que analizando el total de casos no hay un diferencias en relación con la mortalidad hospitalaria. No obstante, al analizar el subgrupo de pacientes con PaO₂/FiO₂<200 mmHg, hay un descenso en la mortalidad en el grupo de aquellos que recibieron PEEP más elevadas (RR 0,85, IC: 0,73-0,99) p=0,03).

Hasta ahora, se ha demostrado la estabilización del alvéolo mediante el uso de PEEP moderada/alta, sin embargo, el nivel óptimo de PEEP aplicado aún no ha sido establecido. Recientemente, Chimuello y colaboradores(70) comparan cinco estrategias frecuentemente utilizadas a pie de cama para el cálculo de PEEP óptima

con la que se obtiene mejor reclutamiento evaluado mediante TC en 51 pacientes con SDRA: a) PEEP igual a 5 cmH₂O; b) Aumento progresivo de PEEP hasta llegar a 20 cmH₂O, manteniendo una presión meseta ≤ 28 cmH₂O (basados en la estrategia en el estudio *Express*). c) Ajuste de PEEP basados en el índice de *Stress* (tomando con PEEP máxima el punto a partir del cual la curva de presión-tiempo se convierte en lineal). d) Ajuste de PEEP mediante la implementación de la estrategia recomendada en el estudio LOV(68) (tabla de titulación de PEEP poniendo como objetivo la saturación arterial de oxígeno) e) Ajuste de PEEP mediante la medición de la presión esofágica. Estos autores encuentran mayor reclutamiento alveolar implementando la estrategia basada en la saturación arterial de oxígeno (estudio LOV), en relación con el empeoramiento de la enfermedad, es decir, a mayor severidad del SDRA, mejor reclutamiento usando esta estrategia.

1.5. MODO VENTILATORIO, FLUJO INSPIRATORIO Y LESIÓN PULMONAR INDUCIDA POR LA VENTILACIÓN MECÁNICA

Aunque existen pocos estudios, recientemente se ha discutido la influencia que podría tener el modo ventilatorio empleado, y más específicamente otros parámetros ventilatorios en el desarrollo de VILI, como puede ser el caso del empleo de flujo decelerado en lugar de un patrón de flujo constante mediante la utilización de la ventilación controlada por presión (PCV). Algunos autores(71) defienden la teoría de que generando un flujo más laminar al final de la inspiración la distribución de la ventilación sería más uniforme en pacientes que tienen diferentes valores de resistencia de una región a otra, disminuyendo así los fenómenos de sobredistensión en las áreas no dependientes. Prella y col. (72), en un diseño experimental en el que miden el grado de aireación pulmonar mediante tomografía computarizada en 10 pacientes con SDRA, comparando la ventilación controlada por volumen (VCV) vs PCV, encuentran que aunque no hay diferencias en el intercambio gaseoso ni en las presiones alveolares, existe mayor sobredistensión en las zonas pulmonares apicales en VCV.

Otros estudios han demostrado una mejoría en la oxigenación y la mecánica respiratoria en pacientes con SDRA que fueron cambiados de VCV a PCV. Por ejemplo, Rappaport y col.(73), realizaron un estudio prospectivo en el que se incluyeron 27 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda e hipoxemia ($PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg), y compararon la aplicación temprana de PCV y VCV (asignados al azar), encontrando que los pacientes ventilados en modo PCV tenían menores presiones inspiratorias pico, mejor *compliance* estática y mayor número de días libres de ventilación mecánica. Posteriormente Davis y col.(74) en un estudio prospectivo en el que se incluyeron 25 pacientes con SDRA y que inicialmente fueron ventilados en VCV (onda de flujo constante) cambiándose secuencialmente a PCV, demostraron que durante la ventilación mecánica en modo VCV los niveles de PaO_2 fueron significativamente más bajos, con mayores presiones inspiratorias y presiones medias más bajas que en modo ventilatorio PCV.

Como se observa en estos estudios, su principal limitación es la muestra tan pequeña que analizan. En el único ensayo clínico(75) cuyo objetivo principal era evaluar la mortalidad hospitalaria comparando los dos modos ventilatorios en 79

pacientes con SDRA conservando una estrategia ventilatoria protectora, se objetivó una mayor incidencia de fracaso de órganos en los pacientes ventilados en VCV, sin embargo, debido a un fallo en la aleatorización (tendencia a mayor fracaso renal en este grupo), el análisis multivariante no permite generalizar estos resultados.

En la actualidad, las estrategias ventilatorias protectoras en el SDRA han generalizado el uso frecuente de estos modos ventilatorios controlados por presión con flujos decrecientes, asociados a tiempos inspiratorios cortos y frecuencias respiratorias elevadas, lo que conlleva a un flujo pico inspiratorio resultante utilizado sustancialmente más elevado comparado con el que se genera en la ventilación convencional en VCV. Como se ha comentado anteriormente, estudios previos han establecido los niveles y valor pronóstico de los mediadores inflamatorios que participan en la respuesta pro-inflamatoria origen del SDRA. Sin embargo, hasta el momento actual no se ha estudiado en clínica la importancia del modo ventilatorio y de los altos flujos pico inspiratorios como factores desencadenantes de lesión pulmonar (VILI) a través de posibles lesiones inducidas por distensión y cizallamiento del epitelio alveolar.

Actualmente disponemos de escasos estudios experimentales que hayan evaluado esta asociación. Rich y col. (76), compararon 5 estrategias ventilatorias en un modelo experimental animal (limitando el flujo pico inspiratorio en VCV a 15 litros/min en 1 de las estrategias vs. 60 litros/min en PCV, utilizada en las otras 4 estrategias), y encontraron que en el grupo de ovejas ventiladas con menor flujo pico inspiratorio se generaban menores lesiones histológicas de SDRA, menos edema y menor infiltración neutrofílica tras 6 horas de ventilación mecánica. Posteriormente, Maeda y colaboradores(77) compararon en 24 conejos las consecuencias de ventilar con altos volúmenes corrientes (30 ml/kg), presión meseta estable y tres flujos inspiratorios diferentes, encontrando que a las 6 horas los animales ventilados con flujo pico elevados estaban más hipoxémicos, con peor *compliance* estática, y macroscópicamente e histológicamente con pulmones más lesionados. En 2007, Fujita y col.(78) comparan dos modos ventilatorios (PCV vs VCV) usando 20ml/k de volumen tidal, demostrando que a las 4 horas, en los animales ventilados en PCV empeoraba significativamente la oxigenación, se producía lesión pulmonar en los lóbulos superiores y mayor edema pulmonar histológicamente comprobado, sugiriendo que la causa eran los elevados flujo pico inspiratorios.

En la actualidad no disponemos de ningún estudio clínico que haya evaluado el posible papel que los elevados flujo pico inspiratorios, que se aportan en los modos

ventilatorios limitados por presión en el contexto de la ventilación protectora en pacientes con SDRA, puedan tener como factor contribuyente que actúe acentuando o modificando la reacción inflamatoria o bio trauma, y en consecuencia, sea un factor de riesgo de la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica.

2. Justificación

Pese a los grandes avances experimentados tanto en el conocimiento como en las técnicas relacionadas con la medicina, el manejo clínico de los enfermos que desarrollan Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo sigue siendo un reto para el médico, ya que hasta la fecha actual no existe ningún tratamiento eficaz específico para dicho síndrome, siendo la ventilación mecánica el imprescindible tratamiento de soporte vital para la insuficiencia respiratoria de estos pacientes. Un respirador mecánico no es más que una máquina diseñada para transmitir o aplicar directamente una energía de una forma determinada, con el objeto de asistir o reemplazar la función natural de los músculos respiratorios.

Debido a la evidencia del daño causado por las altas presiones necesarias para ventilar a éstos pacientes existe un renovado interés por los modos ventilatorios controlados por presión, junto con cambios en las estrategias ventilatorias y la aceptación de un cierto grado de anomalías en los gases sanguíneos, en orden a proteger los pulmones de las excesivas presiones inspiratorias.

Pese a las diferentes evidencias que arrojan nueva luz sobre las mejores estrategias protectoras pulmonares, todavía no está establecido definitivamente si debemos ventilar a todos los pacientes con volumen o presión controlada. Esta decisión genera todavía un gran debate, y no existe un consenso global que establezca qué modo ventilatorio es más seguro y eficiente.

Las estrategias ventilatorias protectoras basadas en la aplicación de bajos volúmenes tidal (6ml/kg de peso ideal) y presiones meseta en la vía aérea inferiores a 30 cm H₂O asociados a una selección óptima de PEEP, se han consolidado en la actualidad como la piedra angular para el soporte respiratorio de los pacientes que desarrollan SDRA, habiendo demostrado evidencia en la mejoría de los resultados clínicos de éstos pacientes. Este modo ventilatorio protector conlleva la aplicación de frecuencias respiratorias elevadas con el fin de compensar la acidosis respiratoria secundaria a los bajos volúmenes corrientes, manteniendo una “hipercapnia permisiva”.

Como parte de dicha estrategia ventilatoria protectora se ha preconizado el uso de modos ventilatorios limitados por presión, que proporcionan una curva de flujo decreciente y que algunos autores consideran como una modalidad de ventilación asistida “más fisiológica”, ya que generan un flujo más laminar en el final de la inspiración, con lo que se consigue una distribución del gas más uniforme en pacientes que tienen diferentes valores de resistencia de una región a otra (como es el caso del

pulmón de distrés), con disminución de los fenómenos de sobredistensión en las áreas no dependientes.

Sin embargo, la modalidad ventilatoria limitada por presión en el seno de una estrategia ventilatoria protectora proporciona un flujo decreciente en el contexto de una frecuencia respiratoria alta y un tiempo inspiratorio corto, lo cual conlleva inevitablemente a la aplicación de flujos pico inspiratorios mucho más elevados que en los modos limitados por volumen con flujo constante y curva de flujo cuadrada.

Sabemos que la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica (VILI) puede ser debida al barotrauma, volutrauma, atelectrauma o biotrauma, pero hasta el momento actual no se ha evaluado en clínica si los flujos pico inspiratorios elevados pueden ser a su vez un factor desencadenante de lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica, o empeorar la evolución de la patología ya existente a través del desarrollo de lesiones por distensión y cizallamiento del epitelio alveolar.

En modelos experimentales animales se ha demostrado que la utilización de flujos pico inspiratorios elevados empeoran la oxigenación, disminuyen la *compliance*, generan mayor edema pulmonar y provocan cambios histológicos característicos de SDRA. Sin embargo, estos aspectos no han sido estudiados en la clínica diaria a la cabecera del paciente.

Hasta donde conocemos, éste proyecto de investigación es el primer trabajo clínico en humanos que intenta establecer la asociación entre flujo pico inspiratorio administrado y el grado de respuesta inflamatoria pulmonar y sistémica en pacientes con SDRA. Aunque se han descrito diferentes mecanismos fisiopatológicos capaces de desencadenar o aumentar la lesión pulmonar, como son la elevada presión (barotrauma) y el elevado volumen (volutrauma), en el momento actual no se ha establecido en la clínica diaria la posible contribución del flujo inspiratorio a la etiopatogenia del VILI. La originalidad de éste trabajo reside por tanto en estudiar la relación entre la magnitud del flujo pico inspiratorio utilizado y el posible VILI por biotrauma, para lo cual hemos cuantificado la respuesta inflamatoria pulmonar y sistémica inducida por dos diferentes modos ventilatorios (VCV y PCV) con diferentes ondas de flujo en pacientes con SDRA.

3. Hipótesis y

Objetivos

La hipótesis del presente trabajo tiene su fundamento tanto en los conceptos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de VILI y anteriormente expuestos, como en los resultados de estudios experimentales que demuestran una mayor lesión pulmonar asociada con elevados flujos pico inspiratorios en determinadas condiciones ventilatorias del animal de experimentación.

En consecuencia, sospechamos razonablemente que determinados modos ventilatorios de uso habitual y generalizado en el soporte respiratorio de pacientes con SDRA, y que implican la administración de flujos pico inspiratorios elevados pueden desencadenar una mayor reacción inflamatoria, con el subsecuente desarrollo de mayor lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica y por tanto una posible mayor morbimortalidad.

Por tanto, nuestros **objetivos principales** han sido:

1. Establecer si los modos ventilatorios que proporcionan flujos pico inspiratorios elevados se relacionan con una mayor respuesta inflamatoria pulmonar y sistémica, y por tanto con mayor lesión inducida por el respirador.
2. Valorar si el modo ventilatorio empleado durante la evolución de la enfermedad (VCV vs PCV) influye sobre la reacción inflamatoria y la morbimortalidad en pacientes con SDRA.

Nuestros **Objetivos secundarios** son:

- Analizar la evolución temporal de los biomarcadores inflamatorios sistémicos y su relación con la mortalidad en las fases tempranas de la enfermedad.
- Determinar la utilidad de los niveles de citocinas plasmáticas como marcadores de la alteración en el intercambio gaseoso.
- Relacionar los biomarcadores inflamatorios con las escalas de gravedad APACHE II, SOFA, LIS.

4. Metodología

4.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio prospectivo y longitudinal de una cohorte de pacientes con criterios diagnósticos de SDRA que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI polivalente de 11 camas) del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (Hospital de III nivel de complejidad), durante el período comprendido entre Octubre de 2011 y Junio de 2013.

Previa solicitud de consentimiento informado a los familiares de los pacientes incluidos se realizó la comparación de las variables clínicas y de laboratorio seleccionadas, utilizando secuencialmente en cada paciente dos diferentes modos ventilatorios de uso habitual en el manejo clínico de pacientes con SDRA: PCVG y VCV. La recogida de los datos se realizó mediante la utilización de un protocolo preestablecido que se muestra más adelante. Todas las variables se registraron en una base de datos informatizada para su posterior análisis. El protocolo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del centro donde se realizó el estudio.

4.2. Selección de pacientes

A continuación se enumeran los criterios de inclusión y exclusión que se tuvieron en cuenta para la selección de pacientes:

Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los pacientes que a su ingreso en la UCI cumplían con los criterios internacionales para el diagnóstico de SDRA según la nueva definición de Berlín de 2011, independientemente de la etiología de la insuficiencia respiratoria aguda, y que precisaron ventilación mecánica invasiva con expectativa de asistencia respiratoria invasiva mayor a 72 horas.

Criterios de exclusión

- Edad menor de 18 años
- Embarazo
- Diagnóstico de Hipertensión intracraneal
- Antecedentes personales de EPOC reagudizado
- Antecedentes quirúrgicos de lobectomía o toracotomía previas.
- Ausencia de consentimiento informado

- Limitación de esfuerzo terapéutico

4.3. Material y métodos

Los pacientes incluidos en el estudio fueron intubados orotraquealmente y ventilados mecánicamente según el criterio del médico responsable de su ingreso en la UCI, seleccionando los parámetros ventilatorios en el respirador siguiendo el protocolo habitual y las recomendaciones internacionales actuales para pacientes con SDRA: volumen inspiratorio de 6 ml/kg, presión pausa inspiratoria o presión meseta inferior a 30 cmH₂O y presión positiva espiratoria final (PEEP) seleccionada mediante el punto de inflexión de la curva de presión inspiratoria. Una vez incluido en el estudio se recogían los datos demográficos de cada paciente, así como la puntuación de los sistemas de valoración de gravedad (APACHE II, LIS, SOFA).

Se utilizaron los respiradores de última generación *Engstrom Carestation*® de la casa comercial *General Electric Company* y *Avea*® de la casa *Viasys healthcare*. Ambos respiradores de última generación disponen de monitorización ventilatoria completa y modos ventilatorios controlados por volumen y por presión.

En la figura 8 se muestra el protocolo de la secuencia de actuaciones en cuanto al modo ventilatorio, la recogida de datos y la de muestras biológicas. Inicialmente el modo ventilatorio fue el convencional en VCV, con una duración de la pausa inspiratoria del 30% del tiempo inspiratorio.

Tras un periodo de estabilización mínimo de 6 horas en CMV, se recogían las variables clínicas y parámetros respiratorios incluidos en el protocolo (ver más adelante), así como muestras biológicas para medición de marcadores inflamatorios tanto en sangre como en mini- lavado broncoalveolar (mini-BAL).

Posteriormente se procedía a cambiar en el mismo paciente el modo ventilatorio a PCVG (Presión Controlada con Volumen Garantizado) conservando inalterado el patrón respiratorio (V_t , T_i , PEEP, FR, I:E), de tal manera que el único parámetro ventilatorio que se modificaba era la forma de la onda de flujo, que pasa de cuadrada a flujo decreciente, con el consiguiente incremento en el flujo pico inspiratorio. Igualmente era esperable una leve variación en la presión media en la vía aérea si en PCVG se incrementaba el área de la curva de presión inspiratoria. Así pues, en el modo ventilatorio PCVG el flujo pico inspiratorio sería mucho mayor que en VCV, sin cambios significativos en otros parámetros ventilatorios. Tras 6 horas de

estabilización en PCVG, se realizaba una nueva recogida de datos tanto clínicos como de sangre y mini-BAL para laboratorio.

A continuación se reiniciaba nuevamente ventilación mecánica convencional en VCV con los mismos parámetros ventilatorios, y manteniendo un período mínimo de 6 horas de estabilización se realizaba una nueva recogida de datos y muestras biológicas.

Una vez completada la secuencia ventilatoria VCV-PCVG-VCV y la recogida de datos en cada fase del protocolo, el médico responsable del paciente determinaba el modo ventilatorio con ventilación protectora en que quedaba posteriormente el enfermo (VCV o PCVG). A los pacientes supervivientes al cuarto día se les hizo una nueva recogida de datos y muestras de sangre para determinación de citocinas séricas (figura 8).

4.4. Protocolo

A continuación se muestra detalladamente el protocolo de intervenciones:

- **Modo ventilatorio 1:** ventilación en VCV (tabla 6): medida del flujo pico inspiratorio y demás parámetros ventilatorios habituales, datos de mecánica y función respiratoria, determinación de gases en sangre arterial y venosa, variables hemodinámicas, parámetros bioquímicos rutinarios, determinación de citocinas en sangre y en mini-BAL.

Tabla 6. Modo ventilatorio 1. Modo ventilatorio convencional inicial con flujo constante (VCV)

Flujo constante, onda cuadrada
Curva de presión inspiratoria creciente con pausa
Vt 6 ml/kg peso calculado
Ppausa < 30 cmH ₂ O
Relación I/E = 1/2
Pausa inspiratoria = 1/3 de tiempo inspiratorio
FR para control de hipercapnia permisiva
FiO ₂ ≥ 0.5 según PaO ₂
Selección de PEEP óptima
Medida del flujo inspiratorio (l/min) en la curva F-V

- **Modo ventilatorio 2:** ventilación del paciente en PCVG (tabla 7) manteniendo inalterados todos los demás parámetros, realizándose nuevamente la medida del flujo pico inspiratorio y todos los parámetros y determinaciones mencionadas

Tabla 7. Modo ventilatorio 2. VM con flujo decreciente y volumen garantizado (PCVG).

Flujo decreciente, onda descendente
Curva de presión inspiratoria cuadrada
Vt 6 ml/kg peso calculado
Relación I/E = 1/2
Pausa inspiratoria = 1/3 de tiempo inspiratorio
FR para control de hipercapnia permisiva
FiO ₂ ≥ 0.5 según PaO ₂
Selección de PEEP óptima
Medida del flujo inspiratorio pico (l/min) en la curva F-V

La comparación entre el Modo ventilatorio 1 y el Modo ventilatorio 2 se realizó en el paciente en 4 momentos evolutivos (Figura 8):

- **VCV Basal:** Primera medida del flujo pico inspiratorio y demás parámetros ventilatorios habituales, datos de mecánica y función respiratoria, determinación de gases en sangre arterial y venosa, variables hemodinámicas, parámetros bioquímicos rutinarios, determinación de citocinas en sangre y en mini-BAL después de mantener durante un periodo de estabilización mínimo de 6 horas ventilación en Modo 1 (VCV).
- **PCVG 6 horas:** Tras un mínimo de 6 horas de estabilización en modo ventilatorio 2 (PCVG), realización nuevamente la medida del flujo pico inspiratorio y todos los parámetros y determinaciones mencionadas.
- **VCV 12 horas:** Reiniciación de la ventilación en modo ventilatorio 1(VCV) y un mínimo de 6 horas de estabilización, nueva medida del flujo pico inspiratorio así como todos los parámetros y determinaciones previamente mencionadas.
- **VM 4º día:** Sin interferir en el modo ventilatorio (era determinado por su médico tratante) se recogía al cuarto día del diagnóstico del SDRA nuevamente el flujo

pico inspiratorio, así como los demás parámetros ventilatorios habituales, datos de mecánica y función respiratoria, determinación de gases en sangre arterial y venosa, variables hemodinámicas, parámetros bioquímicos rutinarios, así como la determinación de niveles de citocinas en sangre.

Finalmente, al terminar la estancia de cada paciente, se recogían retrospectivamente todos los datos evolutivos (ver más adelante) y eran divididos en dos grupos, dependiendo del modo ventilatorio predominante (mayor o igual al 70% del tiempo en el que haya permanecido en VM) VCV vs. PCVG.

4.5. Variables

Las variables recogidas en cada paciente fueron:

- ***Datos demográficos:***

- ✓ Edad
- ✓ Sexo
- ✓ Fecha ingreso al hospital
- ✓ Fecha de ingreso a UCI

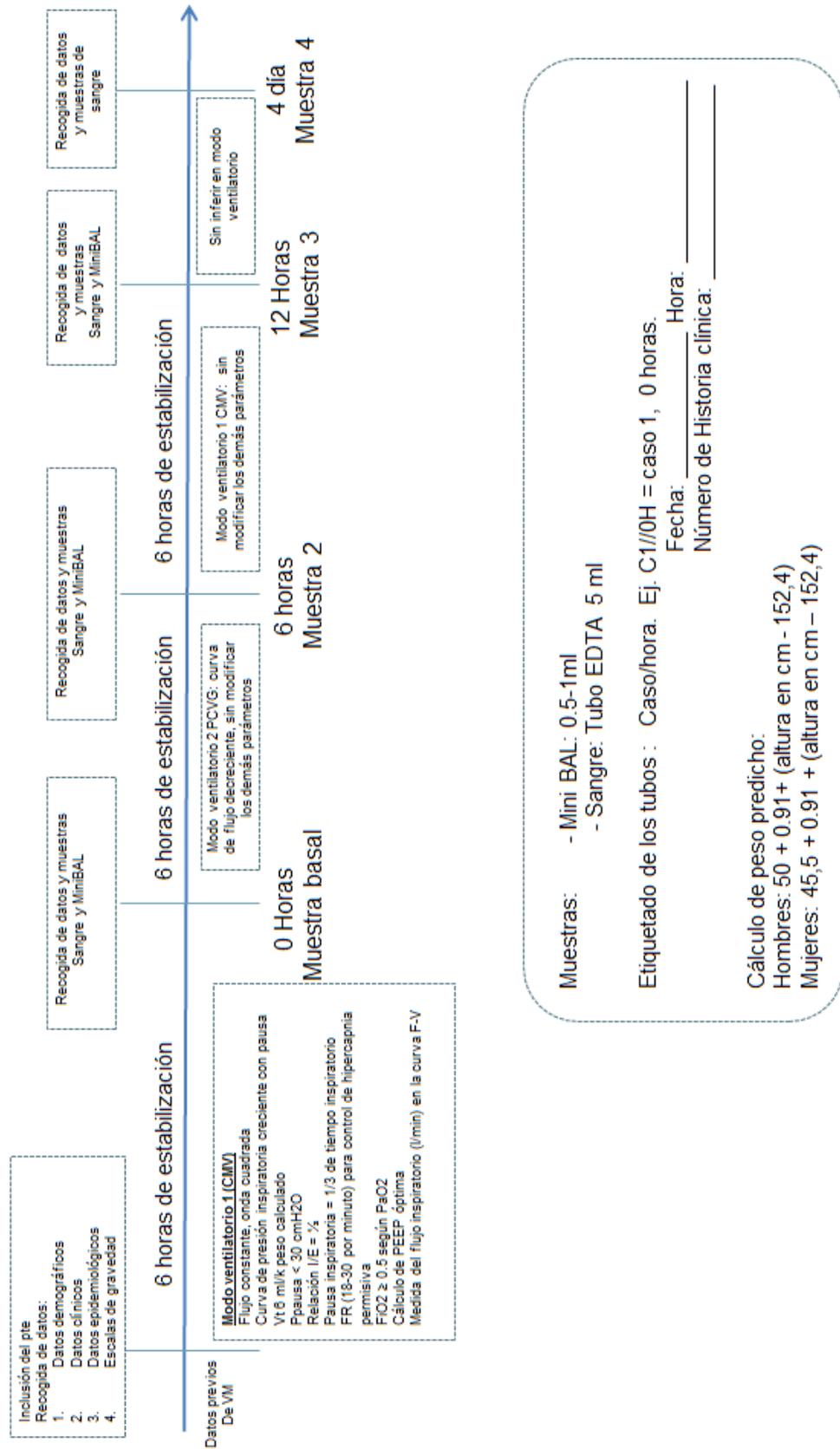
- ***Variables clínicas basales:***

Una vez incluidos en el estudio, se recogieron las siguientes variables:

- ✓ Diagnóstico de Ingreso en UCI
- ✓ Comorbilidades asociadas
- ✓ Etiología del SDRA: Séptica, traumatismo grave u origen abdominal
- ✓ SDRA pulmonar vs Extrapulmonar
- ✓ Etiología del SDRA pulmonar: Neumonía bacteriana, neumonía Vírica, neumonía aspirativa, traumatismo torácico u Otros
- ✓ Etiología del SDRA Extrapulmonar: De origen abdominal, patología Urológica, politraumatismo grave, TCE u Otros
- ✓ Fracaso de órganos a la inclusión: compromiso respiratorio, Hemodinámico, Renal, Neurológico, Hepático, Metabólico y/o Hematológico.

Figura 8. Protocolo: Flujo pico inspiratorio y respuesta inflamatoria en el SDRA

S.D.R.A



- **Escalas de Gravedad:**

Las escalas de gravedad que se recogieron en el momento de la inclusión fueron APACHE II, SOFA, LIS. Con seguimiento al cuarto día: SOFA y LIS.

- **Mecánica respiratoria:**

Las variables de mecánica respiratoria que se recogieron tanto a la inclusión del paciente, como en todos los momentos del estudio fueron: Medición del flujo pico inspiratorio (l/min); Volumen tidal (ml); Frecuencia respiratoria (por minuto); FiO₂ (%); PEEP extrínseca (cmH₂O); Relación I/E; Tiempo inspiratorio efectivo (seg); Relación Tiempo inspiratorio/Tiempo total (seg); Relación volumen Tidal/Tiempo inspiratorio (ml/seg); Volumen Minuto (ml/min); PEEP intrínseca (cmH₂O); Presión pico (cmH₂O); Presión meseta (cmH₂O); Presión media (cmH₂O); Compliancia (en VCV) (mL/cmH₂O); Resistencia (cmH₂O/L/seg); PaO₂/FiO₂ (mmHg); pH, pCO₂ (mmHg) y HCO₃ (mEq/l).

- **Determinación de citocinas**

Mediante el sistema LUMINEX (ver más adelante) se realizó la determinación de los siguientes marcadores biológicos en muestras sanguíneas y mini-BAL a las 0, 6 y 12 horas. Al cuarto día se determinaron las citocinas solo en muestra sanguínea.

- ✓ Citocinas T *helper* 1: IL-1 β , IL-2, IL-12, factor de necrosis tumoral α (TNF- α)
- ✓ Citocinas T *helper* 2 : IL-4, IL-5, IL-13, IL-6, IL-10
- ✓ Citocinas T *helper* 17 : IL-17
- ✓ Interferón tipo II : interferón γ (IFN- γ)
- ✓ Quimiocinas: proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1), IL-8, proteína inflamatoria de macrófagos 1 β (MIP-1 β).
- ✓ Factores de crecimiento: factor de crecimiento estimulante de colonias de granulocitos-monocitos (GM-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)
- ✓ Otros mediadores: IL-7.

- **Datos analíticos complementarios:**

Se recogieron las siguientes variables tanto en el momento de la inclusión del estudio como al cuarto día de seguimiento: Hemoglobina (gr/dl); Reactantes de fase

aguda: Proteína C reactiva (mg/l), Procalcitonina (ngr/ml) y ácido láctico (mg/dl); Proteínas totales (gr/dl) y albúmina (gr/dl).

- **Datos evolutivos:**

Las variables evolutivas que se tuvieron en cuenta en cada paciente fueron:

- ✓ Necesidad de terapias de depuración extrarrenal (TDE).
- ✓ Uso de corticoides.
- ✓ Número de episodios de neumonía asociada a ventilación mecánica.
- ✓ Días de antibioterapia.
- ✓ Tratamientos de hipoxemia refractaria: decúbito prono, óxido nítrico inhalado, relajación en perfusión continua, FiO₂ a altas concentraciones.
- ✓ Soporte hemodinámico: necesidad de vasoactivos, transfusiones, balance hídrico acumulado.
- ✓ Días de ventilación mecánica, episodios de extubación fallida, necesidad de traqueotomía.
- ✓ Estancia y Mortalidad en la unidad de cuidados intensivos
- ✓ Estancia y Mortalidad hospitalaria.

4.6. Obtención de las muestras

Las muestras sanguíneas se obtuvieron mediante extracción de 5 ml en tubos con ácido etilendiaminotetracético (EDTA), a través de un catéter venoso central o catéter arterial. Se centrifugaron inmediatamente tras su obtención a 3200 revoluciones por segundo durante 10 minutos. Extracción de plasma 400 microlitros en 3 tubos de Ependorf de 1000 microlitos y posterior almacenamiento.

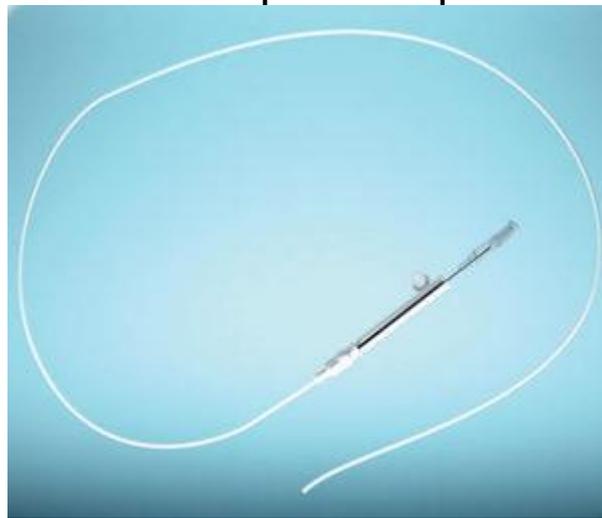
4.6.1. Mini-lavado Broncoalveolar

Las muestras respiratorias se obtuvieron a partir de la realización de un Mini-lavado Broncoalveolar, siendo éste un procedimiento mínimamente invasivo de obtención de muestras del tracto respiratorio inferior, que se realiza de forma ciega (sin necesidad de broncoscopia), y que emplea un catéter interno protegido, en nuestro caso Combicath® (Figura 9), a través del cual se instila una pequeña cantidad de suero fisiológico estéril y que posteriormente es aspirado para la obtención de la muestra.

El procedimiento se realizó de la siguiente manera:

- Pre-oxigenación del paciente a 100%
- Instalación de tubo en T entre el tubo orotraqueal y corrugado
- Introducción de catéter tipo Combicath® a través de tubo en T hasta alcanzar la posición de enclavamiento.
- Una vez enclavado, extracción del catéter externo 3 cm e introducción del catéter interno hasta alcanzar nuevamente la posición de enclavamiento
- Instilación de 20 cc de suero salino fisiológico estéril a través de catéter interno
- Aspiración del fluido del lavado (entre 0.5 y 1 cc) y recolección de la muestra para posterior almacenamiento y procesamiento de la misma

Figura 9. Catéter de Aspirado Bronquial Combicath®



4.7. Procesamiento de las muestras

Las muestras fueron etiquetadas de la siguiente manera: Tipo de muestra (Mini-BAL – Plasma); Caso/hora Ej. C1/OH = caso 1 - 0 horas. Y por último la fecha de recogida de la muestra.

Todas las muestras se congelaron a -80° C hasta la realización de la medición de mediadores biológicos mediante la tecnología Luminex.

4.7.1. Determinación de citocinas

Los niveles plasmáticos de quimiocinas y citocinas fueron evaluados mediante la tecnología Luminex. Para ello se utilizó el panel Bio-Plex pro Human Cytokine 17-Plex (Bio-Rad). Este sistema permite la medición cuantitativa y simultánea de 17 quimiocinas, citocinas, factores de crecimiento y mediadores inmunológicos diferentes

(pg/ml): IL-1 β ; IL-2; IL-4; IL-5; IL-6; IL-7; IL-8; IL-10; IL-12; IL-13; IL-17; G-CSF; GM-CSF; IFN- γ ; MCP-1(MCAF); MIP-1 β ; TNF- α .

4.8. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS (versión 20.0; SPSS, Chicago, IL). Inicialmente se efectuó la estadística descriptiva de las principales variables (las variables continuas se expresaron en media \pm desviación estándar, mientras que las variables categóricas se expresaron en número absoluto y porcentaje).

Posteriormente se realizó el análisis bivariado. Las variables continuas se expresaron en mediana \pm rango intercuartílico. Se empleó el test de Wilcoxon para la comparación de los parámetros respiratorios y los parámetros inflamatorios a nivel plasmático y en Mini-BAL durante el período de observación (comparación VCV basal vs. PCVG 6 horas; PCVG 6 horas vs. VCV 12 horas; basal vs 12 horas y basal vs cuarto día) en el que cada paciente fue su propio control. Un p-valor $<0,05$ fue considerado como significativo.

Para el análisis de las variables respiratorias e intercambio gaseoso así como las diferencias en los niveles de citocinas plasmáticas en función del modo ventilatorio predominante VCV vs. PCVG ($>70\%$ de los días en uno de los dos modos ventilatorios) tanto al cuarto día de inclusión del estudio, como durante toda la estancia en UCI, se empleó el test de U Mann-Whitney. Se excluyeron aquellos pacientes que habían estado en ambos modos ventilatorios durante el mismo número de días.

Igualmente para el análisis de las variables clínicas evolutivas y niveles de interleucinas plasmáticas basales entre sobrevivientes y no sobrevivientes se empleó el test de U Mann-Whitney

La correlación entre los niveles séricos de citocinas basales y las escalas de gravedad APACHE II, SOFA en el primer día y el grado de hipoxemia medido por la ratio PaO₂/FiO₂ basal, se determinaron mediante el empleo del test de Spearman Karber. Aquellas correlaciones que fueron significativas a un nivel de $p<0,05$ se representaron en diagramas de correlación-dispersión.

Se empleó el análisis de regresión lineal para determinar la influencia del flujo pico inspiratorio instaurado sobre los niveles séricos de los marcadores inflamatorios estudiados al cuarto día así como para determinar la relación entre los niveles de interleucinas plasmáticas basales y las escalas de gravedad: APACHE II, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ basal y SOFA en el primer día. El test de Kolmogorov-Smirnov reveló la ausencia de distribución normal para los niveles de citocinas plasmáticas, motivo por el que se emplearon las concentraciones logarítmicas de dichas variables. Aquellas variables que alcanzaron un p-valor $<0,05$ en el análisis univariante, se incluyeron en un modelo de regresión lineal multivariante por método introducir. Un p valor $<0,05$ fue considerado como significativo.

Finalmente se determinó el cociente de probabilidades (OR) y su correspondiente intervalo de confianza del 95% mediante el análisis de regresión logística binaria univariante para determinar la relación entre los niveles séricos de los marcadores inflamatorios basales sobre la mortalidad en UCI, así como para determinar la relación entre el modo ventilatorio predominantemente empleado ($>70\%$ de días en VCV o PCVG) durante toda la estancia en UCI y las variables clínicas sobre la mortalidad en UCI y hospitalaria. Aquellas variables que alcanzaron un p-valor $<0,1$ en el análisis univariante, se incluyeron en un modelo de regresión logística binaria multivariante por método introducir. Un p-valor $<0,05$ fue considerado como significativo.

5. Resultados

5.1. Características clínicas de los pacientes estudiados

Se estudiaron 40 pacientes consecutivos que cumplieran con los criterios diagnósticos internacionales de SDRA según la Nueva definición de Berlín de 2011, ingresados en La Unidad de Cuidados intensivos del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, que precisaron ventilación mecánica invasiva, y con una expectativa de asistencia respiratoria mayor a 72 horas. El 65% de los pacientes precisó IOT y ventilación mecánica al ingreso (40% por insuficiencia respiratoria y 15% por bajo nivel de conciencia ($GSC \leq 8$)), el resto a lo largo de su estancia. Fueron SDRA extra-UCI el 40%.

La edad media de los pacientes fue $60,25 \pm 14,04$, el 62,50% hombres. APACHE II medio de $19,65 \pm 7,01$. La principal causa del SDRA fue la infecciosa (75%). El 82,5% fue de origen pulmonar, siendo la neumonía bacteriana la principal etiología (62,5%). El total de pacientes inmunosuprimidos fue del 12,5%. En la tabla 8 se presenta un resumen de las principales características demográficas y variables basales de la población estudiada.

Tabla 8. Características clínicas de los pacientes estudiados

Edad		60,25±14,04	
Sexo	Mujeres	15	37,50%
	Hombres	25	62,50%
APACHE II		19,65±7,01	
SOFA Primer Día		8,60±3,52	
LIS Primer Día		2,55±0,50	
Diagnóstico de Ingreso en UCI	Neumonía nosocomial	11	27,50%
	Neumonía adquirida en la comunidad	10	25,00%
	Neumonía viral	5	12,50%
	Neumonía por broncoaspiración	4	10,00%
	Politraumatismo	4	10,00%
	Pancreatitis Aguda	3	7,50%
	Shock neurogénico	2	5,00%
	Hemorragia alveolar difusa	1	2,50%
	Total	40	100,00%
Etiología del SDRA	Infecciosa	30	75,00%
	Trauma grave	4	10,00%
	Pancreatitis Aguda	3	7,50%
	Neurogénico	2	5,00%
	Otras	1	2,50%

Tipo de SDRA	<i>Pulmonar</i>	Neumonía bacteriana	25	62,50%
		Neumonía viral	5	12,50%
		Trauma torácico	2	5,00%
		Otros	1	2,50%
		Total	33	82,50%
	<i>Extrapulmonar</i>	Pancreatitis Aguda	3	7,50%
		Politraumatismo	2	5,00%
		Shock neurogénico	2	5,00%
Total		7	17,50%	
Fracaso de órganos al ingreso	Respiratorio aislado		2	5,00%
	Respiratorio más 1 órgano		19	47,50%
	Respiratorio más 2 órganos		11	27,50%
	Respiratorio más 3 órganos		2	5,00%
	Respiratorio más 4 órganos		6	15,00%
Inmunodeprimidos			5	12,50%
Comorbilidades	Tabaquismo		8	20%
	Obesidad		7	17,50%
	HTA		11	27,50%
	Cardiopatía		4	10%

Las variables categóricas se expresan en **n y %**

Las variables continuas se expresan en **Media ± Desviación estándar**

Los parámetros respiratorios en el momento de la inclusión están resumidos en la tabla 9. La PaO_2/FiO_2 media fue de $141,83 \pm 46,78$ mmHg, con una FiO_2 (%) media de $58,50 \pm 12,56$. Cumplían criterios de SDRA grave el 20% (8 pacientes), SDRA moderado el 72,5% (29 pacientes), y SDRA leve, el 7,5% (3 pacientes). Los pacientes fueron ventilados inicialmente con 6ml/k de peso predicho, siendo el V_t medio de $424 \pm 54,42$ mL, con una FR de $20,90 \pm 2,91$ respiraciones por minuto y una PEEP extrínseca de $9,48 \pm 2,68$ cm H_2O . La presión pico resultante fue de $33,20 \pm 5,87$ cm H_2O , con una presión meseta de $25,20 \pm 4,45$ cm H_2O y con presiones medias en la vía aérea de $15,12 \pm 2,83$ cm H_2O . La *compliance* media de la población estudiada fue de $27,83 \pm 8,54$ mL/cm H_2O .

Tabla 9. Parámetros respiratorios a la inclusión del estudio

peso predicho (Kg)	71,05±9,10
PaO ₂ /FIO ₂ (mmHg)	141,83±46,78
PaCO ₂ (mmHg)	42,61±7,29
pH	7,38±0,07
HCO ₃ (mEq/L)	24,75±4,72
FiO ₂ (%)	58,50±12,56
Volumen Tidal	424,00±54,42
Frecuencia respiratoria (FR/min)	20,90±2,91
PEEP extrínseca (cmH ₂ O)	9,48±2,68
Ti efectivo (seg)	0,98±0,13
Ti/T total (seg)	0,35±0,07
Vt/Ti (mL/seg)	429,08±81,27
Volumen minuto (L/min)	8,84±1,55
PEEP intrínseca (cm H ₂ O)	1,20±0,93
Presión pico (cm H ₂ O)	33,20±5,87
Presión meseta (cm H ₂ O)	25,20±4,45
Presión media (cm H ₂ O)	15,12±2,83
Compliancia (mL/cmH ₂ O)	27,83±8,54
Resistencia (cmH ₂ O/L/seg)	12,73±4,24

Las variables continuas se expresan en **Media ± Desviación estándar**

5.1.1. Evolución y morbimortalidad global de la población estudiada

En los 40 pacientes estudiados, la media de duración de la ventilación mecánica fue de 21±16,34 días. La necesidad de FiO₂ >50% fue de 7,62±10,25 días, manteniendo presiones meseta elevadas (>30 cmH₂O) 5,42±9,54 días. El uso de terapias de rescate para tratamiento de la hipoxemia refractaria fue: miorelajación en perfusión continua 5,52±8,59 días, óxido nítrico inhalado 3,9±8,29 días, decúbito prono 3 pacientes (7,5%) y precisaron tratamiento con corticoides sistémicos 23 pacientes (57,5%). La incidencia de extubaciones fallidas fue del 12,5%, y precisaron traqueotomía percutánea el 40% a los 22,43±8,31 días. La incidencia de NAVM fue del 30%.

La estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos y hospitalaria fue de 24,52±16,04 días y 45,75±27,04 días respectivamente, con una mortalidad en UCI del 45%, cuya causa fue el SDMO (61,5%). Fallecieron por hipoxemia refractaria el 27,5%. La mortalidad hospitalaria fue del 47,5% (Tabla 10).

Tabla 10. Evolución y Morbimortalidad de la población estudiada

VM (Días)		21±16,34
VM en VCV(Días)		8,45±5,43
VM en PCVG (Días)		7,7±11,18
Decúbito prono (n,%)		3 (7,5%)
Óxido Nítrico (Días)		3,9±8,29
FiO ₂ >0,5 (Días)		7,62±10,25
P meseta>30 cmH ₂ O (Días)		5,42±9,54
Relajación en PC (Días)		5,52±8,59
Extubación (s/n)		17 (42,50%)
Extubación (Día)		13,23±5,01
Reintubación (s/n)		5 (12,50%)
Traqueotomía (s/n)		16 (40%)
Traqueotomía (Día)		22,43±8,31
NAVM (s/n)		12 (30,00%)
Antibióterapia (Días)		15,05±10,27
Vasoactivos (Días)		11,17±9,54
Corticoides (s/n)		23 (57,50%)
Estancia en UCI (Días)		24,52±16,04
Estancia hospitalaria (Días)		45,75±27,04
Mortalidad en UCI		18 (45,00%)
Causas de mortalidad en UCI	<i>Hipoxia refractaria</i>	5 (27,50%)
	<i>SDMO</i>	11 (61,50%)
	<i>Muerte encefálica</i>	1 (5,55%)
	<i>Etiología cardíaca</i>	1 (5,55%)
Mortalidad Hospitalaria		19 (47,50%)

Las variables categóricas se expresan en n y %

Las variables continuas se expresan en **Media ± Desviación estándar**

5.2. Relación entre flujo pico inspiratorio y respuesta inflamatoria local y sistémica

5.2.1. Modo ventilatorio 1 vs modo ventilatorio 2 (VCV Basal vs. PCVG 6 horas).

Comparamos los resultados en cada paciente ventilado inicialmente al menos 6 horas en VCV (VCV Basal) con los obtenidos tras permanecer otras 6 horas en PCVG (PCVG 6 horas). Realizando este primer análisis, no se encontraron diferencias significativas en los diferentes parámetros respiratorios salvo en el flujo pico inspiratorio, siendo éste significativamente más elevado en PCVG (42,00 [7,00] vs 57

[11,6], $p < 0,001$) y en las presiones pico más elevadas en VCV (32,50 [7,50] vs. 27,5 [7,75], $p < 0,001$).

Al analizar las presiones medias alcanzadas en la vía aérea, no se hallaron diferencias significativas entre ambos modos ventilatorios, así como tampoco en el intercambio gaseoso (Tabla 11).

Tabla 11. Comparación de parámetros respiratorios VCV BASAL vs. PCVG 6 HORAS

	VCV BASAL n=40	PCVG 6 HORAS n=40	P
flujo pico inspiratorio (L/min)	42,00 [7,00]	57 [11,60]	<0,001
Volumen Tidal (ml)	425,00 [83,00]	425,00 [83,00]	1,000
Frecuencia respiratoria (FR/min)	21,00 [5,00]	22,00 [5,00]	0,317
PEEP extrínseca (cmH ₂ O)	10,00 [4,00]	10,00 [3,00]	0,317
Ti efectivo (seg)	1,00 [0,20]	1,00 [0,22]	0,512
Ti/T total (seg)	0,33 [0,00]	0,33 [0,01]	0,887
Vt/Ti (ml/seg)	437,96 [96,48]	437,96 [104,91]	0,140
Volumen minuto (l/min)	8,85 [2,08]	8,80 [2,18]	0,306
PEEP intrínseca (cmH ₂ O)	1,00 [1,00]	1,00 [1,00]	0,599
Presión pico (cmH₂O)	32,50 [7,50]	27,50 [7,75]	<0,001
Presión meseta (cmH ₂ O)	25,00[6,00]	-	-
Presión media (cm H ₂ O)	15,50 [4,00]	16,00 [5,00]	0,267
Compliancia (ml/cmH ₂ O)	27,00 [8,75]	-	-
Resistencia (cmH ₂ O/l/seg)	12,00 [6,00]	-	-
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	175,00 [81,11]	178,20 [92,50]	0,633
PaCO ₂ (mmHg)	41,90 [10,80]	44,00 [9,85]	0,060
pH	7,39 [0,10]	7,39 [0,12]	0,100
HCO ₃ (mEq/l)	25,10 [5,45]	25,50 [7,40]	0,231

Los momentos se expresan en Mediana [IQR]

Al comparar los niveles de las 17 interleucinas plasmáticas estudiadas, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos modos ventilatorios (tabla 12).

Tabla 12. Comparación de los niveles de Interleucinas en plasma VCV BASAL vs. PCVG 6 HORAS

	VCV BASAL n=40	PCVG 6 HORAS n=40	P
IL-1 β (pg/ml)	1,95 [0,29]	1,95 [0,29]	0,593
IL-2 (pg/ml)	0,76 [0,19]	0,76 [0,19]	0,449
IL-4 (pg/ml)	2,53 [3,77]	2,06 [3,53]	0,325
IL-5 (pg/ml)	2,26 [7,65]	2,19 [0,14]	0,278
IL-6 (pg/ml)	118,07 [238,93]	155,87 [237,93]	0,967
IL-7 (pg/ml)	11,89 [16,22]	9,67 [14,64]	0,219
IL-8 (pg/ml)	44,21 [77,84]	49,98 [69,86]	0,727
IL-10 (pg/ml)	9,23 [29,53]	7,54 [30,95]	0,882
IL-12 (pg/ml)	20,33 [39,44]	18,22 [27,94]	0,349
IL-13 (pg/ml)	3,39 [7,73]	1,44 [6,46]	0,638
IL-17 (pg/ml)	1,82 [31,18]	1,82 [28,64]	0,237
G-CSF (pg/ml)	64,83 [55,15]	59,36 [48,40]	0,325
GM-CSF (pg/ml)	3,12 [55,98]	3,12 [65,36]	0,848
IFN- γ (pg/ml)	50,95 [194,64]	22,78 [124,04]	0,476
MCP-1 (pg/ml)	109,18 [232,21]	124,36 [302,18]	1,000
MIP-1 β (pg/ml)	164,17 [265,51]	152,95 [270,07]	0,502
TNF- α (pg/ml)	21,16 [34,72]	19,86 [30,19]	0,503

Los momentos se expresan en Mediana [IQR]

Igualmente se realizaron niveles de Interleucinas en el mini-lavado broncoalveolar (Mini-BAL) a 20 de los pacientes incluidos en el presente estudio (tabla 13), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla 13. Comparación de los niveles de Interleucinas en Mini-BAL VCV BASAL vs. PCVG 6 HORAS

	VCV BASAL n=20	PCVG 6 HORAS n=20	P
IL-1 β (pg/ml)	1,76 [0,63]	1,76 [13,37]	0,114
IL-2 (pg/ml)	0,76 [0,05]	0,76 [0,05]	0,593
IL-4 (pg/ml)	0,28 [0,35]	0,28 [1,89]	0,195
IL-5 (pg/ml)	2,26 [0,07]	2,26 [0,07]	0,180
IL-6 (pg/ml)	1,97 [32,89]	1,97 [237,60]	0,683
IL-7 (pg/ml)	2,09 [0,03]	2,09 [0,03]	0,599
IL-8 (pg/ml)	6,43 [464,45]	6,57 [11550,16]	0,776
IL-10 (pg/ml)	1,66 [0,06]	1,72 [1,08]	0,060
IL-12 (pg/ml)	2,30 [0,19]	2,30 [4,81]	0,141
IL-13 (pg/ml)	1,44 [0,00]	1,44 [0,00]	0,144
IL-17 (pg/ml)	1,82 [3,51]	1,82 [15,71]	0,203
G-CSF (pg/ml)	2,90 [47,06]	12,08 [262,55]	0,512
GM-CSF (pg/ml)	28,63 [104,65]	31,67 [40,76]	0,918
IFN- γ (pg/ml)	1,80 [0,56]	1,80 [0,45]	0,635
MCP-1 (pg/ml)	1,86 [374,33]	1,55 [240,55]	0,807
MIP-1 β (pg/ml)	2,58 [73,66]	4,32 [221,63]	1,000
TNF- α (pg/ml)	5,00 [2,27]	5,00 [11,11]	0,093

Los momentos se expresan en Mediana [IQR]

5.2.2. Modo ventilatorio 2 vs. Modo ventilatorio 1 (PCVG 6 horas vs VCV 12 horas).

En un segundo análisis realizado tras volver a ventilar a los pacientes en modo ventilatorio 1 (VCV) manteniendo un mínimo de 6 horas de estabilización, encontramos, como era de esperar, que los únicos parámetros que variaron fueron el flujo pico, siendo significativamente menor en VCV (57 [11,60] en PCVG vs 43,00 [6,8] en VCV, $p < 0,001$) y la presión pico, siendo significativamente mayor en VCV (27,50 [7,75] vs. 34,00 [8,50], $p < 0,001$). No se hallaron diferencias significativas en las presiones medias mantenidas entre ambos modos ventilatorios, ni en los parámetros respiratorios, así como tampoco se observaron diferencias en el intercambio gaseoso (Tabla 14).

Tabla 14. Comparación de los parámetros respiratorios PCVG 6 HORAS vs. VCV 12 HORAS

	PCVG 6 HORAS n=40	VCV 12 HORAS n=40	P
flujo pico (l/min)	57 [11,60]	43,00 [6,8]	<0,001
Volumen Tidal (ml)	425,00 [83,00]	425,00 [83,00]	0,317
Frecuencia respiratoria (FR/min)	22,00 [5,00]	22,00 [5,00]	0,317
PEEP extrínseca (cmH ₂ O)	10,00 [3,00]	10,00 [3,00]	1,000
Ti efectivo (seg)	1,00 [0,22]	0,98 [0,21]	0,301
Ti/T total (seg)	0,33 [0,01]	0,33 [0,01]	0,673
Vt/Ti (mL/seg)	437,96 [104,91]	441,78 [106,82]	0,075
Volumen minuto (l/min)	8,80 [2,18]	8,75 [2,10]	0,052
PEEP intrínseca (cmH ₂ O)	1,00 [1,00]	1,00 [1,75]	0,368
Presión pico (cmH₂O)	27,50 [7,75]	34,00 [8,50]	<0,001
Presión meseta (cmH ₂ O)	-	25,00 [7,75]	-
Presión media (cmH ₂ O)	16,00 [5,00]	15,00 [4,75]	0,547
Compliancia (ml/cmH ₂ O)	26,50 [8,03]	-	-
Resistencia (cmH ₂ O/l/seg)	13 [6,58]	-	-
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	178,20 [92,50]	172,46 [101,60]	0,432
PaCO ₂ (mmHg)	44,00 [9,85]	43,95 [10,05]	0,408
pH	7,39 [0,12]	7,39 [0,10]	0,190
HCO ₃ (mEq/l)	25,50 [7,40]	25,35 [7,40]	0,120

Los momentos se expresan en Mediana [IQR]

Al comparar los niveles de Interleucinas plasmáticas (Tabla 15), se documentó únicamente una disminución significativa en los niveles de IL-6 en el modo ventilatorio VCV respecto al modo ventilatorio PCVG (155,87 [237,93] vs. 103,94 [195,70]; p<0,05).

Tabla 15. Comparación de los niveles de Interleucinas en plasma PCVG 6 HORAS vs. VCV 12 HORAS

	PCVG 6 HORAS n=40	VCV 12 HORAS N=40	P
IL-1 β (pg/ml)	1,95 [0,29]	1,85 [0,26]	0,144
IL-2 (pg/ml)	0,76 [0,19]	0,76 [0,19]	0,463
IL-4 (pg/ml)	2,06 [3,53]	2,23 [3,54]	0,338
IL-5 (pg/ml)	2,19 [0,14]	2,19 [0,14]	0,285
IL-6 (pg/ml)	155,87 [237,93]	103,94 [195,70]	0,034
IL-7 (pg/ml)	9,67 [14,64]	11,77 [17,82]	0,302
IL-8 (pg/ml)	49,98 [69,86]	50,38 [57,97]	0,486
IL-10 (pg/ml)	7,54 [30,95]	8,37 [30,06]	0,412
IL-12 (pg/ml)	18,22 [27,94]	12,10 [29,30]	0,668
IL-13 (pg/ml)	1,44 [6,46]	1,44 [7,64]	0,554
IL-17 (pg/ml)	1,82 [28,64]	1,82 [23,26]	0,523
G-CSF (pg/ml)	59,36 [48,40]	60,83 [46,59]	0,514
GM-CSF (pg/ml)	3,12 [65,36]	3,12 [57,50]	0,527
IFN- γ (pg/ml)	22,78 [124,04]	26,31 [179,75]	0,587
MCP-1 (pg/ml)	124,36 [302,18]	96,98 [163,78]	0,243
MIP-1 β (pg/ml)	152,95 [270,07]	166,06 [226,90]	0,833
TNF- α (pg/ml)	19,86 [30,19]	22,07 [27,13]	0,674

Los momentos se expresan en Mediana [IQR]

Tampoco encontramos diferencias entre los niveles de interleucinas medidos en Mini-BAL de los 20 pacientes a quienes se les realizó esta técnica (Tabla 16).

Tabla 16. Comparación de los niveles de Interleucinas en Mini-BAL PCVG 6 HORAS vs. VCV 12 HORAS

	PCVG 6 HORAS n=20	VCV 12 HORAS n=20	P
IL-1 β (pg/ml)	1,76 [13,37]	1,76 [42,83]	0,123
IL-2 (pg/ml)	0,76 [0,05]	0,81 [0,05]	0,109
IL-4 (pg/ml)	0,28 [1,89]	0,28 [1,51]	0,534
IL-5 (pg/ml)	2,26 [0,07]	2,26 [0,07]	0,593
IL-6 (pg/ml)	1,97 [237,60]	1,97 [293,96]	0,575
IL-7 (pg/ml)	2,09 [0,03]	2,09 [1,05]	0,483
IL-8 (pg/ml)	6,57 [11550,16]	12,02 [12413,26]	0,959
IL-10 (pg/ml)	1,72 [1,08]	1,72 [0,63]	0,499
IL-12 (pg/ml)	2,30 [4,81]	2,30 [3,15]	0,866
IL-13 (pg/ml)	1,44 [0,00]	1,44 [0,05]	0,310
IL-17 (pg/ml)	1,82 [15,71]	1,82 [18,05]	0,556
G-CSF (pg/ml)	12,08 [262,55]	12,07 [165,69]	0,865
GM-CSF (pg/ml)	31,67 [40,76]	35,24 [90,37]	0,756
IFN- γ (pg/ml)	1,80 [0,45]	1,80 [18,29]	0,293
MCP-1 (pg/ml)	1,55 [240,55]	1,64 [477,66]	0,807
MIP-1 β (pg/ml)	4,32 [221,63]	5,05 [470,53]	1,000
TNF- α (pg/ml)	5,00 [11,11]	5,00 [23,92]	0,203

Los momentos se expresan en Mediana [IQR]

5.2.3. Comparación de resultados: Basal vs. 12 horas.

Por último se compararon los resultados obtenidos basalmente (VCV Basal), con los encontrados a las 12 horas (VCV 12 horas), sin encontrar diferencias en mecánica respiratoria, presiones medias en la vía aérea ni en el intercambio gaseoso (Tabla 17).

Tabla 17. Comparación de los parámetros respiratorios VCV BASAL vs. VCV 12 HORAS

	VCV BASAL n=40	VCV 12 HORAS n=40	P
flujo pico (l/min)	42,00 [7,00]	43,00 [6,8]	0,229
Volumen Tidal (ml)	425,00 [83,00]	425,00 [83,00]	0,317
Frecuencia respiratoria (FR/min)	21,00 [5,00]	22,00 [5,00]	0,180
PEEP extrínseca (cmH ₂ O)	10,00 [4,00]	10,00 [3,00]	0,317
Ti efectivo (seg)	1,00 [0,20]	0,98 [0,21]	0,345
Ti/T total (seg)	0,33 [0,00]	0,33 [0,01]	0,414
Vt/Ti (ml/seg)	437,96 [96,48]	441,78 [106,82]	0,052
Volumen minuto (l/min)	8,85 [2,08]	8,75 [2,10]	0,557
PEEP intrínseca (cmH ₂ O)	1,00 [1,00]	1,00 [1,75]	0,185
Presión pico (cmH ₂ O)	32,50 [7,50]	34,00 [8,50]	0,062
Presión meseta (cmH ₂ O)	25,00 [6,00]	25,00 [7,75]	0,064
Presión media (cmH ₂ O)	15,50 [4,00]	15,00 [4,75]	0,630
Compliancia (ml/cmH ₂ O)	27,00 [8,75]	27,50 [10,75]	0,780
Resistencia (cmH ₂ O/l/seg)	12,00 [6,00]	12,00 [8,70]	0,531
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	175,00 [81,11]	172,46 [101,60]	0,925
PaCO ₂ (mmHg)	41,90 [10,80]	43,95 [10,05]	0,076
pH	7,39 [0,10]	7,39 [0,10]	0,307
HCO ₃ (mEq/l)	25,10 [5,45]	25,35 [7,40]	0,052

Los momentos se expresan en Mediana [IQR]

Al comparar los niveles de interleucinas plasmáticas entre VCV basal y VCV 12 horas, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 18).

Tabla 18. Comparación niveles de Interleucinas en plasma VCV BASAL vs. VCV 12 HORAS

	VCV BASAL n=40	VCV 12 HORAS N=40	P
IL-1 β (pg/ml)	1,95 [0,29]	1,85 [0,26]	1,000
IL-2 (pg/ml)	0,76 [0,19]	0,76 [0,19]	0,310
IL-4 (pg/ml)	2,53 [3,77]	2,23 [3,54]	0,959
IL-5 (pg/ml)	2,26 [7,65]	2,19 [0,14]	0,695
IL-6 (pg/ml)	118,07 [238,93]	103,94 [195,70]	0,103
IL-7 (pg/ml)	11,89 [16,22]	11,77 [17,82]	0,764
IL-8 (pg/ml)	44,21 [77,84]	50,38 [57,97]	0,944
IL-10 (pg/ml)	9,23 [29,53]	8,37 [30,06]	0,939
IL-12 (pg/ml)	20,33 [39,44]	12,10 [29,30]	0,107
IL-13 (pg/ml)	3,39 [7,73]	1,44 [7,64]	0,304
IL-17 (pg/ml)	1,82 [31,18]	1,82 [23,26]	0,215
G-CSF (pg/ml)	64,83 [55,15]	60,83 [46,59]	0,289
GM-CSF (pg/ml)	3,12 [55,98]	3,12 [57,50]	0,548
IFN- γ (pg/ml)	50,95 [194,64]	26,31 [179,75]	0,230
MCP-1 (pg/ml)	109,18 [232,21]	96,98 [163,78]	0,510
MIP-1 β (pg/ml)	164,17 [265,51]	166,06 [226,90]	0,819
TNF- α (pg/ml)	21,16 [34,72]	22,07 [27,13]	0,844

Los momentos se expresan en Mediana [IQR]

Finalmente, al realizar una comparación entre los tiempos VCV Basal y VCV 12 horas, no se documentaron cambios significativos en los niveles de Interleucinas medidos en Mini-BAL en los 20 pacientes a quienes se les realizó esta técnica (Tabla 19).

Tabla 19. Comparación de los niveles de Interleucinas en Mini-BAL VCV BASAL vs. VCV 12 HORAS

	VCV BASAL n=20	VCV 12 HORAS n=20	P
IL-1 β (pg/ml)	1,76 [0,63]	1,76 [42,83]	0,086
IL-2 (pg/ml)	0,76 [0,05]	0,81 [0,05]	0,109
IL-4 (pg/ml)	0,28 [0,35]	0,28 [1,51]	0,139
IL-5 (pg/ml)	2,26 [0,07]	2,26 [0,07]	0,180
IL-6 (pg/ml)	1,97 [32,89]	1,97 [293,96]	0,308
IL-7 (pg/ml)	2,09 [0,03]	2,09 [1,05]	0,326
IL-8 (pg/ml)	6,43 [464,45]	12,02 [12413,26]	0,510
IL-10 (pg/ml)	1,66 [0,06]	1,72 [0,63]	0,060
IL-12 (pg/ml)	2,30 [0,19]	2,30 [3,15]	0,176
IL-13 (pg/ml)	1,44 [0,00]	1,44 [0,05]	0,066
IL-17 (pg/ml)	1,82 [3,51]	1,82 [18,05]	0,050
G-CSF (pg/ml)	2,90 [47,06]	12,07 [165,69]	0,223
GM-CSF (pg/ml)	28,63 [104,65]	35,24 [90,37]	0,155
IFN- γ (pg/ml)	1,80 [0,56]	1,80 [18,29]	0,237
MCP-1 (pg/ml)	1,86 [374,33]	1,64 [477,66]	0,507
MIP-1 β (pg/ml)	2,58 [73,66]	5,05 [470,53]	0,347
TNF- α (pg/ml)	5,00 [2,27]	5,00 [23,92]	0,060

Los momentos se expresan en Mediana [IQR]

5.3. Evolución temporal de los niveles de citocinas plasmáticas en relación con el modo ventilatorio.

En función del modo ventilatorio predominante seleccionado por el médico responsable comparamos al 4^o día de ventilación mecánica (n=33) aquellos pacientes ventilados preferentemente en VCV (>70% del tiempo) con los ventilados preferentemente (>70% del tiempo) en el modo ventilatorio PCVG. En la Tabla 20 se muestran los resultados relativos a los datos demográficos, escalas de gravedad, y variables clínicas. Se compararon igualmente los parámetros respiratorios, intercambio gaseoso y los niveles de interleucinas plasmáticas (Tabla 21).

Encontramos una mayor población de varones en el grupo ventilado en VCV (16 (72,72%) vs. 4 (36,36%), p: 0,044). No se objetivaron diferencias en la edad (62,00 [19,00] vs. 62 [23,00]; p: 0,836), APACHE II (20,50 [12,00] vs. 20,00 [10,00]; p:

1,000, SOFA cuarto día (7,00 [4,00] vs. 7,00 [3,00]; p: 0,925) o LIS al cuarto día de inclusión (2,25 [0,56] vs. 2,25 [0,50]; p: 0,281).

Tabla 20. Comparación de datos demográficos, escalas de gravedad y variables clínicas entre VCV vs. PCVG (día 4)

	VCV n=22	PCVG n=11	P
Edad (años)	62,00 [19,00]	62,00 [23,00]	0,836
Sexo varón	16 (72,72%)	4 (36,36%)	0,044
APACHE II	20,50 [12,00]	20,00 [10,00]	1,000
SDRA pulmonar	13 (64,28%)	10 (90,90%)	0,492
SOFA	7,00 [4,00]	7,00 [33,00]	0,925
LIS	2,25 [0,56]	2,25 [0,50]	0,281
Inmunosuprimidos	1 (4,54%)	2 (18,18%)	0,119
TDE	5 (22,72%)	2 (18,18%)	0,763
Tratamiento con Corticoides	9 (40,90%)	6 (54,54%)	0,458
Sepsis	13 (59,09%)	6 (54,54%)	0,803

Las variables categóricas se expresan en n, (%)

Las variables continuas se expresan en Mediana [IQR]

Al valorar los parámetros respiratorios y el intercambio gaseoso entre ambos grupos tampoco se encontraron diferencias significativas, salvo en el flujo pico inspiratorio (mayor en PCVG 57 [21,00] vs 44,50 [11,30], p: 0,002).

Con respecto a la comparación de los niveles de interleucinas plasmáticas entre los pacientes ventilados en VCV vs. PCVG al cuarto día de inclusión del estudio, se encontraron diferencias significativas en los niveles de G-CSF (54,48 [37,18] vs 39,73 [44,28], p<0,05) y MCP-1 (98,61 [98,19] vs 63,44 [65,00], p<0,05) siendo más bajos en aquellos pacientes ventilados en PCVG (Tabla 21). Adicionalmente, los niveles de IL-8 muestran unos valores claramente menores en PCVG aunque sin llegar al nivel de significación estadística.

Tabla 21. Comparación de los niveles de Interleucinas plasmáticas en el cuarto día entre pacientes ventilados en VCV vs. ventilados en PCVG

	VCV n=22	PCVG n=11	P
IL-1 β (pg/ml)	1,95 [0,29]	1,85 [0,19]	0,920
IL-2 (pg/ml)	0,69 [0,19]	0,76 [0,15]	0,920
IL-4 (pg/ml)	0,97 [1,93]	0,25 [2,59]	0,535
IL-5 (pg/ml)	2,19 [2,68]	2,26 [3,48]	0,646
IL-6 (pg/ml)	53,88 [133,89]	40,50 [64,88]	0,235
IL-7 (pg/ml)	4,84 [11,75]	4,83 [13,32]	0,646
IL-8 (pg/ml)	41,97 [34,89]	30,47 [15,31]	0,077
IL-10 (pg/ml)	2,65 [16,18]	2,65 [14,81]	0,826
IL-12 (pg/ml)	7,39 [36,95]	2,75 [19,68]	0,411
IL-13 (pg/ml)	1,44 [3,60]	1,44 [4,93]	0,889
IL-17 (pg/ml)	1,82 [31,49]	1,82 [8,97]	0,345
G-CSF (pg/ml)	54,48 [37,18]	39,73 [44,28]	0,043
GM-CSF (pg/ml)	3,12 [47,83]	3,12 [10,88]	0,826
IFN- γ (pg/ml)	16,89 [50,36]	2,42 [95,98]	0,345
MCP-1 (pg/ml)	98,61 [98,19]	63,44 [65,00]	0,031
MIP-1 β (pg/ml)	175,31 [187,10]	133,82 [161,56]	0,269
TNF- α (pg/ml)	9,91 [22,93]	5,60 [22,62]	0,411

Los momentos se expresan en Mediana [IQR]

5.3.1. Regresión logística entre flujo pico y respuesta inflamatoria sistémica

Tras realizar el análisis de regresión lineal univariante para todas las interleucinas plasmáticas en relación con el flujo pico inspiratorio, se demostró que un mayor flujo pico inspiratorio estaba en relación con menores niveles plasmáticos de G-CSF y MCP-1 a un nivel de $p < 0,05$ (Tabla 22 y 23) tras 4 días de ventilación mecánica.

Tabla 22. Análisis de regresión lineal univariante para niveles de G-CSF plasmáticos en relación con el flujo pico inspiratorio tras 4 días de VM

	Coeficiente de regresión	Error típico	P	Intervalo de confianza 95%	
				Menor	Mayor
Flujo pico	-0,020	0,005	<0,001	-0,030	-0,010

Tabla 23. Análisis de regresión lineal univariante para niveles de MCP-1 plasmáticos en relación con el flujo pico inspiratorio tras 4 días de VM

	Coeficiente de regresión	Error típico	P	Intervalo de confianza 95%	
				Menor	Mayor
Flujo pico	-0,024	0,007	0,002	-0,038	-0,009

En el análisis de regresión lineal multivariante ajustado por aquellas variables que en el análisis univariante mostraron una significación estadística ($p < 0,05$) (inmunosupresión y presión meseta en la vía aérea al cuarto día para niveles de G-CSF; así como sexo, inmunosupresión, presión meseta en la vía aérea y necesidad de TDE al cuarto día para niveles de MCP-1), se confirmó que el empleo de flujos pico inspiratorios más elevados se relacionan de forma independiente con niveles más bajos de G-CSF y MCP-1, con una significación estadística $p < 0,05$ (tabla 24 y 25).

Tabla 24. Análisis de regresión multivariante para niveles de G-CSF plasmáticos tras 4 días de VM

	Coeficiente de regresión	Error típico	P	Intervalo de confianza del 95%	
				Menor	Mayor
Inmunosupresión	-0,478	0,170	0,010	-0,831	-0,125
P meseta en la vía aérea	-0,014	0,012	0,245	-0,038	0,010
Flujo pico	-0,014	0,005	0,005	-0,024	-0,005

Tabla 25. Análisis de regresión multivariante para niveles de MCP-1 plasmáticos tras 4 días de VM

	Coeficiente de regresión	Error típico	P	Intervalo de confianza del 95%	
				Menor	Mayor
Sexo	-0,227	0,230	0,333	-0,700	0,246
Inmunosupresión	-0,424	0,293	0,160	-1,026	0,178
P meseta en la vía aérea	-0,010	0,021	0,635	-0,053	0,033
Necesidad de TDE	0,349	0,208	0,106	-0,079	0,777
Flujo pico	-0,018	0,007	0,020	-0,033	-0,003

5.4. Relación entre modo ventilatorio y mortalidad

Se realizó una comparación entre los 40 pacientes incluidos comparando aquellos que estuvieron ventilados mayoritariamente en VCV (n = 22) vs. los pacientes ventilados mayoritariamente en PCVG (n = 15) durante toda su estancia en UCI. De los 40 pacientes, 3 estuvieron ventilados el mismo número de días en ambos modos ventilatorios por lo que no se incluyeron en este análisis. Los datos demográficos, escalas de gravedad y variables evolutivas se describen en la tabla 26.

Se encontraron diferencias en cuanto a sexo (varón), mayor en el grupo VCV (16 (72,2%) vs. 6 (40%), p: 0,047). Se evidenció una tendencia no significativa a mayor población de inmunosuprimidos en el grupo de pacientes ventilados en PCVG (4 (26,26%) vs. 1 (4,54%), p: 0,053).

Al analizar las variables evolutivas, los pacientes ventilados en PCVG precisaron FiO₂ mayor al 50% durante más días, presiones en las vía aérea más elevadas, mayor necesidad de vasoactivos, así como mayor implementación de terapias de rescate para el manejo de hipoxemia refractaria (óxido nítrico inhalado y miorelajación en perfusión continua), sin documentar diferencias en la estancia en UCI ni hospitalaria así como tampoco en la mortalidad intra-UCI, aunque con una tendencia no significativa a mayor mortalidad hospitalaria en el grupo de pacientes ventilados predominantemente en PCVG (66,66% vs. 36,36%, p: 0,07).

Tabla 26. Características clínicas de los pacientes ventilados en VCV vs. pacientes ventilados en PCVG

	VCV n=22	PCVG n=15	P
Edad (años)	62,00 [25,00]	64,00 [18,00]	0,772
Sexo (v)	16 (72,72%)	6 (40,00%)	0,047
PaO ₂ /FiO ₂ de inclusión	161,00 [65,00]	132,00 [49,50]	0,161
PEEP extrínseca de inclusión (cmH ₂ O)	5,00 [5,00]	10,00 [5,00]	0,400
SDRA pulmonar	17 (77,27%)	14 (93,33%)	0,193
Etiología infecciosa	14 (63,63%)	13 (86,66%)	0,380
Inmunosuprimidos	1 (4,54%)	4 (26,66%)	0,053
APACHE II	19,00 [13,00]	20,00 [13,00]	0,867
SOFA 1 día	9,00 [6,00]	7,00 [3,00]	0,350
LIS 1 día	2,50 [0,69]	2,75 [0,25]	0,119

SOFA 4 día	6,00 [7,00]	6,50 [3,00]	1,000
LIS 4 día	2,00 [1,25]	2,25 [0,81]	0,359
Necesidad de VM (días)	13,00 [11,00]	23,00 [38,00]	0,170
Decúbito prono (Días)	0,00 [00,00]	00,00 [00,30]	0,319
Oxido Nítrico (Días)	0,00 [1,00]	3,00 [10,00]	0,036
FiO₂ >0,50 (Días)	2,00 [4,00]	7,00 [20,00]	0,024
Pmeseta >30 cmH₂O (Días)	0,00 [2,00]	6,00 [2,50]	0,003
Relajación en PC (Días)	0,00 [5,00]	5,00 [15,00]	0,039
Antibioterapia (Días)	11,00 [8,00]	17,00 [26,00]	0,075
Vasoactivos (Días)	8,00 [6,00]	13,00 [22,00]	0,049
Necesidad de TDE (s/n)	4 (18,18%)	2 (13,33%)	0,714
Corticoides (s/n)	12 (54,54%)	10 (66,66%)	0,461
Número de NAVM	0,00 [1,00]	0,00 [1,00]	0,636
Necesidad de traqueotomía	7 (31,81%)	7 (46,66%)	0,361
Estancia en UCI (Días)	20,00 [14,00]	23,00 [34,00]	0,262
Estancia hospitalaria	40,00 [47,50]	40,00 [42,00]	0,988
Mortalidad en UCI	8 (36,36%)	9 (60,00%)	0,157
Mortalidad hospitalaria	8 (36,36%)	10 (66,66%)	0,07

Las variables categóricas se expresan en n, (%)

Las variables continuas se expresan en Mediana [IQR]

5.4.1. Análisis de regresión logística binaria para modo ventilatorio global y mortalidad

El análisis de regresión logística binaria univariante no demostró influencia del modo ventilatorio empleado sobre la mortalidad en UCI (OR 2,61, IC95% 0,681 – 10,123; p: 0,161). Sin embargo, encontramos una tendencia a la significación estadística con un nivel de p<0,1 del modo ventilatorio PCVG sobre la mortalidad hospitalaria (OR 3,50, IC95% 0,880 – 13,925; **p: 0,075**).

Por ello se realizó un análisis de regresión logística binaria multivariante, ajustado por aquellas variables que fueron estadísticamente significativas a un nivel de p<0,1 (Edad, APACHE II, necesidad de FiO₂>0,5), demostrando que el modo ventilatorio no influye de forma independiente sobre la mortalidad hospitalaria (Tabla 27). Únicamente se documenta como variable independiente de mortalidad hospitalaria el APACHE II (OR 1,19, p<0,05).

Tabla 27. Influencia del modo ventilatorio en la mortalidad hospitalaria. Análisis de regresión logística binaria multivariante.

	OR	P	Intervalo de confianza del 95%	
			Menor	Mayor
Edad	1,033	0,371	0,962	1,110
APACHE II	1,199	0,022	1,027	1,399
FiO ₂ >0,50	1,332	0,553	0,937	1,892
Vasoactivos	1,071	0,553	0,855	1,342
Modo ventilatorio	0,969	0,979	0,089	10,597

5.5. Respuesta inflamatoria, evolución clínica y mortalidad Intra-UCI

5.5.1. Evolución temporal de los parámetros respiratorios y citocinas plasmáticas.

Se realizó un análisis temporal de los resultados obtenidos al cuarto día de inclusión en el estudio. Continuaban en ventilación mecánica asistida 33 pacientes (82,5%), en proceso de *weaning* de la VM 1 paciente (2,5%) y en respiración espontánea 4 pacientes (10%). La mortalidad al cuarto día fue del 5% (2 pacientes). De los 38 pacientes que continuaban en el estudio, el 50% cumplía criterios de sepsis, con un SOFA score medio de $6,87 \pm 3,38$ y un LIS score medio de $2,02 \pm 0,73$.

Comparando los parámetros respiratorios entre el día 1 y el día 4 de los 33 pacientes que se encontraban en ventilación mecánica asistida, se encontraron diferencias en el flujo pico inspiratorio (42,00 [8,00] vs. 46,00 [17,00]; $p= 0,001$) y el volumen tidal (425,00 [75,00] vs. 430,00 [85,00]; $p<0,05$) siendo más elevados al cuarto día (Tabla 26). Valorando el intercambio gaseoso, se observó una tendencia a mejor PaO₂/FiO₂ (168,20 [99,41] vs. 183,40 [92,70], $p: 0,054$), con valores significativamente más altos de pH (7,39 [0,11] vs. 7,43 [0,08], $p<0,05$) y HCO₃ (24,90 [5,35] vs. 25,70 [5,85], $p<0,05$), sin evidenciar diferencias en los niveles de pCO₂ entre ambos momentos (Tabla 28).

Tabla 28. Comparación de parámetros respiratorios entre el día 1 y día 4 de VM

	Día 1 n=33	Día 4 n=33	P
flujo pico (l/min)	42,00 [8,00]	46,00 [17,00]	0,001
Volumen Tidal (ml)	425,00 [75,00]	430,00 [85,00]	0,012
Frecuencia respiratoria (FR/min)	22,00 [5,00]	20,00 [4,00]	0,954
PEEP extrínseca (cmH ₂ O)	10,00 [4,00]	10,00 [3,00]	0,731
Ti efectivo (seg)	1,00 [0,18]	1,00 [0,19]	0,407
Ti/T total (seg)	0,33 [0,01]	0,33 [0,00]	0,075
Vt/Ti (ml/seg)	453,40 [100,21]	475,00 [141,07]	0,022
Volumen minuto (l/min)	9,00 [2,00]	9,40 [2,10]	0,051
PEEP intrínseca (cmH ₂ O)	1,00 [0,50]	1,00 [1,00]	0,376
Presión pico (cmH ₂ O)	32,50 [7,50]	32,00 [8,50]	0,170
Presión meseta (cmH ₂ O)	25,00 [6,00]	26,00 [8,00]	0,068
Presión media (cmH ₂ O)	16,00 [4,00]	15,00 [4,50]	0,558
Compliancia (ml/cmH ₂ O)	27,00 [10,50]	27,00 [11,50]	0,898
Resistencia (cmH ₂ O/l/seg)	12,00 [6,65]	13,00 [8,05]	0,101
PaO₂/FiO₂ (mmHg)	168,20 [99,41]	183,40 [92,70]	0,054
PaCO ₂ (mmHg)	41,80 [11,05]	40,20 [10,95]	0,768
pH	7,39 [0,11]	7,43 [0,08]	0,008
HCO₃ (mEq/l)	24,90 [5,35]	25,70 [5,85]	0,001

Los momentos se expresan en Mediana [IQR]

Comparando los niveles de interleucinas plasmáticas entre ambos momentos del estudio, encontramos un descenso significativo de **IL-4** (2,09 [3,69] vs 0,56 [2,03]; p=0,010), **IL-6** (124,77 [215,38] vs. 53,88 [81,62]; p<0,001), **IL-7** (10,86 [15,23] vs. 4,84 [11,23]; p<0,05), **IL-8** (44,95 [76,39] vs. 37,47 [31,14]; p<0,05), **IL-12** (16,66 [40,18] vs. 2,75 [34,30]; p<0,05), **G-CSF** 63,79 [53,48] vs. 48,75 [36,48]; p<0,05) y **MCP-1** (133,89 [288,26] vs 77,99 [95,93]; p=0,001) (Tabla 29).

Tabla 29. Comparación entre los Niveles de Interleucinas plasmáticas entre el día 1 y día 4 de VM

	Día 1 n=33	Día 4 n=33	P
IL-1 β (pg/ml)	1,95 [0,19]	1,95 [0,19]	0,655
IL-2 (pg/ml)	0,76 [0,19]	0,76 [0,19]	0,138
IL-4 (pg/ml)	2,09 [3,69]	0,56 [2,03]	0,010
IL-5 (pg/ml)	2,26 [8,36]	2,19 [0,14]	0,678
IL-6 (pg/ml)	124,77 [215,38]	53,88 [81,62]	<0,001
IL-7 (pg/ml)	10,86 [15,23]	4,84 [11,23]	0,043
IL-8 (pg/ml)	44,95 [76,39]	37,47 [31,14]	0,022
IL-10 (pg/ml)	8,41 [28,27]	2,65 [14,40]	0,107
IL-12 (pg/ml)	16,66 [40,18]	2,75 [34,30]	0,037
IL-13 (pg/ml)	5,17 [7,62]	1,44 [3,70]	0,145
IL-17 (pg/ml)	1,82 [31,18]	1,82 [27,00]	0,088
G-CSF (pg/ml)	63,79 [53,48]	48,75 [36,48]	0,025
GM-CSF (pg/ml)	6,11 [51,07]	3,12 [24,40]	0,528
IFN- γ (pg/ml)	29,85 [185,17]	5,49 [40,78]	0,136
MCP-1 (pg/ml)	133,89 [288,26]	77,99 [95,93]	0,001
MIP-1 β (pg/ml)	188,37 [231,02]	153,97 [187,55]	0,096
TNF- α (pg/ml)	19,90 [29,65]	8,11 [20,62]	0,106

Los momentos se expresan en Mediana [IQR]

5.5.2. Relación entre reacción inflamatoria y morbimortalidad intra-UCI

Al analizar los 40 pacientes incluidos en el estudio, hemos documentado que los pacientes que fallecieron en UCI tenían más edad (66,00 [14,00] vs 57,00 [21,00], p= 0,022) y con tendencia a mayor APACHE II (25,00 [16,00] vs 15,50 [11,00], p=0,057), sin encontrar diferencias en SOFA, LIS ni PaO₂/FiO₂ en el primer día (Tabla 30).

Sin embargo, al cuarto día el grupo de no sobrevivientes tenía mayor SOFA (6,00 [4,00] vs. 7,00 [5,00]; p: 0,045), y mayor LIS (2,00 [1,06] vs. 2,37 [0,63]; p: 0,045). A su vez, el grupo de no sobrevivientes, mantuvo presiones meseta en la vía aérea > 30 cmH₂O por más días (0,50 [2,00] vs. 5,00 [21,00]; p: 0,022), con necesidad de FiO₂ por encima del 50% por más días (2,00 [5,00] vs. 7,00 [18,00]; p: 0,003), así como mayor número de días con necesidad de vasoactivos (8,00 [7,00] vs. 13,00

[16,00]; p: 0,026) y mayor necesidad de corticoides (7 pacientes (31,81%) vs. 16 pacientes (88,88%); p: <0,01) (Tabla 30).

Sin diferencias en la duración de la ventilación mecánica ni en la estancia en UCI. La estancia hospitalaria fue mayor para el grupo de pacientes supervivientes (51,50 días [37,75] vs. 28,00 días [44,00]; p: 0,034) (Tabla 30).

Tabla 30. Comparación de datos clínicos entre supervivientes y no supervivientes

	Supervivientes (n= 22)	No supervivientes (n=18)	P
Edad (años)	57,00 [21,00]	66,00 [14,00]	0,022
Sexo (v)	15 (68,18%)	10 (55,55%)	0,425
APACHE II	15,50 [10,00]	24,00 [9,00]	0,057
SDRA pulmonar	18 (81,81%)	16 (88,88%)	0,193
Etiología infecciosa	13 (59,09%)	14 (77,77%)	0,220
Inmunosuprimidos	1 (4,54%)	4 (22,22%)	0,097
PaO ₂ /FI _O ₂ (mmHg) basal	196,10 [100,35]	163,35 [70,88]	0,135
SOFA (día 1)	7,00 [4,00]	9,00 [5,00]	0,16
LIS (día 1)	2,50 [0,69]	2,75 [0,50]	0,154
PaO ₂ /FI _O ₂ (mmHg) (día 4)	215,00 [96,35]	181,20 [97,93]	0,114
SOFA (día 4)	6,00 [4,00]	7,00 [5,00]	0,045
LIS (día 4)	2,00 [1,06]	2,37 [0,63]	0,045
VM total (días)	13,50 [14,00]	23,00 [35,00]	0,275
Miorrelajación (días)	3,50 [6,00]	0,00 [14,00]	0,749
P meseta >30 cm H₂O (días)	0,50 [2,00]	5,00 [21,00]	0,022
Fi_O₂ >50% (días)	2,00 [5,00]	7,00 [18,00]	0,003
ON (días)	0,00 [4,00]	3,00 [10,00]	0,070
Decúbito prono (días)	00,00[0,00]	0,30 [0,00]	0,053
Corticoides (S/N)	7 (31,81%)	16 (88,88%)	<0,001
Vasoactivos (días)	8,00 [7,00]	13,00 [16,00]	0,026
Antibióticos (días)	11,00 [7,00]	17,00 [20,00]	0,446
NAVM (S/N)	7 (31,81%)	5 (27,77%)	0,788
Necesidad de traqueotomía	8 (36,36%)	8 (44,44%)	0,616
Estancia en UCI (días)	20,50 [17,00]	23,00 [33,00]	0,786
Estancias hospitalaria (días)	51,50 [37,75]	28,00 [44,00]	0,034

Las variables categóricas se expresan en n y %

Las variables continuas se expresan en Mediana [IQR]

Al valorar los niveles de interleucinas plasmáticas basales (Tabla 31), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla 31. Comparación de niveles de Interleucinas plasmáticas basales entre supervivientes y no supervivientes

	Supervivientes (n= 22)	No supervivientes (n= 18)	P
IL-1 β (pg/ml)	1,95 [0,22]	1,76 [0,29]	0,446
IL-2 (pg/ml)	0,69 [0,19]	0,78 [2,61]	0,058
IL-4 (pg/ml)	2,09 [3,51]	2,97 [3,83]	0,486
IL-5 (pg/ml)	2,26 [13,61]	2,26 [2,18]	0,825
IL-6 (pg/ml)	116,15 [243,61]	109,01 [438,28]	0,392
IL-7 (pg/ml)	14,52 [15,94]	11,05 [17,69]	1,000
IL-8 (pg/ml)	31,43 [46,19]	55,50 [142,48]	0,087
IL-10 (pg/ml)	4,87 [25,74]	9,83 [49,35]	0,785
IL-12 (pg/ml)	25,08 [38,12]	12,45 [38,78]	0,224
IL-13 (pg/ml)	3,23 [7,77]	2,41 [7,80]	0,739
IL-17 (pg/ml)	5,06 [27,49]	1,82 [36,55]	0,686
G-CSF (pg/ml)	59,89 [45,49]	71,20 [93,80]	0,289
GM-CSF (pg/ml)	3,12 [106,04]	11,99 [45,98]	0,657
IFN- γ (pg/ml)	64,95 [194,01]	29,85 [215,63]	0,458
MCP-1 (pg/ml)	99,56 [199,21]	112,37 [532,39]	0,514
MIP-1 β (pg/ml)	148,44 [233,19]	174,41 [380,03]	0,277
TNF- α (pg/ml)	18,63 [29,36]	23,96 [38,42]	0,642

Las variables continuas se expresan en Mediana [IQR]

Además, el análisis de regresión logística binaria no demostró influencia de los niveles de las interleucinas plasmáticas basales sobre la mortalidad en UCI.

5.6. Relación entre la respuesta inflamatoria sistémica con escalas de gravedad.

5.6.1. Interleucinas plasmáticas basales y APACHE II

Al analizar los 40 pacientes se encontró únicamente, a través del método de Spearman, una correlación positiva de los niveles plasmáticos basales de IL-13 ($r_s=0,292$, $p=0,034$) (Figura 10) y MCP-1 ($r_s=0,330$, $p=0,037$) (Figura 11) con la escala APACHE II.

Figura 10. Correlación de los niveles de IL-13 plasmáticos basales con APACHE II

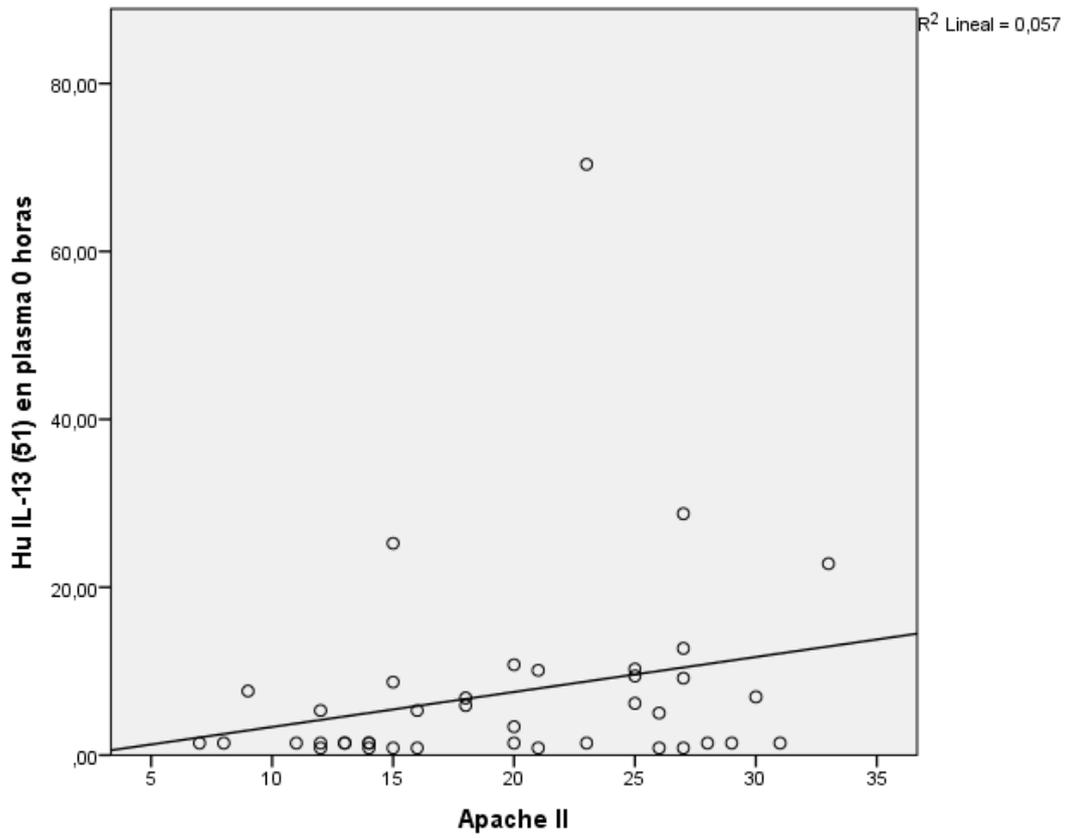
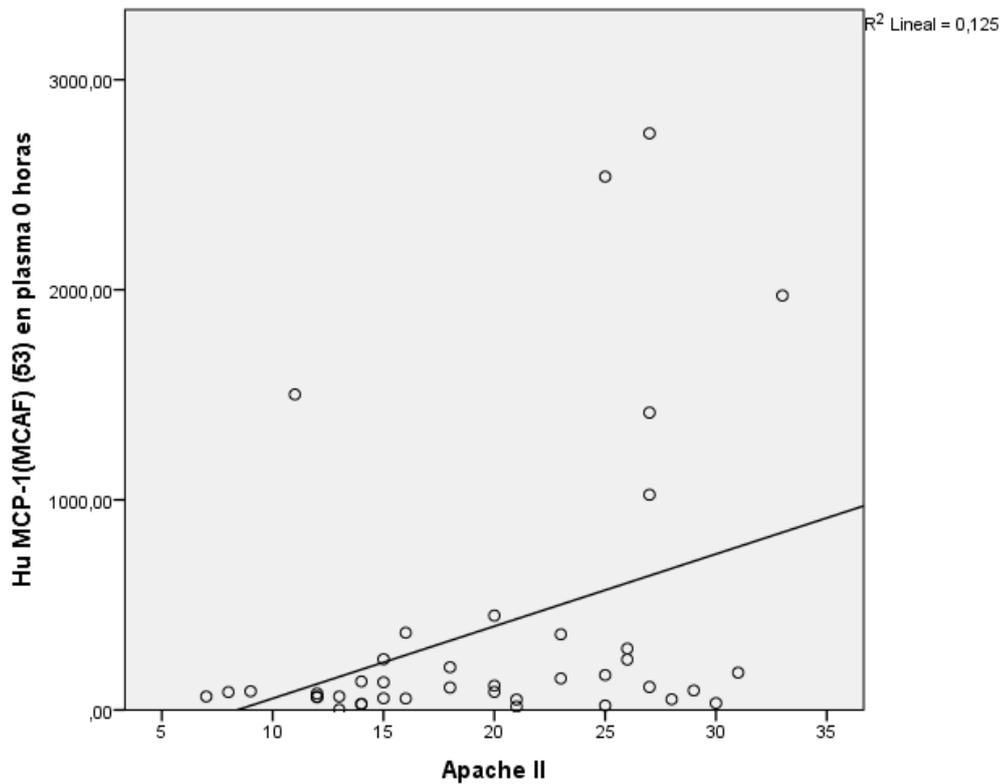


Figura 11. Correlación de los niveles de MCP-1 plasmáticos con APACHE II



Se realizó un análisis de regresión lineal univariante a todas las interleucinas plasmáticas basales estudiadas en relación con APACHE II por el que se confirmó que el aumento de los niveles plasmáticos de IL-13, y MCP-1 estaban en relación con una mayor puntuación de APACHE II con una $p < 0,05$ (tabla 32).

Tabla 32. Análisis de regresión lineal univariante para APACHE II

	Coeficiente de regresión	Error típico	P	Intervalo de confianza del 95%	
				Menor	Mayor
IL-13 plasma	4,222	2,085	0,050	14,254	20,516
MCP-1 plasma	3,891	1,629	0,022	0,584	7,189

Sin embargo, el análisis de regresión lineal multivariante ajustado por aquellas variables que en el análisis univariante mostraron una significación estadística (con un p valor $< 0,05$) (Inmunosupresión, necesidad de TDE y SOFA en 1er día), no demostró que el incremento de los niveles plasmáticos de IL-13 y MCP-1 se relacionen de forma independiente con una mayor puntuación de APACHE II (Tabla 33).

Tabla 33. Análisis de regresión lineal multivariante para APACHE II

	Coeficiente de regresión	Error típico	P	Intervalo de confianza del 95%	
				Menor	Mayor
Inmunosupresión	7,497	2,977	0,017	1,454	13,540
Necesidad de TDE	6,544	3,424	0,064	-0,408	13,496
SOFA 1er día	0,386	0,309	0,221	-0,242	1,013
IL-13 plasma	2,577	2,028	0,212	-1,539	6,693
Inmunosupresión	7,778	2,903	0,011	1,885	13,670
Necesidad de TDE	5,669	3,667	0,101	-1,167	12,504
SOFA 1er día	0,371	0,394	0,230	-0,246	0,988
MCP-1 plasma	2,409	1,581	0,137	-0,801	5,620

5.6.2. Interleucinas plasmáticas y SOFA score

Al analizar los niveles de interleucinas plasmáticas en los 40 pacientes se encontró, a través del Método de Spearman, una correlación positiva de los niveles plasmáticos basales de la IL-6 ($r_s = 0,312$, $p = 0,050$) (Figura 12) e IL-8 ($r_s = 0,508$, $p = 0,001$) (Figura 13) con el SOFA score en el primer día.

Los niveles plasmáticos basales de IL-10 y MCP-1 mostraron una tendencia a la correlación positiva ($r_s = 0,299$, $p = 0,061$; y $r_s = 0,302$, $p = 0,058$ respectivamente).

Figura 12. Correlación de los niveles plasmáticos de IL-6 con el SOFA

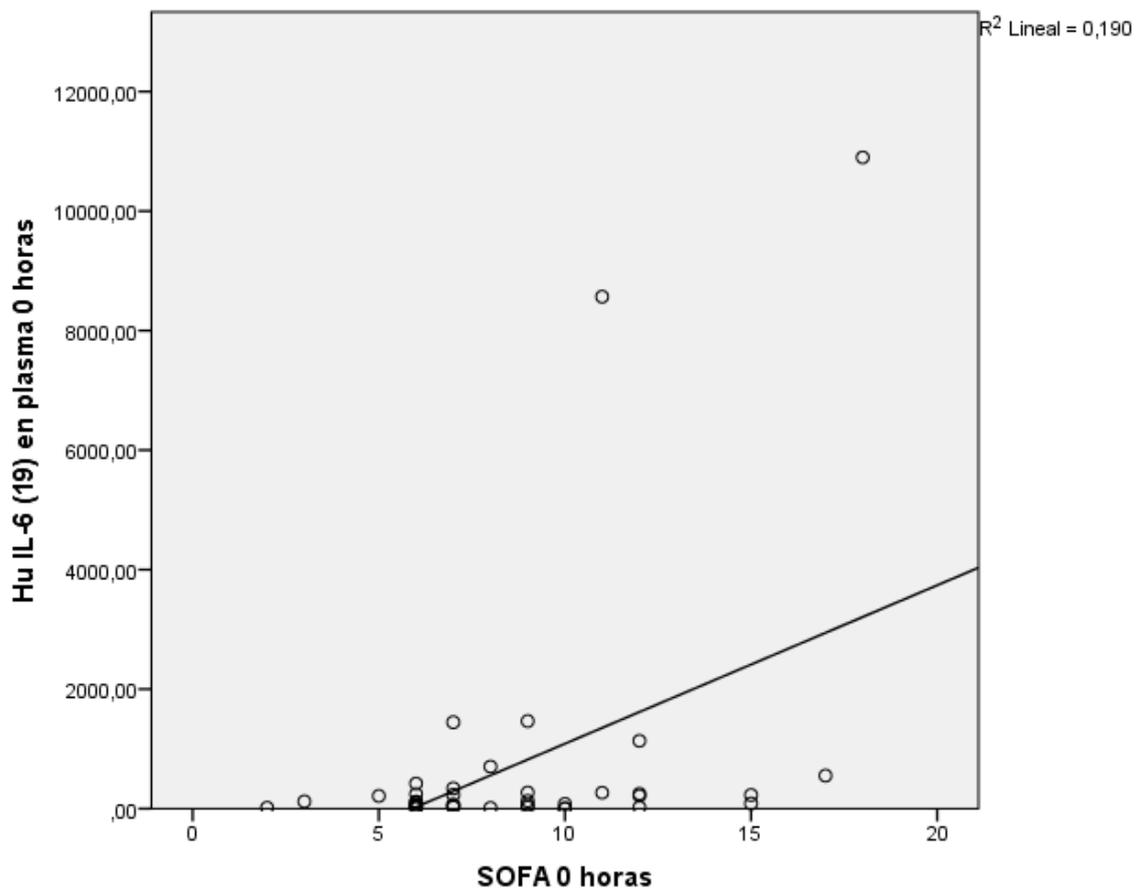
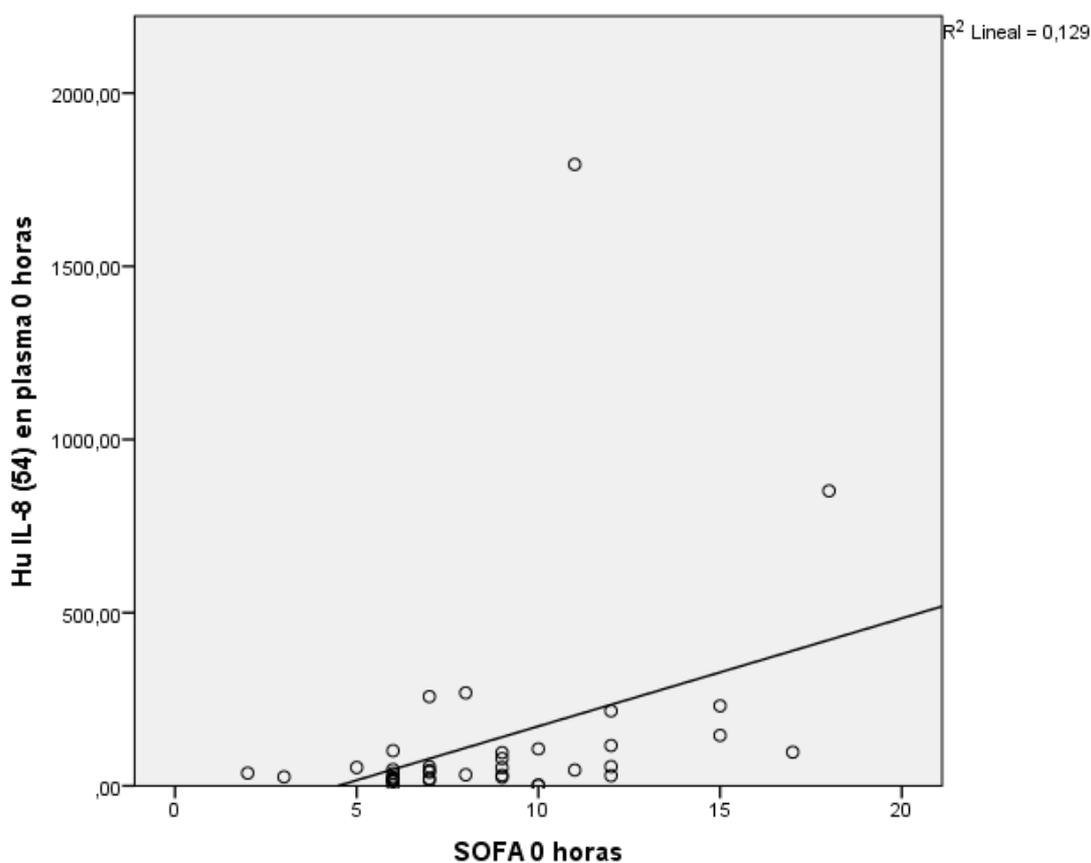


Figura 13. Correlación de los niveles plasmáticos de IL-8 con el SOFA



El análisis de regresión lineal univariante realizado a todas las interleucinas plasmáticas en relación con el SOFA primer día, demostró que el aumento de los niveles plasmáticos de IL-6, IL-8, IL-10 y MCP-1 estaban en relación con una mayor puntuación de SOFA el primer día a un nivel de $p < 0,05$ (tabla 34).

Tabla 34. Análisis de regresión lineal univariante para SOFA (día 1)

	Coeficiente de regresión	Error típico	P	Intervalo de confianza del 95%	
				Menor	Mayor
IL-6 plasma	1,493	0,628	0,023	0,222	2,765
IL-8 plasma	2,489	0,817	0,004	0,835	4,143
IL-10 plasma	1,572	0,757	0,045	0,039	3,105
MCP-1 plasma	1,895	0,821	0,026	0,234	3,557

El análisis de regresión lineal multivariante ajustado por aquellas variables que en el análisis univariante mostraron una significación estadística (con un p valor <0,05) (APACHE II, Necesidad de TDE y sepsis), demostró que el incremento de los niveles plasmáticos de IL-8, se relacionan de forma independiente con una mayor puntuación de SOFA el primer día con una significación estadística $p < 0,05$ (tabla 35). A su vez, encontramos una tendencia a la significación (con un p valor <0,1) en cuanto a los niveles de IL-6 y MCP-1 en relación con mayor puntuación de SOFA en el primer día (Tabla 35). Los niveles de IL-10 no se relacionan de forma independiente con peor SOFA score.

Tabla 35. Análisis de regresión lineal multivariante para SOFA (día 1)

	Coeficiente de regresión	Error típico	P	Intervalo de confianza del 95%	
				Menor	Mayor
APACHE II	0,060	0,072	0,409	-0,086	0,205
Necesidad de TDE	3,516	1,630	0,038	-0,208	6,824
Sepsis	2,998	1,015	0,006	0,937	5,059
IL-6 plasma	1,090	0,556	0,058	-0,039	2,219
APACHE II	0,043	0,071	0,550	-0,101	0,187
Necesidad de TDE	3,638	1,587	0,028	0,417	6,859
Sepsis	2,776	1,002	0,009	0,743	4,810
IL-8 plasma	1,788	0,754	0,023	0,257	3,319
APACHE II	0,050	0,075	0,511	-0,102	0,202
Necesidad de TDE	3,739	1,657	0,030	0,375	7,102
Sepsis	3,040	1,037	0,006	0,935	5,144
IL-10 plasma	1,028	0,689	0,145	-0,371	2,427
APACHE II	0,034	0,076	0,658	-0,120	0,188
Necesidad de TDE	3,717	1,639	0,030	0,390	7,044
Sepsis	3,118	1,024	0,004	1,039	5,196
MCP-1	1,338	0,768	0,090	-0,221	2,897

5.6.3. Interleucinas plasmáticas e intercambio gaseoso

Al analizar los niveles de interleucinas plasmáticas basales en los 40 pacientes estudiados se encontró, a través del Método de Spearman, una correlación inversa de los niveles plasmáticos basales de la IL-4 ($r_s = -0,345$, $p = 0,029$) (Figura 14), G-CSF ($r_s = -0,405$, $p = 0,019$) (Figura 15) y TNF- α ($r_s = -0,355$, $p = 0,025$) con la PaO_2/FiO_2 basal el día 1 (Figura 16).

Figura 14. Correlación de los niveles plasmáticos de IL-4 con la PaO_2/FiO_2

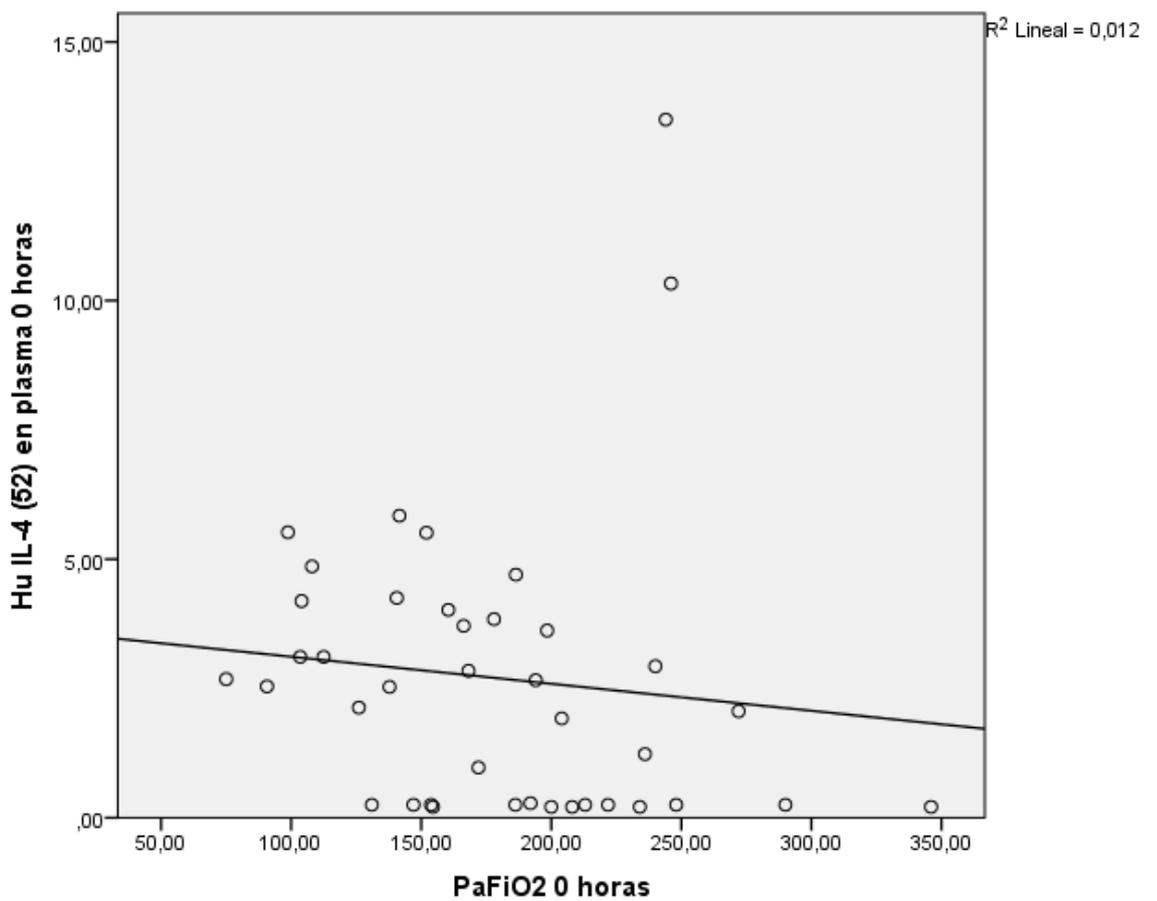


Figura 15. Correlación de los niveles plasmáticos de G-CSF con la PaO₂/FiO₂

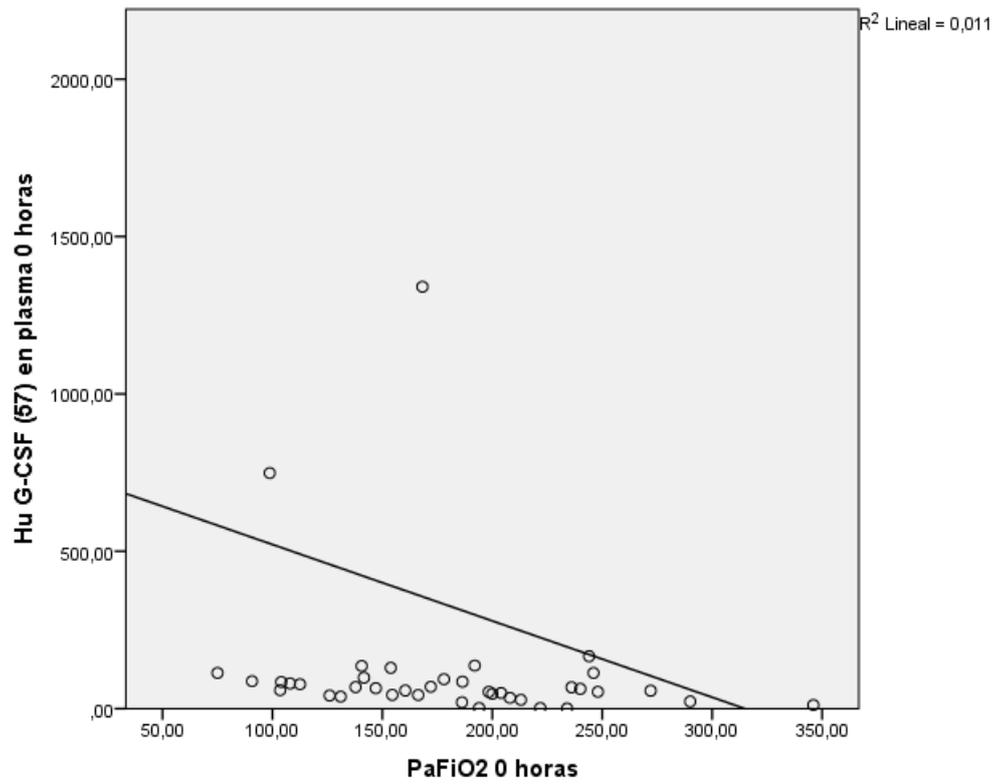
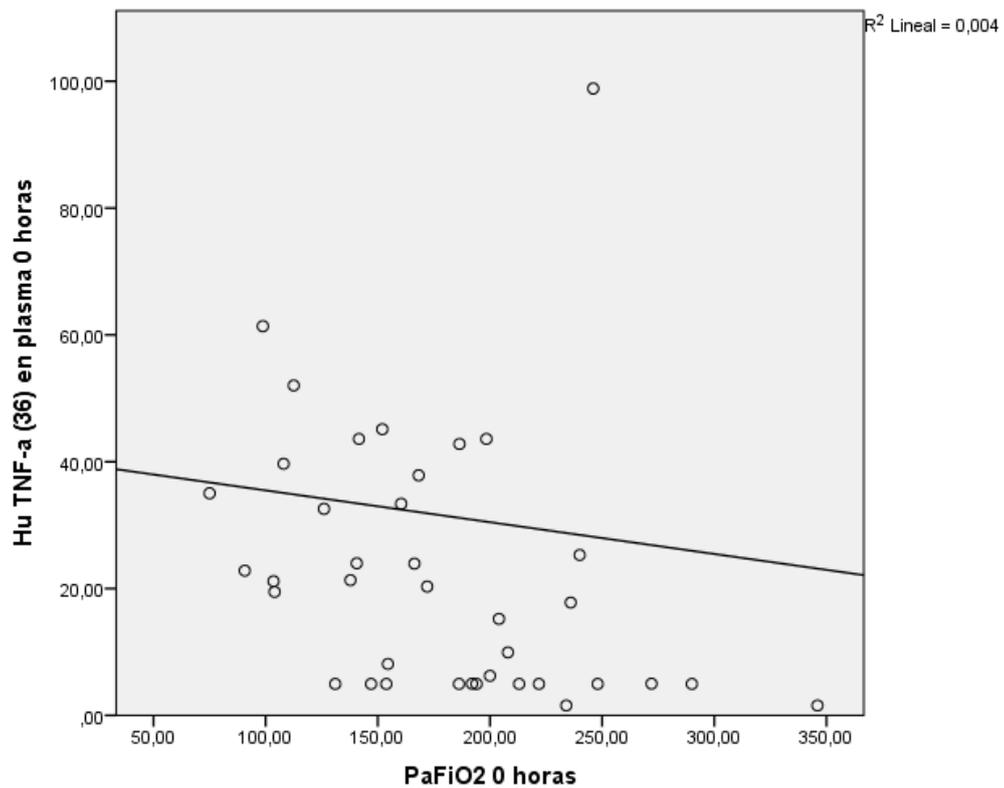


Figura 16. Correlación de los niveles plasmáticos de TNF- α con la PaO₂/FiO₂



El análisis de regresión lineal univariante realizado a todas las interleucinas plasmáticas basales en relación con la PaO₂/FiO₂ basal, demostró una relación inversa estadísticamente significativa entre IL-4, G-CSF y TNF-α con la relación PaO₂/FiO₂ (tabla 36).

Tabla 36. Análisis de regresión lineal univariante para PaO₂/FiO₂

	Coeficiente de regresión	Error típico	P	Intervalo de confianza del 95%	
				Menor	Mayor
IL-4 plasma	-34,522	15,192	0,029	-65,22	-3,76
G-CSF plasma	-31,680	13,061	0,020	-58,12	-5,24
TNF-α plasma	-46,344	17,139	0,010	-81,03	-11,64

Por ello, se realizó un análisis de regresión lineal multivariante ajustado por aquellas variables que en el análisis univariante mostraron una significación estadística, con un p valor <0,05 (Balance hídrico acumulado, LIS en el primer día), que confirmó que el incremento de los niveles plasmáticos de IL-4, G-CSF y TNF-α se relacionan de forma independiente con una peor oxigenación, con una significación estadística p<0,05 (tabla 37).

Tabla 37. Análisis de regresión lineal multivariante para PaO₂/FiO₂

	Coeficiente de regresión	Error típico	P	Intervalo de confianza del 95%	
				Menor	Mayor
Balance hídrico acumulado	0,002	48,695	0,225	-0,001	0,005
LIS 1er día	-40,866	17,115	0,022	-75,576	-6,156
IL-4 plasma	-35,895	14,318	0,017	-64,919	-6,872
Balance hídrico acumulado	0,003	0,002	0,072	0,000	0,006
LIS 1er día	-27,891	17,142	0,112	-62,656	6,874
G-CSF plasma	-28,976	12,246	0,023	-53,812	-4,141
Balance hídrico acumulado	0,002	0,002	0,153	-0,001	0,005
LIS 1er día	-42,464	16,318	0,013	-75,557	-9,370
TNF-α plasma	-50,498	15,600	0,003	-82,137	-18,859

6. Discusión

La presente tesis doctoral tiene su fundamento en el hecho de que actualmente carecemos de suficiente conocimiento sobre ciertos factores que pueden contribuir a la lesión inducida por el respirador, y que no han sido estudiados en la clínica. Sabemos en el momento actual que diferentes factores relacionados con la asistencia respiratoria (barotrauma, volutrauma, atelectrauma, biotrauma) pueden provocar VILI, pero no se ha evaluado en humanos el posible impacto que los modos ventilatorios limitados por presión con onda de flujo decreciente utilizados de rutina en la clínica diaria y que proporcionan flujos pico inspiratorios muy elevados pueden tener como factor desencadenante de lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica, o sobre el posible deterioro evolutivo de la patología ya existente a través del desarrollo de lesiones y reacción inflamatoria desencadenadas por la distensión y cizallamiento del epitelio alveolar.

Con éste objetivo principal hemos recogido prospectivamente una cohorte de 40 pacientes con criterios clínicos de SDRA que ingresan de forma consecutiva durante 1 año y 8 meses en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, siendo el primer trabajo clínico a la cabecera del paciente que evalúa la influencia que puede tener el empleo de modos ventilatorios limitados por presión y elevados flujos pico inspiratorios en la reacción inflamatoria local y sistémica, valorada a partir de la medición de los niveles de interleucinas plasmáticas y en Mini-BAL.

Adicionalmente hemos comparado secuencialmente en el mismo paciente y en el seno de una estrategia ventilatoria protectora la evolución temporal de la respuesta inflamatoria sistémica en los dos modos ventilatorios que se emplean rutinariamente en la práctica clínica en este grupo de pacientes (ventilación controlada por volumen vs. ventilación controlada por presión). Por último, hemos evaluado la influencia que puede tener tanto la respuesta inflamatoria basal como el modo ventilatorio empleado sobre la morbilidad, dando una visión más clara y orientativa a la hora de definir el modo ventilatorio más apropiado para el paciente que padece esta grave patología.

Las características clínicas de nuestra cohorte motivo de estudio fueron similares a las publicadas en otras series. La edad promedio fue de 60 años, afectando principalmente al sexo masculino (62,5%), datos similares a los publicados por Villar y colaboradores(79). El SDRA de origen pulmonar fue el más frecuente (82,5%) y la etiología infecciosa ha sido la principal causa desencadenante del distrés (75%), como ocurre en la mayoría de series publicadas(10;80). Aunque en una

proporción mucho menor (10%), el trauma grave se situó como segunda causa etiológica, porcentaje igualmente similar al encontrado en otros estudios(10;79).

El nivel de gravedad de nuestros pacientes, valorada a partir de las escalas de estratificación de gravedad de uso habitual en la práctica clínica, mostraron a la inclusión en el estudio un APACHE II promedio de 19,6, con LIS score de 2,55 y $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ medio de 140 mmHg, datos que fueron discretamente menos graves a los publicados por Villar(79) en su cohorte de 255 pacientes, en la que encuentran un APACHE II medio de 21,6, LIS de 2,99 y $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de inclusión de 114 mmHg.

Al valorar los resultados globales de nuestros pacientes hemos encontrado una media de duración de ventilación mecánica de 21 días, con una estancia promedio en UCI de 24 días y hospitalaria de 45 días. La mortalidad encontrada en UCI en nuestra serie fue del 45%, y la hospitalaria del 47,5%. Datos similares a los publicados por Villar y col.(79), quienes encuentran una mortalidad del 42,7% y 47,8% respectivamente. Tomamos como referencia este último trabajo, ya que ha sido el primer estudio publicado que analiza la incidencia y resultados clínicos desde la aplicación de estrategias ventilatorias protectoras. Al igual que en la mayoría de series publicadas(10;79;81), la principal causa de muerte en nuestra cohorte fue el fracaso multiorgánico con el 61,5%, mientras que la hipoxemia refractaria generó el 27,5% del total de las muertes en UCI.

En la población estudiada, basándonos en la nueva definición de SDRA de Berlín de 2011(7), en la que tras evaluar 4.188 pacientes se estratificó el SDRA en leve, moderado y grave en función del grado de hipoxemia, y cuya relevancia clínica radica en la relación de dicha estratificación sobre la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica, hemos encontrado una incidencia mayor de SDRA moderado (72,5% frente al 50% obtenido por Ranieri(7)), seguida del SDRA grave, aunque en menor proporción (20% vs. 38% en la cohorte previa(7)). Estas diferencias pueden ser explicadas porque, en primer lugar porque nuestro tamaño muestral es relativamente pequeño, y lo más importante, aunque esta nueva estratificación define mejor la ventana temporal de la enfermedad, aún no está definitivamente establecido cual es el momento evolutivo más idóneo, tras un tiempo de estabilización, para proceder a la estratificación del paciente en relación con el grado de hipoxemia, cuya puntuación, además, sigue estrechamente ligada nivel de PEEP aplicado.

Al realizar la comparación de modos ventilatorios, VCV vs. PCV, hemos empleado en éste último caso, una modalidad ventilatoria dual (presión control con

volumen garantizado, PCVG), que al igual que los modos ventilatorios PCV, es limitada por presión y ciclada por tiempo, pero que a diferencia de estos, administra un volumen tidal a partir de la medición de la distensibilidad del sistema, programando una presión que permita entregar el V_t prefijado para cada ciclo respiratorio(82). Esto nos ha garantizado, que las poblaciones fuesen comparables, manteniendo los parámetros respiratorios constantes en cada momento del estudio y cuya única diferencia fuese el flujo pico inspiratorio empleado. Por el contrario, si hubiésemos empleado PCV, teniendo en cuenta la variabilidad de la distensibilidad pulmonar y las resistencias en la vía aérea generadas por el propio SDRA, en cada paciente el V_t y por consiguiente el VM hubiese estado sometido a variaciones incontroladas.

La metodología utilizada, en la que cada paciente recibe secuencialmente primero ventilación con VCV y después en PCVG, permite comparar ambos modos ventilatorios siendo cada enfermo su propio control. Manteniendo la ventilación protectora en todo momento, la utilización de ambos modos ventilatorios seleccionando los mismos parámetros en el respirador posibilita el estudio del flujo pico inspiratorio como única variable que se modifica con el cambio de VCV a PCVG al cambiar la onda de flujo, lo cual nos permite estudiar su impacto sobre la reacción inflamatoria y su contribución al biotrauma, obviando otros factores externos que pudieran influir en la respuesta inflamatoria del paciente, tales como los derivados de la propia patología de base que afecta a este (diseño crossover).

Flujo pico inspiratorio y biotrauma

Nuestros resultados demuestran que manteniendo una estrategia ventilatoria protectora (V_t 6 ml/kg de peso ideal, PEEP óptima ajustada y manteniendo presiones meseta en la vía aérea inferiores a 30 cmH₂O), los flujo pico inspiratorios elevados con onda de flujo decreciente aportados por los modos limitados por presión con volumen garantizado no influyen en la respuesta inflamatoria local ni sistémica, al menos durante las primeras horas de la enfermedad. Estos resultados fueron obtenidos dosificando los niveles de citocinas en sangre y Mini-BAL tras ser ventilados secuencial y alternativamente cada paciente en VCV y PCVG por un período mínimo de 6 horas en cada modo ventilatorio durante el primer día del diagnóstico de la enfermedad.

En relación con el VILI, la respiración, el flujo aéreo y la circulación pulmonar ejercen complejas fuerzas mecánicas sobre el pulmón: *stress* es la fuerza que se

ejerce sobre unidad de área y viene definido por la presión transpulmonar; *strain* o deformación es el cambio en la longitud en relación con el tamaño original, y viene definida por la relación entre el V_t y la CRF; *shear stress* o cizallamiento es la fuerza por unidad de superficie ejercida en la dirección del flujo en la interfase fluido-superficie. En un modelo experimental(83), el flujo aéreo elevado se ha relacionado con el desarrollo de *shear stress* en las células epiteliales, concluyéndose que podría ser un mecanismo contribuyente a la lesión pulmonar inducida por el ventilador.

El concepto clásico del VILI sostiene que existen dos causas físicas principales que desencadenan la lesión pulmonar durante la ventilación: la sobredistensión de unidades alveolares (barotrauma, volutrauma) y los cambios cíclicos en zonas pulmonares no aireadas (atelectrauma). Sin embargo, éste modelo no explica todos los resultados encontrados en la investigación. La estabilidad del parénquima pulmonar resultado de la interacción de parámetros como el volumen tidal, PEEP, frecuencia respiratoria o flujo inspiratorio podría añadir información adicional que supere el concepto clásico de VILI. El surfactante, la interdependencia alveolar, la ventilación colateral, la matriz extracelular y las propiedades mecánicas de la pared torácica trabajan conjuntamente para evitar el colapso alveolar. El fracaso de alguno de los mencionados mecanismos conduce a la inestabilidad pulmonar, consecuencia de una excesiva deformación tisular durante cada respiración. Todas las circunstancias que incrementan la inestabilidad pulmonar elevan el riesgo de VILI. La ventilación con niveles moderados/altos de PEEP y bajo V_t puede reducir el *stress* (V_t) y el *strain* (PEEP), reduciendo el riesgo de lesión pulmonar asociada(40).

Los cambios en la tensión y deformación de los tejidos pulmonares que se producen en los diferentes ciclos respiratorios son capaces de inducir fenómenos de auténtica ruptura de las paredes alveolares, así como fenómenos de mecanotransducción y liberación de mediadores inflamatorios que pasan a la circulación pulmonar y sistémica capaces de producir lesión pulmonar y sobre órganos a distancia del pulmón. En estudios experimentales se demuestra que el empleo de flujo decelerado en lugar de un patrón de flujo constante puede asociarse con reducción de los fenómenos de sobredistensión pulmonar en las zonas no dependientes, por una mejor distribución del gas en el pulmón, con un discreto efecto de reclutamiento de zonas pulmonares dañadas, pero sobre todo por evitar fenómenos de sobredistensión en las zonas apicales pulmonares(44;72).

Otros autores encuentran en el animal de experimentación que la ventilación con flujo decelerado no se sigue de efectos beneficiosos en la distribución pulmonar

del gas cuando se compara con la ventilación con flujo inspiratorio constante, mientras que se incrementa la sobredistensión pulmonar y puede potenciar la lesión pulmonar asociada al respirador(84). En un trabajo experimental en ovejas Rich y col.(76) concluyen que la reducción del flujo inspiratorio a igual presión pico inspiratoria proporciona mayor protección pulmonar. La ventilación con elevado flujo inspiratorio puede conllevar elevado *shear stress*, provocando compromiso funcional, morfológico y elevación de la expresión procolágeno mensajero RNA tipo III(85). Es decir, aunque la evidencia sobre el papel del flujo inspiratorio en el desarrollo de VILI está basada en un limitado número de estudios experimentales, a la luz de los resultados disponibles es previsible un papel cada vez más relevante de la monitorización del flujo, particularmente durante la respiración asistida(86).

Diferentes estudios sugieren que el *stress/strain* no fisiológico promueve la liberación de citocinas proinflamatorias y el reclutamiento de neutrófilos, provocando inflamación pulmonar y sistémica (biotrauma) que puede contribuir al fracaso multiorgánico. El VILI puede ser inducido también por parámetros como el flujo inspiratorio, el tiempo inspiratorio y la frecuencia respiratoria. Los elevados flujos inspiratorios producen lesión microvascular, alteración en el intercambio gaseoso y en la mecánica pulmonar. García y colaboradores encuentran que en ratas los elevados flujos inspiratorios incrementan la tensión y el *shear stress*, con alteraciones morfofuncionales pulmonares(87;88).

La determinación de marcadores biológicos en estudios experimentales y clínicos ha aportado conocimiento sobre la patogénesis del VILI. En ambos casos se ha identificado la lesión pulmonar en el contexto de una inflamación resultado de la sobredistensión y probablemente por un excesivamente bajo volumen pulmonar. Cambios temporales en los niveles plasmáticos de IL-6, IL-8, IL-1 y TNF α en estudios clínicos son en parte atribuibles a la ventilación protectora y se asocian con mejores resultados clínicos. Aunque el papel preciso que juega cada mediador en la patogénesis del VILI no es completamente conocido, la medida de dichos marcadores biológicos puede identificar aquellos pacientes en los cuales el VILI es más probable. Actualmente no existen estudios prospectivos clínicos que validen la precisión diagnóstica de cada uno de los biomarcadores en pacientes con riesgo de VILI. A nivel celular, la distensión pulmonar por encima de su capacidad conlleva la ruptura de las células de la membrana alveolar, y la muerte celular resultante induce inflamación(89).

En nuestros resultados hemos encontrado un descenso significativo en los niveles de IL-6 plasmática al pasar de PCV a VCV a las 12 horas. Al ser la única interleucina que se encuentra afectada y si tenemos en cuenta que estas variaciones no se han evidenciado en la fase más inicial (0-6 horas), ni hemos encontrado ninguna variación en la IL-6 en el Mini-BAL, cabe pensar que este descenso no está influenciado de manera directa por la disminución del flujo pico inspiratorio, sino más bien sugiere que se encuentra en todo caso en relación con la evolución clínica natural de la enfermedad de base.

En la patogénesis del SDRA, la IL-6 actúa como citocina pro-inflamatoria, induciendo activación y crecimiento leucocitario, así como la proliferación de células progenitoras mieloides y la síntesis de proteínas de fase aguda en las fases iniciales de la enfermedad(90). En la sepsis, patología en la que mejor se ha estudiado la respuesta inflamatoria, la IL-6 a diferencia de otras interleucinas presenta un pico de liberación más retardado, que se agota hacia las 8 horas, pero que se mantiene durante todo el proceso inflamatorio(91). Aunque en el SDRA la cinética de liberación de los marcadores inflamatorios ha sido menos estudiada, es posible que su respuesta pueda ser similar a la que se produce en la sepsis, y más si consideramos que un alto porcentaje de pacientes de nuestra cohorte presentaba sepsis como causa primaria del SDRA. Por ello cabe pensar que en nuestro caso la disminución aislada de los niveles plasmáticos de IL-6 tras 18 horas de ventilación mecánica con respecto a sus niveles iniciales concuerdan más con el agotamiento de ese primer pico inflamatorio que con el propio cambio de modalidad ventilatoria.

Siendo este trabajo el primer estudio en humanos que analiza la respuesta inflamatoria comparando los dos modos ventilatorios más frecuentemente utilizados en la práctica clínica para el manejo de pacientes con SDRA (VCV vs. PCVG), no podemos correlacionar nuestros resultados con los de estudios previos. Sin embargo, sí disponemos de estudios experimentales en modelos animales publicados con anterioridad(76;77) y en los que se exponen interesantes resultados, ya que aunque no evalúan la respuesta inflamatoria a partir de la medición de interleucinas plasmáticas ni obtenidas en mini-BAL, documentan que el empleo de flujos pico inspiratorios elevados durante el mismo período de tiempo utilizado por nosotros (6 horas), generan mayor edema pulmonar y mayor afectación histológica compatible con SDRA, incluso demostrando que en un tiempo todavía menor (4 horas) se pueden generar los mismos cambios histológicos(78).

Existen claras diferencias con estos modelos experimentales que pueden explicar nuestros resultados. En primer lugar, es un factor común en todos ellos el empleo de estrategias ventilatorias que en humanos son consideradas como “deletéreas”. Por ejemplo, Rich y colaboradores(76) comparan varias de éstas estrategias ventilatorias que incluyen presiones pico inspiratorias elevadas (50 cmH₂O) y frecuencias respiratorias bajas (5 r.p.m), o en los estudios publicados por Maeda (77) y Fujita(78), en los que se emplean volúmenes tidal elevados (>20 ml/kg), siendo estos factores claves para el desarrollo de lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica, ya sea por las elevadas presiones aplicadas a la vía aérea (Barotrauma) o secundarias a la sobredistensión alveolar generada (Volutrauma). Otra diferencia fundamental es que los dos primeros trabajos mencionados(76;77) fueron realizados en animales previamente sanos, no siendo así en el estudio de Fujita(78) en el que se induce previamente lesión pulmonar por sobredistensión alveolar, aunque en este último se concluye que el flujo pico inspiratorio elevado asociado al empleo de altos volúmenes tidal empeoran la oxigenación y producen mayor edema pulmonar, no pudiendo demostrarse una influencia directa exclusiva del flujo pico inspiratorio sobre la lesión pulmonar generada, sino solo asociado con el uso de estrategias ventilatorias no protectoras o deletéreas.

Tras estos hallazgos podemos afirmar que manteniendo una estrategia ventilatoria protectora (Vt 6 ml/kg de peso ideal, PEEP óptima ajustada y manteniendo presiones meseta en la vía aérea inferiores a 30 cmH₂O), y al menos en los primeros momentos de la enfermedad (1er día), el empleo de modos ventilatorios limitados por presión que proporcionan flujos pico inspiratorios elevados no provocan una reacción inflamatoria local ni sistémica asociada al modo ventilatorio empleado, por lo que encontramos que el flujo inspiratorio elevado en ventilación mecánica no es un factor de riesgo de biotrauma en estadios precoces del SDRA.

Modo ventilatorio y respuesta inflamatoria

En nuestro trabajo también hemos podido objetivar tras analizar la evolución temporal de los marcadores inflamatorios un descenso significativo al cuarto día de los niveles de G-CSF y MCP-1 plasmáticos en pacientes ventilados predominantemente en PCVG en comparación con los niveles de dichas interleucinas plasmáticas en pacientes que fueron ventilados predominantemente en VCV. Mediante regresión lineal univariante y multivariante hemos podido confirmar que la aplicación durante la fase inicial exudativa (al menos durante 4 días) de modos ventilatorios limitados por

presión (PCVG) se relacionan de forma independiente con niveles más bajos de interleucinas G-CSF y MCP-1. Estos marcadores pro-inflamatorios tienen reconocida importancia en la patogénesis del SDRA, estando directamente relacionados con la activación, proliferación y migración leucocitaria, ya sea de neutrófilos o de monocitos-macrófagos, agentes fundamentales todos ellos en la iniciación y prolongación de la respuesta inflamatoria(90;92). Además, aunque sin significación estadística, observamos una tendencia a la disminución de los niveles de IL-6, IL-8 y TNF- α en pacientes que han sido ventilados predominantemente en PCVG. Estos biomarcadores pro-inflamatorios también intervienen, entre otras de sus características en la activación de los neutrófilos en las fases iniciales de la enfermedad(90;92).

Los niveles elevados de G-CSF, principalmente a nivel local, se han relacionado con la persistencia de neutrofilia pulmonar(25). Su relación en la patogénesis de la enfermedad viene condicionada por provocar el retraso en la apoptosis celular, lo que conlleva prolongar la respuesta inflamatoria, y como se demostró en el trabajo publicado por Aggarwal y colaboradores(25), niveles más elevados de G-CSF se relacionan con peor supervivencia. Por otro lado, la MCP-1, quimiocina mejor conocida en la patogénesis de otras enfermedades respiratorias como lo son el asma alérgica, la bronquiolitis obliterante(93) e incluso neumonías virales como lo son las producidas por el Virus H1N1(94), se caracteriza por prolongar la respuesta inflamatoria local a partir de la estimulación de monocitos-macrófagos e incluso neutrófilos, actuando de manera similar a G-CSF. A su vez, la IL-6, producida principalmente por monocitos, macrófagos, IL-1 β , TNF- α , células endoteliales y células del músculo liso en respuesta al estímulo generado por endotoxinas, induce activación y crecimiento leucocitario, proliferación de células progenitoras mieloides y estimulación de la síntesis de proteínas de fase aguda(90). Por otro lado, la TNF α , derivada de los macrófagos activados, dentro de sus características principales también interviene en la activación de neutrófilos(90). Y finalmente, la IL-8, bien conocida en el SDRA, es un potente quimio-atrayente de neutrófilos, eosinófilos, basófilos y monocitos entre otras células.

En resumen, tanto G-CSF, MCP-1, IL-6, IL-8 y TNF α , son citocinas pro-inflamatorias fundamentales en la modulación de la respuesta inmunitaria celular. El papel de la inmunidad celular en la patogénesis del SDRA es fundamental, ya que una vez generada la lesión pulmonar, desencadenada la reacción inflamatoria, el reclutamiento de neutrófilos polimorfonucleares y la adhesión de los mismos al epitelio lesionado en el espacio alveolar, se produce una liberación de radicales libres (que

entre otras características alteran la barrera endotelial, aumentando su permeabilidad), proteasas, leucotrienos y otras moléculas pro-inflamatorias, generando una prolongación de la respuesta inflamatoria a nivel local(90;92).

Así mismo, se ha demostrado que los macrófagos también tienen un papel fundamental en la etiopatogenia de esa entidad, ya que secretan citocinas pro-inflamatorias, tales como TNF- α e IL-1 β , así como factores de crecimiento protrombóticos como el factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), factor de crecimiento similar a la insulina y la endotelina-1 (ET-1), y por lo tanto, los macrófagos pueden ser mediadores importantes no sólo en la iniciación de la respuesta inflamatoria, sino también en regulación de la función de los fibroblastos en las etapas más tardías de SDRA.

En consecuencia, si al ventilar a un paciente con SDRA mediante modos ventilatorios limitados por presión se obtienen significativamente menores niveles plasmáticos de G-CSF y MCP-1 y una tendencia a menores niveles de IL-6, IL-8 y TNF- α en comparación con los niveles de interleucinas obtenidos tras ventilar a los pacientes en VCV, teóricamente se podría modular indirectamente y de manera potencialmente beneficiosa la respuesta inmunitaria celular aplicando dichos modos ventilatorios limitados por presión. Hasta el momento actual, no hay ningún estudio clínico publicado en el que se documenten estos hallazgos, y sólo en trabajos experimentales comentados previamente se ha defendido una posición contraria a la que nosotros aportamos(76-78).

En su primera generación los ventiladores fueron controlados y ciclados por presión. Lamentablemente esta circunstancia no nos permitía asegurar el volumen suministrado ante variaciones de la impedancia respiratoria. La mayor limitación de los modos controlados por presión son las variaciones en el V_t que ocurren cuando se producen variaciones en la impedancia, lo cual produce hipoventilación, afectándose el V_{min} y el control de la $PaCO_2$. Esta circunstancia ha llevado al desarrollo de modos ventilatorios duales que ofrecen al clínico la opción de administrar presión controlada, con rampa de flujo decreciente y V_t garantizado (PCVG), lo que aseguraba el volumen y favorecía la estrategia ventilatoria de normalización de los gases en sangre(71).

En un estudio randomizado en pacientes con SDRA comparando VCV y PCV(75) en el contexto de ventilación protectora se encontró que la presión controlada ofrecía mayor seguridad en el mantenimiento de los parámetros ventilatorios y los niveles de pH. Sin embargo, la eficacia de la PCV no ha podido ser fehacientemente

demostrada en estudios clínicos randomizados, los cuales por otra parte son difíciles de llevar a cabo actualmente.

El potencial beneficio clínico de los modos ventilatorios controlados por presión (PCV) sobre la ventilación controlada por volumen (VCV) en pacientes con SDRA todavía está sometido a debate. Prella y colaboradores encuentran en 10 pacientes con SDRA que la PCV conlleva la generación de menores presiones pico y que puede aplicarse para evitar la sobredistensión regional por proporcionar una más homogénea distribución del gas inspirado(72).

En el momento actual la evidencia que sostiene que en pacientes con SDRA la PCV es superior es débil. Para el mismo V_t , el mismo tiempo inspiratorio y con curva de flujo descendente las diferencias en la PaO_2 entre PCV y VCV son triviales. Por contra, los estudios en modelos experimentales de SDRA sugieren que los elevados flujos inspiratorios iniciales pueden ser perjudiciales en lugar de protectores para el pulmón. En general, en manos de un clínico experimentado tanto la VCV como la PCV pueden ser teóricamente aplicadas de manera protectora para el pulmón. Más importante que el modo ventilatorio es controlar la limitación del V_t y de la presión aplicada para distender los alveolos(95).

En relación con la asincronía, un incremento en el flujo inspiratorio puede cumplir mejor con las demandas de flujo del paciente y mejorar su confort. Sin embargo, un flujo inspiratorio elevado también descende el *timing* respiratorio, resultando en un aumento de la frecuencia respiratoria espontánea, que a su vez incrementa la asincronía. En éste caso puede ser apropiado un flujo inspiratorio menor(95).

Cuando utilizamos modos ventilatorios controlados por presión el ventilador aplica el flujo necesario para llegar rápidamente al nivel de presión límite y mantenerlo durante el tiempo inspiratorio programado, con lo que se disminuyen las presiones pico inspiratorias en la vía aérea, disminuyendo la producción de fenómenos de sobredistensión de las zonas ventrales y apicales del pulmón(71), reduciendo el riesgo de barotrauma.

Comparado con el modo ventilatorio en VCV, el empleo de flujo decreciente en PCV conlleva mayor presión media en la vía aérea, menor presión pico inspiratoria, mayor reclutamiento alveolar, y mayor oxigenación por mejoría en la relación ventilación/perfusión que en VCV(96). La disminución en el V_t que se produce por los

frecuentes cambios en la impedancia respiratoria de éstos pacientes se evita con el modo dual de presión controlada-volumen garantizado.

Gatinonni y col. (43) denominaron el pulmón del SDRA que tenemos que ventilar como “*Baby Lung*”, debido a la reducción significativa del volumen de gas y al aumento de su peso causado por el edema, inflamación y acumulación de detritus en las unidades alveolares e intersticio pulmonar. Todo ello produce diferentes áreas de resistencia dentro de un mismo pulmón: el área no ventilada o dependiente, el área bien ventilada y el área comprendida entre las dos anteriores denominada mal ventilada(44). Así, en los modos ventilatorios regulados por volumen con flujo constante, se demuestra que se generan áreas de sobredistensión en aquellas áreas menos comprometidas(72) (las áreas bien ventiladas), mientras que en los modos ventilatorios controlados por presión, la distribución del gas es más homogénea en las unidades alveolares.

Básicamente PCVG es una modalidad ventilatoria dual, que mantiene las características de la ventilación controlada por presión (onda de flujo decreciente, sin pausa inspiratoria, tiempo inspiratorio efectivo más prolongado, menor presión pico inspiratoria, mayor presión media, mayor posibilidad de reclutamiento alveolar y mejor relación ventilación-perfusión con mejor intercambio gaseoso) pero que a su vez evita la hipoventilación por cambios en las condiciones mecánicas pulmonares (impedancia). La PCVG presumiblemente genera menos *shear strain* por menor rozamiento, disminuyendo la reacción inflamatoria, el biotrauma, y la posibilidad de desarrollar VILI.

Modo ventilatorio y mortalidad

Cuando comparamos los resultados globales obtenidos al dividir nuestra población de pacientes en 2 grupos en relación con el modo ventilatorio (VCV vs. PCVG) en el que habían permanecido predominantemente (>70% del tiempo de VM), no se hallaron diferencias significativas en cuanto a los parámetros respiratorios analizados ni en el intercambio gaseoso, resultados similares a los obtenidos por Esteban y col. (75), que tampoco encontraron diferencias en relación con los parámetros respiratorios ni el intercambio respiratorio entre ambos modos ventilatorios en 89 pacientes analizados.

Al comparar los dos grupos, estos autores(75) encuentran una mayor mortalidad en el grupo de pacientes ventilados en VCV. Sin embargo, en el análisis multivariante no se constata que el modo ventilatorio sea un factor independiente asociado con la mortalidad. En nuestro caso, hemos encontrado una tendencia no significativa hacia una mayor mortalidad hospitalaria en pacientes ventilados en PCVG. Igualmente, mediante regresión logística binaria uni y multivariante hemos podido establecer sin duda que el modo ventilatorio no es una variable independiente de mortalidad. En realidad, los médicos responsables de los pacientes seleccionaban el modo ventilatorio en PCVG en aquellos enfermos más graves, con peor mecánica respiratoria y en los que resultaba más difícil mantener en niveles de seguridad las presiones en la vía aérea.

Analizando este grupo de pacientes ventilados en PCVG, globalmente presentaban mayor gravedad, mayor inestabilidad hemodinámica precisando más días de tratamiento vasopresor, FiO_2 más elevadas durante mayor tiempo, con más dificultad para ser ventilados, obteniendo presiones meseta en la vía aérea más elevadas, y con tendencia a precisar mayor número de días de tratamiento antibiótico. A su vez se trataba de pacientes que precisaban en mayor medida terapias de rescate para el manejo de hipoxemia refractaria (óxido nítrico inhalado, miorelajación en perfusión continua). Todos estos factores podrían explicar una tendencia no significativa a una mayor mortalidad hospitalaria, en comparación con el grupo de enfermos que fueron ventilados predominantemente en VCV.

Por lo tanto, y a la luz de estos hallazgos, podemos considerar la implementación de modos ventilatorios limitados por presión como una herramienta segura en el manejo ventilatorio en pacientes que desarrolla SDRA. A pesar de que se trataba de pacientes más graves y con mayor afectación de la mecánica respiratoria y del intercambio gaseoso, en nuestra cohorte el modo ventilatorio limitado por presión no es un factor independientemente asociado a mayor mortalidad. Más bien al contrario, este resultado, junto con lo anteriormente mencionado sobre la menor reacción inflamatoria en los pacientes ventilados en PCVG, y el hecho de que el flujo inspiratorio pico elevado no incremente la respuesta inflamatoria al menos en estadios iniciales de la enfermedad, nos llevan a concluir que los modos ventilatorios limitados por presión no solo no son un factor provocador de mayor lesión pulmonar relacionado con mayor mortalidad, sino que también pueden funcionar como un elemento protector en relación con una menor descarga de mediadores inflamatorios en el SDRA.

Interleucinas y morbimortalidad

Al analizar la evolución de la respuesta inflamatoria ocurrida durante los primeros días de evolución de la enfermedad en nuestro grupo de pacientes hemos encontrado simultáneamente un descenso simultáneo estadísticamente significativo de citocinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias al comparar los niveles plasmáticos basales de estas citocinas con los obtenidos al cuarto día de evolución de la enfermedad. Por un lado objetivamos un descenso de interleucinas plasmáticas de predominio pro-inflamatorio, como son la IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, G-SCF y MCP-1, y por otro lado también objetivamos un descenso significativo de niveles de IL-4, siendo esta una interleucina antiinflamatoria por excelencia. En la sepsis, la patología en la que probablemente mejor se ha estudiado la respuesta inflamatoria, se demuestra como en las fases precoces de la enfermedad existe una interacción simultánea de marcadores pro y anti-inflamatorios. En este sentido, Tamayo y colaboradores(97) documentan desde las fases iniciales del shock séptico existe una liberación simultánea de citocinas pro-inflamatorias (IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 β , IFN- γ y GM-CSF) y anti-inflamatorias (IL-10). Por otra parte, Andaluz Ojeda y col.(98) demuestran además en una cohorte de pacientes sépticos un incremento de interleucinas pro-inflamatorias, como son la IL-6, IL-8 y MCP-1, junto con la elevación de IL-10 (interleucina anti-inflamatoria), en las primeras 24 horas de evolución de la enfermedad, lo cual se relacionaría con un peor pronóstico y una mayor mortalidad intraUCI. Finalmente en un reciente trabajo publicado en Agosto de 2015 en la revista *Chest* por Calfee y col.(99) analizaron la respuesta inflamatoria en dos cohortes de pacientes con SDRA, una de ellas conformada por 100 pacientes de un único centro hospitalario y otra de validación compuesta por 853 enfermos de varios hospitales norteamericanos, demostrando como en ambos casos los niveles plasmáticos de IL-6 e IL-8 determinados en los primeros 4 días desde el diagnóstico de la enfermedad fueron las únicas citocinas de las estudiadas que se comportaron como un factor independiente asociado a la mortalidad, con una OR de 1,24 y 1,41 respectivamente, determinadas mediante regresión logística binaria multivariante. Se trata sin duda del trabajo más grande llevado a cabo hasta el momento analizando la relación entre SDRA y respuesta inflamatoria, por lo que sin duda estos datos son relevantes.

Aunque en el SDRA la respuesta inflamatoria no ha sido completamente esclarecida hasta el momento, existen evidencias que apoyan que el balance entre mediadores pro y anti-inflamatorios puede ser determinante en la evolución de esta patología(90). En nuestra cohorte, la alta prevalencia de sepsis (en torno al 75% de

pacientes) no permite establecer una relación directa y aislada entre el comportamiento de los mediadores pro y antiinflamatorios y el SDRA. Muy probablemente, y a falta de estudios más amplios definitivos, el descenso global de los niveles plasmáticos de IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, G-SCF y MCP-1 documentado al cuarto día está relacionado con la evolución natural de la enfermedad.

Aunque en nuestro estudio no hemos encontrado diferencias significativas al comparar los niveles de interleucinas sistémicas y locales en el primer día del diagnóstico de la enfermedad en relación con la mortalidad, el hecho de que, como veremos a continuación, si encontramos una correlación positiva entre ciertas citocinas con diversos scores pronósticos de gravedad junto con nuestro pequeño tamaño muestral, nos induce a pensar que ésta sea insuficiente para poder encontrar relación con un *endpoint* tan fuerte como es la mortalidad. Además del ya citado estudio de Calfee(99), algunos autores han documentado que niveles persistentemente elevados de IL-6 se relacionan con un incremento de la mortalidad en el SDRA(30;35), así como también niveles elevados de IL-8 se han relacionado con mayor riesgo de fracaso multiorgánico(27) o incluso también con mayor mortalidad(35).

Meduri(35), en una cohorte más pequeña de enfermos (27 pacientes, 13 supervivientes) documenta que el aumento de niveles plasmáticos de TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8 se asocian con mayor mortalidad. Por el contrario, Makabe y col.(34) también en una corta serie de enfermos publican que niveles más elevados de IL-18, IL-12 y TNF- α en el momento del diagnóstico tienen una fuerte asociación con la mortalidad tardía (>60 días), sin evidenciar influencia sobre la mortalidad a los 30 días.

Por su parte, Cartin-Ceba y col.(27), al igual que en nuestro caso aunque en una población más amplia de pacientes (n=100), no encontraron ningún biomarcador de los seis que analizaron (factor de Von Willebrand, complejo trombina-antitrombina III, inhibidor del plasminógeno tisular, IL-8, sRACE, y la proteína 16-kD de las células claras) como predictor de mortalidad.

En el SDRA, no se ha podido establecer de manera inequívoca que marcadores inflamatorios deben ser considerados como predictores de mortalidad, a diferencia de lo que ocurre en la sepsis grave, patología en la que sí se han descrito como ya se mencionó anteriormente, puntos de corte para los niveles plasmáticos de diferentes interleucinas, como son la IL-6, IL-8, MCP-1 e IL-10, o la combinación de ellas, a partir de los cuales se puede predecir una mala evolución clínica(98). Todos estos trabajos tienen como principal limitación el tamaño muestral, por lo que hasta el

momento actual no ha sido posible esclarecer el real valor predictivo de la respuesta inflamatoria en esta enfermedad.

En otro gran trabajo publicado recientemente por Trepstra y col.(36) realizan una extensa revisión sistemática en la que incluyen 54 estudios con un total de 3.753 pacientes, documentando que solamente el incremento de niveles plasmáticos de IL-4, IL-1 β e IL-2 entre otros biomarcadores están fuertemente asociados con mayor mortalidad. Sin embargo, al igual que ocurre en el trabajo de Calfee(99), no queda establecido el momento exacto de la evolución de la enfermedad en la que estos biomarcadores deben ser tenidos en cuenta, así como tampoco el punto de corte a partir del cual se deben considerar predictivos de un mayor riesgo de muerte.

Resultados clínicos, interleucinas y escalas de gravedad

Cuando analizamos las escalas de gravedad encontramos una tendencia a mayor mortalidad en aquellos pacientes con una mayor puntuación de APACHE II en las primeras 24 horas desde el diagnóstico. Sin embargo, las escalas SOFA, LIS o el grado de hipoxemia (valorado a partir de la ratio PaO₂/FiO₂) en este momento no se asociaron con mayor mortalidad. Estos resultados son similares a los obtenidos por Roca y colaboradores(81), quienes documentaron un aumento de la mortalidad cuando el APACHE II está por encima de 22. Sin embargo, en relación con el grado de hipoxemia los resultados son discordantes, ya que aunque estos autores documentaron un aumento de mortalidad cuando la relación PaO₂/FiO₂ era menor de 96 mmHg al igual que en nuestro caso, la puntuación de LIS score en el momento del diagnóstico no se relacionó con mayor mortalidad. Villar y col.(79) también encuentran una relación inversa entre PaO₂/FiO₂ y mortalidad (mayor mortalidad con PaO₂/FiO₂ <100 mmHg). Si bien en nuestra serie no hemos constatado un incremento significativo de la mortalidad en relación a la ratio PaO₂/FiO₂ en el momento del diagnóstico, el hecho de que nuestros pacientes presentasen valores promedio de PaO₂/FiO₂ superiores a 100 mmHg, y probablemente el momento evolutivo y la precocidad o no de la gasometría arterial pueden haber influido en este hecho. Además, tal y como demuestra Villar en un reciente trabajo(100) un SDRA etiquetado como grave a su ingreso puede ser estratificado como moderado tras unas horas de estabilización.

Sin embargo, al valorar los scores de gravedad SOFA y LIS en nuestra cohorte al cuarto día, sí que encontramos puntuaciones más elevadas en el grupo de

pacientes no supervivientes. Una vez más tampoco encontramos diferencias significativas en cuanto el grado de hipoxemia valorado a partir de la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ resultados que difieren parcialmente a los encontrados en la literatura. Estenssoro y col. (10), en su cohorte de 217 pacientes con SDRA documentan que tanto SOFA como ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ al tercer día son predictores independientes de mortalidad. Con respecto a la puntuación LIS, Doyle y col.(101) así como Zilberberg y Epstein(102), concluyen que LIS score a las 24, 48 y 72 horas no es un factor predictor independiente de mortalidad.

A la luz de estos hallazgos, hasta el momento actual únicamente el APACHE II puede ser considerado predictor precoz de mortalidad en el momento del diagnóstico. El valor pronóstico de las escalas SOFA y LIS parece estar más relacionado con su variación en los primeros días de la enfermedad que con su valor absoluto al ingreso (o dicho de otra forma con el delta). En relación con el grado de hipoxemia, coincidimos con Villar (100) en la necesidad de estandarizar el momento evolutivo o el período de estabilización previo necesario hasta la realización de la gasometría para determinar una ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ que ciertamente permita la estratificación más exacta del nivel de gravedad del SDRA, y por tanto podamos determinar con exactitud su valor predictivo en relación con la mortalidad.

Cuando analizamos la respuesta inflamatoria sistémica basal en relación con las escalas de gravedad encontramos una correlación positiva entre los niveles de IL-13 y MCP-1 plasmáticos con el APACHE II. Sin embargo, mediante regresión lineal multivariante no pudimos objetivar que los niveles de IL-13 y MCP-1 fueran variables independientes asociadas a mayor gravedad valorada a partir de la puntuación de APACHE II. Probablemente el tamaño muestral pequeño y el estricto ajuste estadístico llevado a cabo en el análisis multivariante pueden haber influido en este resultado.

Existe escasa documentación que haya analizado ésta relación. Hasta la fecha actual, el único trabajo que demuestra una asociación entre niveles de biomarcadores y puntuación de la escala APACHE II es el publicado por Bouros y col. (32), quienes muestran una correlación positiva entre el APACHE II y los niveles de IL-8 en Mini-BAL. Nosotros no hemos encontrado ninguna relación entre mayores niveles basales de interleucinas medidos en Mini-BAL y mayor puntuación de APACHE II.

Posteriormente, al analizar la relación existente entre la respuesta inflamatoria basal y la puntuación SOFA score, hemos demostrado una correlación positiva con los niveles plasmáticos de IL-6 e IL-8 así como una tendencia no significativa en relación

con los niveles de IL-10 y MCP-1. Llama la atención como en el trabajo comentado previamente de Andaluz y col.(98) identificaron cómo la presencia de concentraciones elevadas de exactamente estas mismas citocinas (IL-6, IL-8, IL-10 y MCP-1) en los primeros momentos de la sepsis grave estaban asociadas a mayor gravedad y a mayor mortalidad. Si bien se trata de una cohorte de pacientes sépticos y no propiamente con SDRA, el alto porcentaje de pacientes con SDRA de origen séptico de nuestra cohorte puede hacer superponibles ambos resultados.

Es importante comentar que estos hallazgos fueron confirmados mediante regresión lineal uni y multivariante, y concuerdan plenamente con el trabajo mencionado previamente de Calfee y col.(99) que como ya comentamos, demuestra en dos grandes cohortes de pacientes con SDRA de origen mixto (pulmonar y extrapulmonar) como IL-6 e IL-8 se comportan como factores independientes asociados a la mortalidad. Lamentablemente en este trabajo los autores no analizan el papel de ninguna de las otras citocinas que hemos mencionado anteriormente y que en nuestra cohorte también se comportan como predictoras de mayor gravedad clínica, tales como son la IL-10 y la MCP-1. Nuestros resultados también concuerdan, al menos parcialmente con los obtenidos por Cartin-Ceba y col.(27), quienes ya documentaron cómo niveles basales elevados de IL-8 plasmáticos predecían mayor riesgo de desarrollar fracaso multiorgánico en pacientes con SDRA.

Aunque hasta la fecha actual la IL-6 y la IL-8 no habían sido consideradas como biomarcadores predictores de mortalidad en el SDRA, a la luz de nuestros hallazgos y, sobre todo de los últimos grandes y recientes nuevos estudios(99) parece que estas moléculas pueden jugar un papel muy importante en la estratificación pronóstica del SDRA independientemente de su causa. Sin duda son necesarios nuevos trabajos que aclaren el potencial papel no solo de éstas, sino también de otras citocinas (IL-10 y MCP-1, etc). Su monitorización sobre todo en los primeros momentos de la enfermedad nos podría ayudar a discriminar aquellos enfermos afectados de SDRA con mayor riesgo de desarrollar fracaso multiorgánico y una peor evolución, aportando una información de utilidad para el clínico a la cabecera del paciente, que puede individualizar y optimizar la toma de decisiones y el tratamiento para obtener mejores resultados.

Niveles de citocinas y alteración en el intercambio gaseoso

Un hallazgo interesante de nuestro estudio consiste en la relación existente entre los niveles plasmáticos de IL-4, G-CSF y TNF α y el grado de hipoxemia (definida por la relación pO₂/FiO₂) el primer día de evolución de la enfermedad. En nuestra serie hemos encontrado que niveles más elevados de dichas interleucinas se relacionan con peor grado de oxigenación. Estos datos se han podido confirmar tanto por una correlación negativa como en el análisis de regresión lineal univariante y multivariante, demostrando que son variables independientes de peor oxigenación. Son muy pocos los estudios publicados en relación con este tema y cuyo principal limitante, como en nuestro caso, es la pequeña muestra poblacional.

Las interleucinas que se han propuesto en otros trabajos como marcadores de peor oxigenación han sido IL-6, IL-8 e IL-18. Por un lado, Bouros y col.(32) demostraron en una limitada cohorte de pacientes una correlación inversa entre los niveles en Mini-BAL de IL-6 y receptores de IL-6 y la relación PaO₂/FiO₂. En la misma línea Agrawal y col.(30) publican que en pacientes con SDRA sin criterios de sepsis y/o neumonía y con APACHE II < 25, el incremento de niveles plasmáticos de IL-6 basales se relacionan con una mayor afectación en el intercambio gaseoso. Por otra parte, Hirani y col.(33) concluyen que mayores niveles de IL-8 plasmáticos en pacientes politraumatizados presentan mayor riesgo de desarrollar SDRA, observando una correlación negativa de los niveles de IL-8 con la ratio PaO₂/FiO₂. Finalmente, Makabe y col.(34), encontraron una correlación inversa entre los niveles de IL-18 y la ratio PaO₂/FiO₂ en pacientes con SDRA, no pudiendo establecer dicha correlación con los niveles de IL-12 o de TNF α , interleucinas también analizadas en este trabajo, al igual que en nuestro estudio.

Sin embargo en nuestros resultados no hemos encontrado diferencias significativas en los niveles de IL-6 o IL-8 en relación con el grado de hipoxemia. En el caso de la IL-8 puede ser debido a que en nuestra cohorte estudiada el porcentaje de politraumatismos es menor al de la población estudiada por Hirani. A diferencia de Agrawal y col., tampoco hemos encontrado relación estadísticamente significativa entre los niveles de IL-6 y el grado de afectación en el intercambio gaseoso, lo cual puede estar en relación con el hecho de que en la población objeto de nuestro estudio hay una elevada prevalencia de pacientes sépticos y neumonías, en las cuales se ha demostrado una relación directa con la elevación de interleucinas proinflamatorias, como la IL-6, lo cual podía influir en éstos resultados.

En conclusión, aunque en todos estos trabajos mencionados se ha demostrado algún grado de correlación entre determinadas interleucinas con la PaO_2/FiO_2 , en ninguno de ellos se concluyó que fueran variables independientemente asociadas con una mayor afectación pulmonar evidenciada con peor grado de oxigenación, dato importante que si hemos podido establecer en nuestro estudio, en el cual demostramos una relación inversa entre la PaO_2/FiO_2 y los niveles plasmáticos de IL-4, G-CSF y TNF- α , citocinas que diferentes autores han involucrado en la patogénesis del SDRA. A su vez, hemos demostrado que los niveles de dichas citocinas son variables independientes asociadas a peor oxigenación.

A la luz de estos resultados podríamos considerar la medición de los niveles séricos basales de IL-4, G-CSF y TNF α como marcadores del grado de afectación en el intercambio gaseoso en pacientes con SDRA.

En resumen, los datos presentados en esta tesis demuestran en primer lugar que el flujo pico inspiratorio elevado no es un factor de riesgo para el desarrollo de VILI; en segundo término que el empleo de modalidades ventilatorias limitadas por presión y flujo decreciente deben ser considerada como una herramienta ventilatoria útil y más segura que los modos convencionales en el manejo de la hipoxemia refractaria en pacientes con SDRA; y por último es importante resaltar el valor de la monitorización de la reacción inflamatoria como herramienta diagnóstica y evolutiva útil en el seguimiento de estos pacientes, posibilitando detectar aquellos enfermos con peor intercambio gaseoso y mayor riesgo de fracaso multiorgánico.

Limitaciones del estudio

Nuestro trabajo presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, se trata de una cohorte de pacientes relativamente pequeña, lo que podría limitar algunas de las conclusiones de tipo epidemiológico que hemos expuesto, si bien puede ser suficiente para la parte del trabajo más fisiopatológica relacionada con el flujo pico inspiratorio y el modo ventilatorio, que por otra parte son nuestro objetivo principal. En cualquier caso, y aunque se trata de una cohorte de pacientes altamente seleccionada, son necesarios nuevos estudios con un mayor tamaño muestral para confirmar nuestros resultados.

En segundo lugar, no ha sido posible completar la recogida de muestras del mini-BAL en todos los casos incluidos en el estudio, tal y como estaba inicialmente protocolizadas, lo que ha motivado que la respuesta inflamatoria local no haya podido

ser evaluada en toda su amplitud, ni los resultados a este nivel puedan ser generalizables. Una vez más, serían necesarios nuevos estudios reclutando un mayor número de pacientes en los que se pueda analizar la respuesta inflamatoria local mediante recogida de BAL/mini-BAL.

Finalmente, en relación con la ausencia de modificaciones significativas en los niveles de interleucinas con los cambios en el modo ventilatorio, podría argumentarse que el tiempo de estabilización previo a la extracción de las muestras de sangre y Mini-BAL (6 horas) es demasiado corto para la cinética de respuesta de cada interleucina, pudiendo precisar tiempos más prolongados para que se puedan producir cambios importantes en los niveles de las citocinas. Para establecer el tiempo de estabilización en nuestro protocolo nos basamos básicamente en dos publicaciones. En una de ellas se demostraron cambios precoces en los niveles de interleucinas pro-inflamatorias, como es el caso de IL-1 β , IL-6 y TNF- α , durante la primera hora tras emplear maniobras de reclutamiento alveolar(103). En la segunda publicación, realizada por Stüber y colaboradores(104), y a partir de la cual hemos basado la realización de nuestro protocolo, se demuestra como el cambio de VM protectora (Vt 5ml/kg peso ideal y PEEP 15 cmH₂O) a VM convencional (Vt 12 ml/kg de peso ideal, PEEP 5 cmH₂O) en 12 pacientes, produce cambios importantes en los niveles de IL-1 β , IL-1ra, IL-6, IL-10 y TNF plasmáticos ya dentro de la primera hora tras el cambio de parámetros ventilatorios, y manteniéndose durante las 6 horas subsiguientes en tras el cambio en el modo ventilatorio. Estos cambios se observaron no solo en el plasma sino también en las muestras recogidas mediante mini-BAL a las 6 horas de realizar el cambio de los parámetros ventilatorios.

La presente Tesis Doctoral puede suponer el inicio de una nueva línea de investigación traslacional en la optimización del manejo ventilatorio de los pacientes con SDRA. Para ello es necesario el diseño y desarrollo de nuevos trabajos más amplios que sin duda contribuirán a esclarecer y establecer la relevancia clínica de nuestros hallazgos, así como su utilidad clínica a la cabecera del paciente

7. Conclusiones

1. En pacientes con SDRA y estrategias protectoras de ventilación mecánica, los altos flujos pico inspiratorios no provocan, al menos en estadíos precoces de la enfermedad, una mayor reacción inflamatoria local ni sistémica, por lo que en éstas condiciones el flujo pico inspiratorio elevado no es un factor de riesgo de lesión inducida por el respirador o biotrauma.
2. En pacientes con SDRA, y en comparación con los modos ventilatorios regulados por volumen, el empleo de modos ventilatorios limitados por presión generan una menor reacción inflamatoria, hecho que se evidencia mediante la presencia de una relación inversa estadísticamente significativa entre el flujo pico inspiratorio aplicado y los niveles plasmáticos de G-CSF y MCP-1, así como una tendencia a menores niveles de IL-6, IL-8 y TNF- α .
3. A la luz estos hallazgos podemos afirmar que en pacientes con SDRA el empleo de modos ventilatorios limitados por presión con volumen garantizado y onda de flujo decreciente podría resultar más beneficioso, o menos lesivo, en comparación con los modos ventilatorios convencionales limitados por volumen.
4. Ninguna de las dos modalidades ventilatorias analizadas suponen una variable independientemente asociada a la mortalidad intra-UCI ni hospitalaria en el paciente con SDRA.
5. En nuestros pacientes la evolución natural de la enfermedad conduce a un descenso significativo en los primeros cuatro días de los niveles plasmáticos tanto de interleucinas de pro-inflamatorias como antiinflamatorias, lo que sugiere que el balance entre mediadores pro y anti-inflamatorios en estadíos precoces puede ser determinante en la evolución de esta patología.
6. En el grupo de pacientes con SDRA estudiado, los niveles de interleucinas sistémicas y locales no son predictores precoces independientes de mortalidad intra-UCI. El momento evolutivo de la enfermedad y el valor umbral de estas citocinas en relación a su potencial poder pronóstico aún ha de ser establecido.
7. Solo la escala APACHE II se comporta como un predictor precoz de mortalidad en los primeros momentos de la enfermedad. Al cuarto día desde el diagnóstico, las escalas SOFA y LIS proporcionan también una herramienta pronóstica asociada a la mortalidad. Por el contrario, en nuestra cohorte el

grado de hipoxemia no constituye un factor independiente asociado a la mortalidad.

8. Mediante análisis de correlación y regresión lineal univariante encontramos una relación estadísticamente significativa entre niveles plasmáticos de MCP-1 e IL-13 con la escala de gravedad APACHE II, que finalmente no pudo ser confirmada mediante regresión lineal multivariante.
9. En nuestros pacientes existe una relación entre niveles elevados de IL-8 y mayor puntuación en la escala SOFA, establecida mediante regresión lineal multivariante en el primer día de evolución de la enfermedad. Igualmente se demuestra una relación con tendencia a la significación estadística entre niveles elevados de IL-6 y MCP-1 con el SOFA. Por tanto, la presencia de niveles plasmáticos basales elevados de éstas interleucinas nos podrían permitir discriminar aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar fracaso multiorgánico.
10. Finalmente, hemos demostrado mediante análisis de correlación y regresión lineal multivariante la presencia de una relación inversa entre la ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y los niveles plasmáticos basales de IL-4, G-CSF y TNF- α en los primeros momentos de la enfermedad. La determinación de los niveles plasmáticos de estas citocinas podría constituir una ayuda para cuantificar el grado de afectación del intercambio gaseoso en pacientes con SDRA,

8. Bibliografía

- (1) Fernandez-Mondejar E, Gordo VF. [Acute respiratory distress syndrome]. *Med Intensiva* 2006 May;30(4):149-50.
- (2) Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *The Lancet*, Saturday 12 August 1967. *Crit Care Resusc* 2005 Mar;7(1):60-1.
- (3) Petty TL, Ashbaugh DG. The adult respiratory distress syndrome. Clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. *Chest* 1971 Sep;60(3):233-9.
- (4) Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988 Sep;138(3):720-3.
- (5) 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 Mar;149(3 Pt 1):818-24.
- (6) Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2. Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies and issues related to recovery and remodeling. *Intensive Care Med* 1998 Apr;24(4):378-98.
- (7) Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012 Jun 20;307(23):2526-33.
- (8) Manteiga RE, Martinez GO, Frutos VF. [Epidemiology of acute pulmonary injury and acute respiratory distress syndrome]. *Med Intensiva* 2006 May;30(4):151-61.
- (9) Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J. Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Feb 15;165(4):443-8.
- (10) Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, Canales H, Saenz G, Moseinco M, et al. Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2002 Nov;30(11):2450-6.
- (11) Sayah DM, Looney MR, Toy P. Transfusion reactions: newer concepts on the pathophysiology, incidence, treatment, and prevention of transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Clin* 2012 Jul;28(3):363-72, v.
- (12) Gajic O, Rana R, Mendez JL, Rickman OB, Lymp JF, Hubmayr RD, et al. Acute lung injury after blood transfusion in mechanically ventilated patients. *Transfusion* 2004 Oct;44(10):1468-74.
- (13) Gajic O, Dara SI, Mendez JL, Adesanya AO, Festic E, Caples SM, et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2004 Sep;32(9):1817-24.
- (14) Gajic O, Frutos-Vivar F, Esteban A, Hubmayr RD, Anzueto A. Ventilator settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2005 Jul;31(7):922-6.

- (15) Rodriguez A, Socias L, Guerrero JE, Figueira JC, Gonzalez N, Maravi-Poma E, et al. [Pandemic influenza A in the ICU: experience in Spain and Latin America. GETGAG/SEMICYUC/(Spanish Working Group on Severe Pandemic Influenza A/SEMICYUC)]. *Med Intensiva* 2010 Mar;34(2):87-94.
- (16) Rodriguez A, Alvarez-Rocha L, Sirvent JM, Zaragoza R, Nieto M, Arenzana A, et al. [Recommendations of the Infectious Diseases Work Group (GTEI) of the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC) and the Infections in Critically Ill Patients Study Group (GEIPC) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) for the diagnosis and treatment of influenza A/H1N1 in seriously ill adults admitted to the Intensive Care Unit]. *Med Intensiva* 2012 Mar;36(2):103-37.
- (17) Lewandowski K, Metz J, Deutschmann C, Preiss H, Kuhlen R, Artigas A, et al. Incidence, severity, and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 Apr;151(4):1121-5.
- (18) Villar J, Slutsky AS. The incidence of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1989 Sep;140(3):814-6.
- (19) Offner PJ, Moore EE. Lung injury severity scoring in the era of lung protective mechanical ventilation: the PaO₂/FIO₂ ratio. *J Trauma* 2003 Aug;55(2):285-9.
- (20) Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor?. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Jun;157(6 Pt 1):1721-5.
- (21) Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alia I, Brochard L, Stewart TE, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002 Jan 16;287(3):345-55.
- (22) Ventrice EA, Marti-Sistac O, Gonzalvo R, Villagra A, Lopez-Aguilar J, Blanch L. [Molecular and biophysical mechanisms and modulation of ventilator-induced lung injury]. *Med Intensiva* 2007 Mar;31(2):73-82.
- (23) Albelda SM, Smith CW, Ward PA. Adhesion molecules and inflammatory injury. *FASEB J* 1994 May;8(8):504-12.
- (24) Maruscak A, Lewis JF. Exogenous surfactant therapy for ARDS. *Expert Opin Investig Drugs* 2006 Jan;15(1):47-58.
- (25) Aggarwal A, Baker CS, Evans TW, Haslam PL. G-CSF and IL-8 but not GM-CSF correlate with severity of pulmonary neutrophilia in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 2000 May;15(5):895-901.
- (26) Matute-Bello G, Liles WC, Radella F, Steinberg KP, Ruzinski JT, Hudson LD, et al. Modulation of neutrophil apoptosis by granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor during the course of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2000 Jan;28(1):1-7.
- (27) Cartin-Ceba R, Hubmayr RD, Qin R, Peters S, Determann RM, Schultz MJ, et al. Predictive value of plasma biomarkers for mortality and organ failure

development in patients with acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care* 2015 Feb;30(1):219-7.

- (28) Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, de PM, 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 Apr 23;289(16):2104-12.
- (29) Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De TR, Dayer JM, Brienza A, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999 Jul 7;282(1):54-61.
- (30) Agrawal A, Zhuo H, Brady S, Levitt J, Steingrub J, Siegel MD, et al. Pathogenetic and predictive value of biomarkers in patients with ALI and lower severity of illness: results from two clinical trials. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012 Oct 15;303(8):L634-L639.
- (31) Seeley E, McAuley DF, Eisner M, Miletin M, Matthay MA, Kallet RH. Predictors of mortality in acute lung injury during the era of lung protective ventilation. *Thorax* 2008 Nov;63(11):994-8.
- (32) Bouros D, Alexandrakis MG, Antoniou KM, Agouridakis P, Pneumatikos I, Anevlavis S, et al. The clinical significance of serum and bronchoalveolar lavage inflammatory cytokines in patients at risk for Acute Respiratory Distress Syndrome. *BMC Pulm Med* 2004 Aug 17;4:6.
- (33) Hirani N, Antonicelli F, Strieter RM, Wiesener MS, Ratcliffe PJ, Haslett C, et al. The regulation of interleukin-8 by hypoxia in human macrophages--a potential role in the pathogenesis of the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Mol Med* 2001 Oct;7(10):685-97.
- (34) Makabe H, Kojika M, Takahashi G, Matsumoto N, Shibata S, Suzuki Y, et al. Interleukin-18 levels reflect the long-term prognosis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *J Anesth* 2012 Oct;26(5):658-63.
- (35) Meduri GU, Headley S, Kohler G, Stentz F, Tolley E, Umberger R, et al. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. *Chest* 1995 Apr;107(4):1062-73.
- (36) Terpstra ML, Aman J, van Nieuw Amerongen GP, Groeneveld AB. Plasma biomarkers for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis*. *Crit Care Med* 2014 Mar;42(3):691-700.
- (37) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000 May 4;342(18):1301-8.
- (38) Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004 Jul 22;351(4):327-36.

- (39) Lionetti V, Recchia FA, Ranieri VM. Overview of ventilator-induced lung injury mechanisms. *Curr Opin Crit Care* 2005 Feb;11(1):82-6.
- (40) Albaiceta GM, Blanch L. Beyond volutrauma in ARDS: the critical role of lung tissue deformation. *Crit Care* 2011;15(2):304.
- (41) Carney DE, Bredenberg CE, Schiller HJ, Picone AL, McCann UG, Gatto LA, et al. The Mechanism of Lung Volume Change during Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 Nov 1;160(5):1697-702.
- (42) Perlman CE, Bhattacharya J. Alveolar expansion imaged by optical sectioning microscopy. *J Appl Physiol* (1985) 2007 Sep;103(3):1037-44.
- (43) Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med* 2005 Jun;31(6):776-84.
- (44) Gordo VF, Delgado AC, Calvo HE. [Mechanical ventilation induced lung injury]. *Med Intensiva* 2007 Jan;31(1):18-26.
- (45) Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, Caironi P, Valenza F, Polli F, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 Aug 15;178(4):346-55.
- (46) Marini JJ, Gattinoni L. Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: a consensus of two. *Crit Care Med* 2004 Jan;32(1):250-5.
- (47) Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 2013 Nov 28;369(22):2126-36.
- (48) Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974 Nov;110(5):556-65.
- (49) Dreyfuss D, Saumon G. [Experimental changes in the alveolo-capillary barrier induced by artificial ventilation]. *Schweiz Med Wochenschr* 1997 Jun 14;127(24):1023-9.
- (50) Dreyfuss D, Saumon G. [Deleterious effects of mechanical ventilation on the lower lung]. *Rev Mal Respir* 1995;12(6):551-7.
- (51) MACKLIN CC. Histological Indications of the Sites of Air Leakage from the Lung Alveoli into the Vascular Sheaths during Local Overinflation of the Living Cat's Lung. *Can Med Assoc J* 1938 Apr;38(4):401-2.
- (52) de LA, Timsit JF, Tafflet M, Azoulay E, Jamali S, Vincent F, et al. Pneumothorax in the intensive care unit: incidence, risk factors, and outcome. *Anesthesiology* 2006 Jan;104(1):5-13.
- (53) Halter JM, Steinberg JM, Gatto LA, DiRocco JD, Pavone LA, Schiller HJ, et al. Effect of positive end-expiratory pressure and tidal volume on lung injury induced by alveolar instability. *Crit Care* 2007;11(1):R20.
- (54) Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and

- positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988 May;137(5):1159-64.
- (55) Carlton DP, Cummings JJ, Scheerer RG, Poulain FR, Bland RD. Lung overexpansion increases pulmonary microvascular protein permeability in young lambs. *J Appl Physiol* (1985) 1990 Aug;69(2):577-83.
- (56) Colmenero-Ruiz M, Fernandez-Mondejar E, Fernandez-Sacristan MA, Rivera-Fernandez R, Vazquez-Mata G. PEEP and low tidal volume ventilation reduce lung water in porcine pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Mar;155(3):964-70.
- (57) Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. *Proc Assoc Am Physicians* 1998 Nov;110(6):482-8.
- (58) Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997 Mar 1;99(5):944-52.
- (59) Ricard JD, Dreyfuss D, Saumon G. Production of inflammatory cytokines in ventilator-induced lung injury: a reappraisal. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Apr;163(5):1176-80.
- (60) dos Santos CC, Slutsky AS. The contribution of biophysical lung injury to the development of biotrauma. *Annu Rev Physiol* 2006;68:585-618.
- (61) Zhang H, Downey GP, Suter PM, Slutsky AS, Ranieri VM. Conventional mechanical ventilation is associated with bronchoalveolar lavage-induced activation of polymorphonuclear leukocytes: a possible mechanism to explain the systemic consequences of ventilator-induced lung injury in patients with ARDS. *Anesthesiology* 2002 Dec;97(6):1426-33.
- (62) Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1990;16(6):372-7.
- (63) Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998 Feb 5;338(6):347-54.
- (64) Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mondejar E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Dec;158(6):1831-8.
- (65) Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White P, Jr., Wiener CM, et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999 Aug;27(8):1492-8.
- (66) Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder RV, Lapinsky SE, et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at

- high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med* 1998 Feb 5;338(6):355-61.
- (67) Petrucci N, Iacovelli W. Ventilation with lower tidal volumes versus traditional tidal volumes in adults for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD003844.
- (68) Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008 Feb 13;299(6):637-45.
- (69) Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010 Mar 3;303(9):865-73.
- (70) Chiumello D, Cressoni M, Carlesso E, Caspani ML, Marino A, Gallazzi E, et al. Bedside selection of positive end-expiratory pressure in mild, moderate, and severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2014 Feb;42(2):252-64.
- (71) Garner AJ, Abbona H, Gordo-Vidal F, Hermosa-Gelbard C. Pressure versus volume controlled modes in invasive mechanical ventilation. *Med Intensiva* 2013 May;37(4):292-8.
- (72) Prella M, Feihl F, Domenighetti G. Effects of short-term pressure-controlled ventilation on gas exchange, airway pressures, and gas distribution in patients with acute lung injury/ARDS: comparison with volume-controlled ventilation. *Chest* 2002 Oct;122(4):1382-8.
- (73) Rappaport SH, Shpiner R, Yoshihara G, Wright J, Chang P, Abraham E. Randomized, prospective trial of pressure-limited versus volume-controlled ventilation in severe respiratory failure. *Crit Care Med* 1994 Jan;22(1):22-32.
- (74) Davis K, Jr., Branson RD, Campbell RS, Porembka DT. Comparison of volume control and pressure control ventilation: is flow waveform the difference? *J Trauma* 1996 Nov;41(5):808-14.
- (75) Esteban A, Alia I, Gordo F, de PR, Suarez J, Gonzalez G, et al. Prospective randomized trial comparing pressure-controlled ventilation and volume-controlled ventilation in ARDS. For the Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Chest* 2000 Jun;117(6):1690-6.
- (76) Rich PB, Reickert CA, Sawada S, Awad SS, Lynch WR, Johnson KJ, et al. Effect of rate and inspiratory flow on ventilator-induced lung injury. *J Trauma* 2000 Nov;49(5):903-11.
- (77) Maeda Y, Fujino Y, Uchiyama A, Matsuura N, Mashimo T, Nishimura M. Effects of peak inspiratory flow on development of ventilator-induced lung injury in rabbits. *Anesthesiology* 2004 Sep;101(3):722-8.

- (78) Fujita Y, Maeda Y, Fujino Y, Uchiyama A, Mashimo T, Nishimura M. Effect of peak inspiratory flow on gas exchange, pulmonary mechanics, and lung histology in rabbits with injured lungs. *J Anesth* 2006;20(2):96-101.
- (79) Villar J, Blanco J, Anon JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambros A, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med* 2011 Dec;37(12):1932-41.
- (80) Arroliga AC, Ghamra ZW, Perez TA, Perez TP, Komara JJ, Jr., Smith A, et al. Incidence of ARDS in an adult population of northeast Ohio. *Chest* 2002 Jun;121(6):1972-6.
- (81) Roca O, Sacanell J, Laborda C, Perez M, Sabater J, Burgueno MJ, et al. [Cohort study on incidence of ARDS in patients admitted to the ICU and prognostic factors of mortality]. *Med Intensiva* 2006 Jan;30(1):6-12.
- (82) Branson RD, Johannigman JA. The role of ventilator graphics when setting dual-control modes. *Respir Care* 2005 Feb;50(2):187-201.
- (83) Nucci G, Suki B, Lutchen K. Modeling airflow-related shear stress during heterogeneous constriction and mechanical ventilation. *J Appl Physiol* (1985) 2003 Jul;95(1):348-56.
- (84) Roth H, Luecke T, Deventer B, Joachim A, Herrmann P, Quintel M. Pulmonary gas distribution during ventilation with different inspiratory flow patterns in experimental lung injury -- a computed tomography study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004 Aug;48(7):851-61.
- (85) Garcia CS, Abreu SC, Soares RM, Prota LF, Figueira RC, Morales MM, et al. Pulmonary morphofunctional effects of mechanical ventilation with high inspiratory air flow. *Crit Care Med* 2008 Jan;36(1):232-9.
- (86) Zanella A, Bellani G, Pesenti A. Airway pressure and flow monitoring. *Curr Opin Crit Care* 2010 Jun;16(3):255-60.
- (87) Garcia CS, Abreu SC, Soares RM, Prota LF, Figueira RC, Morales MM, et al. Pulmonary morphofunctional effects of mechanical ventilation with high inspiratory air flow. *Crit Care Med* 2008 Jan;36(1):232-9.
- (88) Rocco PR, Dos SC, Pelosi P. Pathophysiology of ventilator-associated lung injury. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012 Apr;25(2):123-30.
- (89) Frank JA, Parsons PE, Matthay MA. Pathogenetic significance of biological markers of ventilator-associated lung injury in experimental and clinical studies. *Chest* 2006 Dec;130(6):1906-14.
- (90) Pedreira PR, Garcia-Prieto E, Albaiceta GM, Taboada F. [Inflammatory response and apoptosis in acute pulmonary injury]. *Med Intensiva* 2006 Aug;30(6):268-75.
- (91) Cinel I, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2007 Aug;20(4):345-52.

- (92) Crimi E, Slutsky AS. Inflammation and the acute respiratory distress syndrome. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004 Sep;18(3):477-92.
- (93) Rose CE, Jr., Sung SS, Fu SM. Significant involvement of CCL2 (MCP-1) in inflammatory disorders of the lung. *Microcirculation* 2003 Jun;10(3-4):273-88.
- (94) Bautista E, Arcos M, Jimenez-Alvarez L, Garcia-Sancho MC, Vazquez ME, Pena E, et al. Angiogenic and inflammatory markers in acute respiratory distress syndrome and renal injury associated to A/H1N1 virus infection. *Exp Mol Pathol* 2013 Jun;94(3):486-92.
- (95) Hess DR. Approaches to conventional mechanical ventilation of the patient with acute respiratory distress syndrome. *Respir Care* 2011 Oct;56(10):1555-72.
- (96) Marini JJ. Point: Is pressure assist-control preferred over volume assist-control mode for lung protective ventilation in patients with ARDS? Yes. *Chest* 2011 Aug;140(2):286-90.
- (97) Tamayo E, Fernandez A, Almansa R, Carrasco E, Heredia M, Lajo C, et al. Pro- and anti-inflammatory responses are regulated simultaneously from the first moments of septic shock. *Eur Cytokine Netw* 2011 Jun;22(2):82-7.
- (98) Andaluz-Ojeda D, Bobillo F, Iglesias V, Almansa R, Rico L, Gandia F, et al. A combined score of pro- and anti-inflammatory interleukins improves mortality prediction in severe sepsis. *Cytokine* 2012 Mar;57(3):332-6.
- (99) Calfee CS, Janz DR, Bernard GR, May AK, Kangelaris KN, Matthay MA, et al. Distinct Molecular Phenotypes of Direct Versus Indirect ARDS in Single and Multi-Center Studies. *Chest* 2014 Dec 11.
- (100) Villar J, Blanco J, del CR, Andaluz-Ojeda D, Diaz-Dominguez FJ, Muriel A, et al. Assessment of PaO₂/FiO₂ for stratification of patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open* 2015;5(3):e006812.
- (101) Doyle RL, Szaflarski N, Modin GW, Wiener-Kronish JP, Matthay MA. Identification of patients with acute lung injury. Predictors of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 Dec;152(6 Pt 1):1818-24.
- (102) Zilberberg MD, Epstein SK. Acute lung injury in the medical ICU: comorbid conditions, age, etiology, and hospital outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Apr;157(4 Pt 1):1159-64.
- (103) Halbertsma FJ, Vaneker M, Pickkers P, Neeleman C, Scheffer GJ, Hoeven vdJ. A single recruitment maneuver in ventilated critically ill children can translocate pulmonary cytokines into the circulation. *J Crit Care* 2010 Mar;25(1):10-5.
- (104) Stuber F, Wrigge H, Schroeder S, Wetegrove S, Zinserling J, Hoeft A, et al. Kinetic and reversibility of mechanical ventilation-associated pulmonary and systemic inflammatory response in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med* 2002 Jul;28(7):834-41.

9. Rendimiento

científico

La presente tesis doctoral ha dado lugar a la presentación de las siguientes publicaciones científicas, que se aportan en el apéndice final:

9.1. Comunicaciones a congresos:

- Póster online: **ESTRATEGIA LIBERAL VS CONSERVADORA EN EL APORTE DE FLUIDOS EN PACIENTES CON SDRA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RESULTADOS**. Autores: N.F. Villanueva Gómez., R. Cicuéndez Ávila., L. Nogales Martín., A. Bueno Sacristán., D. Andaluz Ojeda., R. Citores González., F. Gandía Martínez. Presentada en el XLVIX congreso Nacional de la SEMICYUC. Madrid. España. 15 al 18 de Junio de 2014. Medicina Intensiva. 2014. Vol 38. Sup 1. Pag. 47.
- Comunicación oral: **PROGNOSTIC VALUE OF INITIAL INMUNOCOMPETENCE STATE IN PATIENS WITH ARDS**. Autores: N.F. Villanueva Gómez., L. Nogales Martín., D. Andaluz Ojeda., L. Rico López., R. Cicuéndez Ávila., R. Almansa Mora.,J. Bermejo Martín.,F. Gandía Martínez. ESICM LIVES 2013. 26th Annual Congress Paris, France. 5–9 October. Official Journal of The European Society of Intensive Care Medicine and The European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care. volumen 39, Supplement 2, October 2013.
- Comunicación tipo póster: **VALOR PREDICTIVO PRECOZ DEL RECuento DE POBLACIONES LINFOCITARIAS EN PACIENTES CON SDRA: RESULTADOS PRELIMINARES**. Autores: Villanueva Gómez N.F. Nogales Martín L, Andaluz Ojeda D, Rico López L., Almansa Mora R, Iglesias López V, Cicuéndez Ávila R, Bobillo de Lamo F, Bermejo Martín J, Gandía Martínez F. Presentada en el XLVIII congreso Nacional de la SEMICYUC. Tenerife. España. 09 al 12 de Junio de 2013. Medicina Intensiva. 2013. Vol. 37. Sup. 1. Pag. 30.
- *Comunicación oral:* **INFLUENCIA DEL BALANCE HÍDRICO SOBRE LA EVOLUCIÓN Y MORTALIDAD DE PACIENTES CON SDRA**. Autores: Villanueva Gómez, N.F., Cicuéndez Ávila, R., Nogales Martín L., Bueno Sacristán A., Andaluz Ojeda, D., Gandía Martínez, F. Presentada en el XLI congreso Regional de la SCLMICYUC Valladolid. España. 16 y 17 de Mayo de 2014.

10. Anexos

10.1. ANEXO I: Formulario de Recogida de Datos

EFFECTO DEL FLUJO PICO INSPIRATORIO SOBRE LA RESPUESTA INFLAMATORIA Y LA LESIÓN INDUCIDA POR EL RESPIRADOR EN PACIENTES CON SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

Caso No: _____

HC: _____

Criterios de inclusión

	SI	NO
Hipoxemia ($PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg)		
Hipoxemia grave ($PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg)		
Infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax		
Disminución de la compliancia.		

Se incluyen todos los enfermos con SDRA en VM con expectativa de asistencia respiratoria > 72 h.

Criterios de exclusión

	SI	NO
Edad menor de 18 años		
Embarazo		
Hipertensión intracraneal		
EPOC reagudizado		
Lobectomía o toracotomía previas.		

**FLUJO INSPIRATORIO Y RESPUESTA INFLAMATORIA EN SDRA
FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS**

DATOS DEMOGRAFICOS:
 Caso nº Hª clínica nº..... Iniciales..... Edad..... Sexo.....
 Fecha de Ingreso Hosp..... Días ingr Hosp..... Fecha de Ingreso en UCI..... Días ingr en UCI..... Fecha inclusión..... peso predicho:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Episodio respiratorio agudo Ventilación mecánica Infiltrados pulmonares bilaterales
 PaO₂/FiO₂ ≤300 mmHg _____ Ausencia de fallo cardiaco Ventilación protectora

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico:.....
 Comorbilidades:.....
 Etiología séptica (S/N)..... Trauma grave (S/N)..... Abdominal (S/N).....
 Cultivos.....

SDRA pulmonar N. bacteriana N. Virica Broncoaspiración Trauma Otros
SDRA extrapulmonar Abdominal Urológico Trauma Otros

Ventilación mecánica previa:
 Días en total:..... Modo ventilatorio predominante:.....
 CMV (Días):..... PCVG(Días):

FRACASO DE ORGANOS A LA INCLUSION

SNC Riñón Hígado Hemodinámico Tracto GI HEM MET

ESCALAS DE GRAVEDAD:

APACHE II..... SOFA (día 1)..... ALIS (Día 1)..... SOFA (Día 3).....
 ALIS (Día 3)..... SOFA (día 5)..... ALIS (día 5).....

VENTILACIÓN MECÁNICA
 (Datos recogidos al alta del paciente)

Modo ventilatorio previo.....Días..... Decubito prono (d)..... Oxido nítrico (d)..... FIO₂ >0.5(d).....
 Ppaua > 30(d)..... Relajación(d)..... Extubación día..... Reintubación(S/N)..... TRQ(S/N).....
 CMV (d)..... PCVG(d) VM total(d)..... NAVM(S/N)..... Número de episodios:.....
 antibióticos (d) vasoactivos(d)..... Corticóides (S/N).....

DESENLACE CLÍNICO

Días estancia UCI:..... Vivo Muerto fecha del éxitus:.....
 Causa de muerte: Pulmonar/hipoxia refractaria Sepsis/shock séptico SFM
 Muerte encefálica cardiaca Otros.....

COMENTARIOS.....

Caso nº..... 0 HORAS 6 HORAS 12 HORAS Día 4
 Fecha: _____ hora: _____ hora: _____ hora: _____ fecha: _____

	<u>Modo 1.- CMV</u>	<u>Modo2.- PCVG</u>	<u>Modo 1.- CMV</u>	<u>Modo: _____</u>
Flujo pico, L/min				
Vt, ml				
Frec Respiratoria				
FiO ₂				
PEEPe				
I/E				
Ti efectivo				
Ti/Ttot				
Vt/ti				
Vm				
PEEPi				
Presión pico				
Presión plateau				
Presión media				
Compliancia				
Resistencia				
CMV (días previos)				
PCVG (días previos)				
PaO ₂ / FiO ₂ *				
PaCO ₂				
Ph				
HCO ₃				
Hemoglobina				
PCR				
PCT				
Acido Láctico				
Dialisis (S/N)				

Corticoides (S/N)				
Sepsis(S/N)				
NAVM (S/N)				
Número de episodios				
Antibióticos (d)				
Prono(S/N) (horas)				
Oxido Nítrico (d)				
Vasoactivos (d)				
Relajación (d)				
Transfusiones(S/N)				
Número de transf				
Balance acumulado				
XIGRIS (S/N)				
SOFA				
ALIS				
IgG				
IgM				
IgA				
IgE				
Poblaciones linfocitarias				
albumina				
Prot totales				
Sat venosa de O2				
leucocitos				
linfocitos				
ELWI				
PVPI				
IC				
DO2I				
VO2I				
IRVS				

10.2. ANEXO II: Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE O REPRESENTANTE LEGAL

Título del Proyecto de Investigación: “EFECTO DE LOS FLUJOS INSPIRATORIOS ELEVADOS SOBRE LA RESPUESTA INFLAMATORIA Y LA LESIÓN INDUCIDA POR EL RESPIRADOR EN PACIENTES CON SDRA”

Responsable en este centro, Servicio o Unidad: Dr. F. Gandía Martínez. Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Clínico Universitario de Valladolid

PROPÓSITO DEL ESTUDIO

El **síndrome de distrés respiratorio agudo** (SDRA), es una insuficiencia respiratoria grave debida a un edema pulmonar de origen no cardiogénico. Las infecciones son la primera causa de SDRA, sin bien otras patologías como traumatismos, pancreatitis, o transfusiones también pueden originarlo. La mortalidad del SDRA es muy elevada (hasta el 50% en algunas series) y representa un importante problema de salud pública, necesitando ingreso en las Unidades de Medicina Intensiva para proporcionar al paciente ciertas medidas de soporte vital, como la ventilación mecánica. La ventilación mecánica (VM) del paciente con SDRA es complicada. El propósito de este estudio consiste en comparar dos modos generalmente aceptados de ventilar a los pacientes, los cuales utilizan un caudal de gas inspiratorio muy diferente. El objeto principal es procurar la mayor seguridad de los pacientes, seleccionando el modo ventilatorio que sea más adecuado y menos lesivo para sus pulmones.

Usted ha sido seleccionado como un posible participante en este estudio porque es un paciente diagnosticado de SDRA. La realización de este estudio no influirá en el manejo terapéutico de su enfermedad.

PROCEDIMIENTOS

Extracción de sangre: Si usted decide participar, en el estudio, el equipo sanitario extraerán tres muestras de sangre (no más de 5 mL en cada una) durante las primeras 24 horas desde la inclusión del paciente.

Muestra de mini lavado bronquial: igualmente se le tomarán tres muestras de lavado bronquial, mediante la instilación de 10 ml de suero fisiológico a través del tubo orotraqueal y la aspiración de este, siendo esta técnica realizada de forma habitual en pacientes con SDRA para el análisis microbiológico y/o inmunológico de secreciones bronquiales.

Análisis a realizar: Las muestras recogidas serán analizadas mediante estudios de investigación. Estos estudios son críticos para la investigación sobre el SDRA, pero no tienen, todavía, ningún valor clínico, por lo que no se le informará de los resultados. Análisis de mediadores inflamatorios para evaluar la respuesta del sistema inmune a los modos de ventilación mecánica.

RIESGOS

Los riesgos de una extracción de sangre son mínimos, tales como sensación de disconfort, quemazón, sangrado e infección en el punto de extracción. La realización de un lavado bronquial conlleva una mínima irritación de la mucosa respiratoria, que no repercute en el estado clínico del paciente. La participación en un estudio de investigación conlleva un

riesgo de pérdida de privacidad, pero toda la información que le solicitemos será mantenida de forma confidencial. Sus datos personales no aparecerán en la identificación de las muestras y registros de investigación, para ello se establecerá un sistema de codificación. Sus datos personales no aparecerán en ninguna presentación o publicación de los resultados de la investigación.

BENEFICIOS, COSTE Y PAGOS

La participación en este estudio no le aportará ningún beneficio añadido. Sin embargo, otros pacientes se podrían beneficiar en el futuro de la información obtenida en este estudio.

Todos los análisis que se realicen no tendrán ningún coste para usted. No se dará ninguna compensación por la participación en el estudio.

ALTERNATIVAS

Este es un estudio de investigación que no lleva asociado la administración de algún tratamiento especial. La opción alternativa es no participar.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

La participación es voluntaria. La decisión de participar o no, o bien una vez iniciado el estudio, de retirarse del mismo, no tendrá ninguna consecuencia para usted. Siempre recibirá la misma atención médica o sanitaria que requiera su estado de salud, o el tratamiento que precise, que será el que decida su equipo médico habitual.

La participación en este estudio puede ser interrumpida en cualquier momento por el investigador o por el promotor del estudio sin solicitar su consentimiento; la finalización del mismo, en el caso de que usted esté participando le será comunicada por el equipo sanitario de contacto.

INCORPORACIÓN A COLECCIÓN DE MUESTRAS

Si usted así lo autoriza, los excedentes de sus muestras no utilizados en este proyecto, así como la información clínica asociada a las mismas, pasarán a formar parte de la colección de muestras biológicas ubicada en la Unidad de Investigación en Infección e Inmunidad, Servicio de Microbiología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid e Instituto de Ciencias de la Salud de Castilla y León. En estos futuros estudios se podrán realizar trabajos de detección de mutaciones y cambios en el ADN que expliquen distintos comportamientos ante una misma enfermedad o la distinta respuesta al tratamiento de unos sujetos u otros. Las muestras y la información clínica serán tratadas respetando los supuestos de confidencialidad y exigidos por la ley de protección de datos y la ley de investigación biomédica.

PREGUNTAS

Si tiene alguna pregunta, por favor hágala. Si posteriormente, le surge alguna cuestión respecto al estudio de investigación o si piensa que en algún momento presenta alguna afectación por la toma de muestras realizada, no dude en contactar con el médico que le ha propuesto su participación.

Si lo cree conveniente, no firme este consentimiento a menos que haya tenido la oportunidad de preguntar y se le hayan resuelto satisfactoriamente sus dudas.

Si está de acuerdo con participar en este estudio, se solicita su firma en este consentimiento:

CONSENTIMIENTO ESCRITO:

Yo, D./ Dña..... , con DNI..... como participante en el estudio o representante legal suyo (nombre del paciente) declaro que:

- 1.- He leído la Hoja de Información que me ha sido entregada.
- 2.- He podido preguntar sobre la obtención de muestras y sobre la información clínica que se me solicita.
- 3.- He hablado y he podido clarificar mis dudas con el Dr. que me ha explicado este protocolo y las características de mi participación en el mismo.
- 4.- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- 5.- Comprendo que puedo solicitar mi retirada del estudio, en cualquier momento, sin más explicaciones y sin ninguna consecuencia sobre la atención sanitaria que requiera.
- 6.- Soy libre para dar mi consentimiento para este estudio de investigación.
7. Autorizo a que el excedente de la muestra /s que se me ha solicitado para este estudio así como la información clínica asociada a las mismas se incorpore a la colección de muestras de la Unidad de Investigación en Infección e Inmunidad del IECSCYL para su utilización en futuros estudios de investigación.

Si está de acuerdo con participar en este estudio, por favor firme a continuación:

Firma

Fecha

REVOCACIÓN DE CONSENTIMIENTO

En este momento **revoco mi consentimiento** al procedimiento previamente autorizado

Firma

Fecha

10.3. ANEXO III: Como calcular las Escalas de Gravedad

Cómo calcular el SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) SCORE

Órgano / Sistema	Puntuación				
	0	1	2	3	4
Cardiovascular (hipotensión)	No hipotensión	TAM<70 mmHg	Dopamina≤5 µg/kg/min ó dobutamina (cualquier dosis)	Dopamina>5 ó adrenalina≤0.1 ó noradrenalina≤0.1	Dopamina>15 ó adrenalina>0.1 ó noradrenalina>0.1
Respiratorio (PaO ₂ /FiO ₂)	>400	301-400	201-300	101-200	≤ 100
Hepático (bilirrubina, µmol/l)	≤ 20	20-32	33-101	102-204	>204
Renal (creatinina, µmol/l)	≤ 110	110-170	171-299	300-440; diuresis≤500 ml/d	>440; diuresis<200 ml/d
Hematológico (plaquetas)	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
SNC (Glasgow Coma Score)	15	13-14	10-12	6-9	<6

ACUTE LUNG INJURY SCORE

Parámetros	Puntuación				
	0	1	2	3	4
Infiltrados en Rx de Tórax	Ninguno	1 cuadrante	2 cuadrantes	3 cuadrantes	4 cuadrantes
Hipoxemia (PaO ₂ /FiO ₂)	≥ 300	225-299	175-224	100-174	<100
PEEP, cmH₂O	≤ 5	6-8	9-11	12-14	≥ 15
Compliance (si se mide)	≥ 80	60-79	40-59	20-39	≤ 19

Sistema de Clasificación de Severidad de Enfermedad APACHE II

Variables Fisiológicas	Rango elevado					Rango Bajo				
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Temperatura - rectal (°C)	≥41°	39 a 40.9°		38.5 a 38.9°	36 a 38.4°	34 a 35.9°	32 a 33.9°	30 a 31.9°	≤29.9°	
Presión arterial media (mmHg)	≥160	130 a 159	110 a 129		70 a 109		50 a 69		≤49	
Frecuencia cardiaca (respuesta ventricular)	≥180	140 a 179	110 a 139		70 a 109		55 a 69	40 a 54	≤39	
Frecuencia respiratoria (no ventilado o ventilado)	≥50	35 a 49		25 a 34	12 a 24	10 a 11	6 a 9		≤5	
Oxigenación : Elegir a o b a. Si FiO ₂ ≥ 0,5 anotar P A-aO ₂ b. Si FiO ₂ < 0,5 anotar PaO ₂	≥500	350 a 499	200 a 349		<200 PO ₂ >70	PO ₂ 61 a 70		PO ₂ 55 a 60	PO ₂ <55	
pH arterial (Preferido)	≥7.7	7.6 a 7.69		7.5 a 7.59	7.33 a 7.49		7.25 a 7.32	7.15 a 7.24	<7.15	
HCO ₃ sérico (venoso mEq/l)	≥52	41 a 51.9		32 a 40.9	22 a 31.9		18 a 21.9	15 a 17.9	<15	
Sodio Sérico (mEq/l)	≥180	160 a 179	155 a 159	150 a 154	130 a 149		120 a 129	111 a 119	≤110	
Potasio Sérico (mEq/l)	≥7	6 a 6.9		5.5 a 5.9	3.5 a 5.4	3 a 3.4	2.5 a 2.9		<2.5	
Creatinina sérica (mg/dl) Doble puntuación en caso de fallo renal agudo	≥3.5	2 a 3.4	1.5 a 1.9		0.6 a 1.4		<0.6			
Hematocrito (%)	≥60		50 a 59.9	46 a 49.9	30 a 45.9		20 a 29.9		<20	
Leucocitos (Total/mm ³ en miles)	≥40		20 a 39.9	15 a 19.9	3 a 14.9		1 a 2.9		<1	
Escala de Glasgow Puntuación=15- Glasgow actual										
A. APS (Acute Physiology Score) Total: Suma de las 12 variables individuales										
B. Puntuación por edad (≤44 = 0 punto; 45-54 = 2 puntos; 55-64 = 3 puntos; 65-74 = 5 puntos; ≥75 = 6 puntos)										
C. Puntuación por enfermedad crónica (ver más abajo)										
Puntuación total APACHE II (Suma de A+B+C)										

10.4. ANEXO IV: COMUNICACIONES A CONGRESOS

X Congreso Panamericano e Ibérico de Medicina Crítica y Terapia Intensiva

47

CHE II medio 21,3 (DE \pm 9,6), estancia media 23,4 días (DE \pm 12,9), mortalidad 19,6%.

Conclusiones: En nuestra unidad el principal motivo de ingreso es el paciente polivalente que es más joven y muestra mayor gravedad sin que haya grandes diferencias con respecto al paciente coronario en las estancias medias. Las infecciones intraUCI suponen un aumento de la morbimortalidad y consumo de recursos en nuestra UCI.

0136. CREACIÓN Y ACTIVIDAD DEL GRUPO DE SEGURIDAD CLÍNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DONOSTIA

B. Azcarate Ayerdi, E. Cabarcos Grávalos, I. Eguibar Villimar, A. Marcos García, M.T. Sasiambarena Lamata, A.I. Echeverría Gaztañaga, M.P. Gravalos Falces, A. Peña Martínez, J. Santos Lana y H. Etxeberria Altuna

Hospital Universitario Donostia, Donostia.

Objetivo: El riesgo de sufrir IA/EA en los Servicios de medicina intensiva es elevado. Esto es debido tanto a la patología crítica del paciente como a los métodos diagnósticos, terapéuticos, movilizaciones, fármacos, etc. que debemos emplear o administrar a diario. Por todo ello es necesaria la creación de grupos de seguridad en nuestras UCIs que fomenten la Cultura de seguridad y de esta manera disminuyan los IA/EA, mejorando nuestra forma de trabajar. En 2010 se crea en nuestro Servicio un grupo de seguridad clínica. Queremos mostrar su composición y actividad durante estos años. Composición: multidisciplinar. Médicos 4, incluida la Jefa de Servicio; enfermeras 4; auxiliares 1; celadores 1; farmacia 2; Unidad de calidad 2. Actividad: elaboración de estatutos internos. Reuniones mensuales y bimensuales (evaluación IA/EA notificados y puesta en marcha acciones de mejora). Creación de Sistema de Registro IA/EA: electrónico (Osakidetza), escrito (buzón) y verbal. Elaboración videos on-line (página CMI): utilización correcta de métodos de contención física en el paciente agitado; medidas barrera para evitar caídas; TIPS seguridad CMI. Creación de protocolo de traslado intrahospitalario seguro (TIH) en el enfermo crítico. Puesta en marcha de 4 Proyectos anuales sobre actividades con alto riesgo de IA/EA: movilización adecuada del paciente crítico; medicación y nutrición; TIH seguro; vías, catéteres y drenajes. "I Jornada sobre seguridad clínica del paciente crítico" dirigida a todo el personal CMI con el objetivo de mejorar el feed-back.

Conclusiones: Necesaria la creación de grupos multidisciplinarios de seguridad. Cultura de seguridad. Desarrollar sistemas de notificación de IA/EA. Trabajo arduo que debe integrar a todo el servicio. Hemos aumentado integrantes del grupo y notificaciones. Mucho por hacer y pasa por mejorar el feed-back.

Médicos-Intensivos adultos
Pósters online
SDRA/LESIÓN AGUDA PULMONAR
Lunes, 16 de junio - 11:35 a 12:05 h
Sala: Pantallas pósters online Medicina Intensiva adultos
Pantalla: Venezuela
Moderadora: Marta López Sánchez

0137. ESTRATEGIA LIBERAL VS CONSERVADORA EN EL APORTE DE FLUIDOS EN PACIENTES CON SDRA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RESULTADOS

H.F. Villanueva Gómez, R. Cicuéndez Ávila, L. Hogales Martín, A. Bueno Sacristán, D. Andaluz Ojeda, R. Citores González y F. Gandía Martínez

Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid.

Objetivo: Analizar el impacto del balance hídrico sobre las características y el desenlace clínico en una cohorte de pacientes con SDRA.

Métodos: Estudio prospectivo, observacional durante 2 años consecutivos en pacientes con SDRA en VM. Variables analizadas: Datos demográficos, escalas de gravedad, PaFIO2, lactato, vasoactivos, disfunción

renal, estancia y mortalidad. Comparación entre pacientes con balance hídrico $<$ 1.300 ml/día vs \geq 1.300 ml/día. Se recogió el balance hídrico (BH) acumulado desde el ingreso hasta el 4º día de SDRA. Análisis estadístico: Mann-Whitney U test para comparación de medias independientes y prueba χ^2 para variables cualitativas.

Resultados: Pacientes: N = 37. Edad media 60,6 \pm 14,1; PaFIO2 inclusión 142,8 \pm 47,69; Apache II 20,2 \pm 6,9; Etiología séptica: 78%; Mortalidad en UCI: 46%.

	< 1.300 ml/d (n = 19)	> 1.300 ml/d (n = 18)	p
BH (ml)	7.219 \pm 4.735	12.383 \pm 3.614	0,001
BH d1-4 (ml)	2.317 \pm 2.485	4.982 \pm 2.709	0,010
Apache II	18,8 \pm 6,4	20,6 \pm 7	0,389
AKI%	26	33	0,319
LIS (d1)	2,65 \pm 0,31	2,34 \pm 0,42	0,090
PaFIO2 (d1)	116,7 \pm 35,9	164,4 \pm 46,8	0,001
Lactato mg/dl (d1)	15,5 \pm 5,7	22,4 \pm 12,2	0,060
LIS (d4)	2,04 \pm 0,87	2,03 \pm 0,61	0,845
PaFIO2 (d4)	195 \pm 75,9	223,8 \pm 68,7	0,190
Lactato mg/dl (d4)	20,2 \pm 4,2	18,8 \pm 7,9	0,510
FIO2 $>$ 0,5 (d)	7,5 \pm 6,9	6,3 \pm 10,1	0,050
TDE (s/n)%	16	22	0,486
Vasoactivos (d)	9,6 \pm 8,1	12,8 \pm 9,4	0,126
Estancia UCI (d)	27,1 \pm 19,7	21,6 \pm 16,6	0,791
Estancia hosp. (d)	44,5 \pm 25,3	47,2 \pm 30,4	0,864
Mortalidad UCI	39	50	0,369
Mortalidad hosp.	44	50	0,550

Conclusiones: En esta serie de pacientes el mayor aporte de fluidos no se relaciona con mayor disfunción pulmonar, ni se asocia con estancias más prolongadas ni mayor mortalidad, sin embargo, presenta una tendencia no significativa a mayor inestabilidad hemodinámica, mayor disfunción renal y peores resultados. Aquellos pacientes con mayor disfunción pulmonar, recibieron un menor aporte de fluidos, presentando menor alteración hemodinámica y una tendencia no significativa a mejores resultados. Aunque son necesarios nuevos estudios, en pacientes con SDRA hemodinámicamente estables y normovolémicos sería recomendable mantener una estrategia conservadora en el aporte de líquidos.

0138. EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES QUE PRECISAN DECÚBITO PRONO. NUESTRA EXPERIENCIA

J.A. Echevarría Guibo, V. Minguez Expósito, J.C. Moncayola Vicén, M.C. Ledesma Basualdo y L. Fisac Cuadrado

Complejo Hospitalario de Navarra B, Pamplona.

Objetivo: Analizar la supervivencia de los pacientes que ingresan en UCI, desarrollan SDRA y precisan colocación en decúbito prono.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo de los pacientes con SDRA (PaFi $<$ 150 con FIO2 $>$ 0,6, afectación en la radiografía de tórax de los 4 cuadrantes) que ingresan por cualquier patología aguda desde enero 2010 a septiembre 2013 y que se sometieron a tratamiento de ventilación en decúbito prono. Se realizó una revisión por búsqueda manual e informática de la base de datos de historias clínicas de nuestro centro con los criterios anteriormente descritos, se analizan los datos demográficos (edad, sexo, comorbilidad), motivo de ingreso, scores de gravedad, presencia de hipoxemia severa previa al prono, días de ventilación mecánica, día de inicio del prono, respuesta al prono, necesidad de soporte y otras medidas terapéuticas (noradrenalina, corticoides, relajantes musculares, TCRR y VMNI), mortalidad intraUCI a los 28 días y a los 90 días.

Resultados: Durante los 33 meses de recogida de datos, sólo 10 pacientes requirieron colocación en decúbito prono. 80% varones, 20% mujeres, la media de edad fue 63,8 \pm 17, (mediana 70), y el IMC medio fue 31,5 \pm 5,7 (mediana 30,5) En el 90% de los casos el motivo de ingreso fue una neumonía (44,4% adquirida en la comunidad, 44,4% por gripe, 11,1% nosocomial). 70% de los pacientes presentaron un SOFA $>$ 9 (media 8,8 \pm 3,9) y un 80% con un APACHE II $>$ 21 (media 27,1 \pm 10,2). El 100% de los pacientes requirió soporte vasoactivo, 60% relajantes neuromusculares en perfusión, 70% corticoides, 50% TCRR y 30% VMNI. La media de días de ingreso fue 16,5 \pm 8,9, de los cuales 12,3 \pm 7,5 con VM. El 50% de los pacientes comenzó el prono durante las primeras 24 horas de ingreso y el 40% precisó un segundo decúbito prono tras 9 días de ingreso.

OBJECTIVES. To conduct a multicenter one-day prevalence study in Brazilian ICU's to evaluate the incidence of ARDS in accordance with physicians personal diagnosis versus ARDS as defined by the American-European Consensus Conference and by the new Berlin definitions.

METHODS. After institutional review board approval was obtained data from all ICU patients in 30 ICU's in 15 hospitals were collected during a single day in April 2012. Interviews were conducted with the attending physicians in order to capture physicians personal opinion about the incidence of ARDS at the study day. All other parameters were collected in loco using patients' original medical records. Data was then evaluated to determine if the patient has ARDS in accordance with the American-European Consensus and also in accordance with the new Berlin definitions. Categorical variables were compared between the two groups using the χ^2 test or Fisher's exact test as appropriate. Quantitative normally distributed variables between the groups were compared using an unpaired two-sample *t* test.

RESULTS. Data from 207 patients were collected. Incidence of ARDS was significantly different depending on the method used. The incidence was 6.2% (*n* = 13) in accordance with physician's personal opinion, but after audit it was considered much higher: 9.7% (*n* = 20) in accordance with the American-Consensus and 24% (*n* = 51) using the new Berlin definitions (*p* < 0.05), representing an incidence of 140 per 1,000 hospital days (American-European Consensus) versus 246/1,000 hospital days (Berlin) (*p* < 0.0001).

CONCLUSIONS. Incidence of ARDS in Brazilian ICU's is extremely high. The study identified huge differences also in terms of the incidence as evaluated using the previous versus the new definitions for ARDS. Educational strategies are of pivotal importance in order to allow appropriate diagnosis and treatment of patients suffering from ARDS.

REFERENCE(S). 1. Rubenfeld et al. *N Engl J Med.* 2005;353:1685–1693. 2. Matlu GM, Budge GR. *N Engl J Med.* 2006;354:416–417. 3. Bernard GR et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:818–24. 4. The ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome The Berlin definition. *JAMA.* 2012;307(23). doi:10.1001/jama.2012.5669.

0563

COMPLIANCE WITH THE USE OF PROTECTIVE VENTILATION IN THE TREATMENT OF PATIENTS SUFFERING FROM ARDS: RESULTS FROM THE PREVALENCE OF ARDS IN THE ICU STUDY (PARIS STUDY): A ONE-DAY PREVALENCE MULTICENTER OBSERVATIONAL STUDY

L.G. de Castro¹, A. Pontes-Aruda¹, J.H. Militão¹, V.D.A. do Ceará¹, H. Monte-Coelho Neto², A.P. Lima¹, A.P. Magalhães-Júnior¹, D. Guimarães¹, H.P. Moreira¹, F.E. Mendonça-Neto¹, B. Furtado-Lima¹, M.F. Colares², M. Martins², I.S. Bonfim³

¹Christus University Center, School of Medicine, Fortaleza, Brazil, ²Hospital Fernandes Távora, Fortaleza, Brazil, ³Hospital Regional do Cariri, Juazeiro do Norte, Brazil

INTRODUCTION. Lung protective ventilation is the provision of mechanical ventilation with static inspiratory pressures (plateau pressure) of less than 30 cm of water and tidal volumes normalised to predicted body weight. This type of ventilatory support has been described as one of the few strategies that has consistently been shown to reduce mortality in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS).

OBJECTIVES. To conduct a multicenter one-day prevalence study in Brazilian ICU's to evaluate the use of protective ventilation in patients suffering from ARDS in accordance with the new Berlin definitions [1].

METHODS. After institutional review board approval was obtained data from all ICU patients in 30 ICU's in 15 Brazilian hospitals were collected during a single day in April 2012. All relevant parameters were collected *in loco* using patients' original medical records or directly by checking the patient's mechanical ventilator. Data was then evaluated to determine if the patient has ARDS in accordance with the Berlin definitions. Predicted body weight was also calculated in loco using a standard and validated equation. Categorical variables were compared between the two groups using the χ^2 test or Fisher's exact test as appropriate. Quantitative normally distributed variables between the groups were compared using an unpaired two-sample *t* test. For quantitative non-normally distributed data, the nonparametric Wilcoxon rank-sum test was used. Normality was assessed by using the Shapiro-Wilk test.

RESULTS. Data from 207 patients were collected. Incidence of ARDS was 24% (*n* = 51) using the new Berlin definitions, representing an incidence of 246/1,000 ICU days. Only 7.8% (*n* = 4) of the patients positively diagnosed with ARDS were in use of a protective ventilation strategy, all of them with non-severe ARDS. None of the patients diagnosed in loco with either moderately or severe ARDS were in use of protective ventilation.

CONCLUSIONS. After an extensive and in loco audit procedure the use of protective ventilation was considered extremely low in patients suffering from ARDS in Brazilian hospitals. There is plenty of space to implement educational strategies in order to increase awareness about the importance of protective ventilation in the treatment of patients suffering from ARDS.

REFERENCE(S). 1. The ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome. The Berlin definition. *JAMA.* 2012;307(23). doi:10.1001/jama.2012.5669.

0564

PROGNOSTIC VALUE OF INITIAL IMMUNOCOMPETENCE STATE IN PATIENTS WITH ARDS

N.F. Villanueva Gómez¹, L. Nogales Martín¹, D. Andaluz Ojeda¹, L. Rico López², R. Cicuéndez Ávila¹, R. Almansa Mora², J. Bermejo Martín², F. Gandía Martínez¹

¹Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Intensive Care Unit, Valladolid, Spain, ²Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Microbiology Department Research Unit, Valladolid, Spain

INTRODUCTION. The immunocompetence status of the host and its possible role on the evolution and survival are poorly understood aspects in patients with ARDS, being sepsis the main cause of this entity.

OBJECTIVES. Analyze the predictive value of immunoglobulin levels and different lymphocyte subpopulations in relation to survival in a number of patients with ARDS.

METHODS. Prospective observational study of consecutive patients with ARDS under invasive mechanical ventilation. ARDS variables at baseline: demographics, Apache II, SOFA, LIS, static compliance, PaO₂/FIO₂, biological markers, immunoglobulins and blood levels of CD3, CD4, CD8 and NK cells (Natural Killer: CD16 + CD56) at day 1. Statistical analysis: Mann-Whitney *U* test. Area under ROC curve. Logistic regression model: forward stepwise for lymphocyte subpopulations with *p* < 0.1 (CD4 and NK cells) adjusted for age and APACHE II. Statistical significance: *p* < 0.05.

RESULTS. Patients 32. Age 60.9 ± 14.1. Male 60%. Apache II 20.5 ± 7.1. SOFA 8.7 ± 3.4. LIS 2.5 ± 0.5. PaO₂/FIO₂ 147.2 ± 44.1. ARDS of pulmonary origin 81%. Septic ARDS 69%. ICU stay 23 ± 16.8 days. Hospital stay 43.9 ± 31 days. Mortality 28 days 43%. ICU mortality 50%. Hospital mortality 65%.

Results 1

	Survivors (n = 16)	Nonsurvivors (n = 16)	p value
Age	54.4 ± 14.8	67.3 ± 10.2	0.010
APACHE II	17.5 ± 5.8	23.1 ± 7.2	0.031
PaO ₂ /FIO ₂	159.4 ± 50.2	135.1 ± 34.5	0.323
Compliance (ml/cmH ₂ O)	28.9 ± 7.8	24.9 ± 8.1	0.160
SOFA	8.3 ± 2.6	9.2 ± 4	0.539
LIS	2.2 ± 0.5	2.7 ± 0.3	0.012
Procalcitonine (ng/ml)	0.74 ± 0.78	10.6 ± 18.1	0.005
IgG (mg/dl)	576.4 ± 232.3	769.8 ± 698.9	0.767
IgM (md/dl)	70.7 ± 67.7	115.9 ± 118.3	0.291

Results 2

	Survivors (n = 16)	Nonsurvivors (n = 16)	p value
Lymphocytes (cells/mm ³)	1.248 ± 719	1.005 ± 536	0.436
CD3 + T (cells/mm ³)	920.5 ± 568.1	650.4 ± 305.1	0.345
% CD3	77.1 ± 8	66.8 ± 18.5	0.412
CD4 + T (cells/mm ³)	499.7 ± 362.8	276 ± 193.1	0.081
% CD4	52.3 ± 9.9	40 ± 17	0.052
CD8 + T (cells/mm ³)	189.3 ± 131.9	189.4 ± 144.3	0.902
% CD8	20.8 ± 11.4	27.9 ± 17.1	0.267
NK (cells/mm ³)	85.4 ± 71.7	125.3 ± 118.6	0.389
% NK	6.4 ± 2.2	11.2 ± 6.3	0.023

Area under ROC curve for CD4 + T %: 0.703, *P* = 0.056, 95% CI (0.511–0.898). Area under ROC curve for NK cells %: 0.742, *P* = 0.023, 95% CI (0.555–0.929). Logistic regression model: Lymphocytes total CD4: OR 1.004, *P* = 0.048, 95% CI (1.000–1.009). CD4 %: OR 1.125, *P* = 0.039, 95% CI (1.006–1.254). CD4 > 34% and survival prediction: sensitivity 93%, specificity 67%.

CONCLUSIONS. Significant differences in levels of specific host immune cell populations in relation to survival were observed in our series of patients with ARDS. While innate immunity was preserved from a quantitative point of view, some elements involved in the adaptive immune response, mainly CD4 Th cells, had abnormally low counts in the non-survivors sub-group. Low levels of these cells considered as an independent variable were associated with higher risk of mortality. Further studies including functional analysis of CD 4 cells are needed to confirm their exact role in the pathogenesis of this disease.

REFERENCES. 1. Quilez ME, Fuster G, Villar J, Flores C, Martí-Sistac O, Blanch L, Lopez-Aguilar J. Injurious mechanical ventilation affects neuronal activation in ventilated rats. *Crit Care.* 2011;15:R124. 2. Stuber F, Wrigge H, Schroeder S, et al. Kinetic and reversibility of mechanical ventilation-associated pulmonary and systemic inflammatory response in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med* 2002;28:834–841.

0565

HIGHER AGE IN ARDS PREDICTS MORTALITY IN SEVERE ARDS AND OLDER AGE STARTS IN THE FOURTH DECADE

M. Schmidt¹, F. Balzer¹, C. Pille¹, J. Ziegler¹, L. Toepfer¹, D. Schwaiberg¹, C. Spiess¹, S. Weber-Carsiens¹, M. Deja¹

¹Charité—Universitätsmedizin Berlin, Anaesthesiology and Surgical Intensive Care CCM/CVK, Berlin, Germany

INTRODUCTION. Elderly patients have become an increasingly prevalent proportion of the intensive care unit population. Age was described as risk factor for ICU mortality in ARDS patients [1].

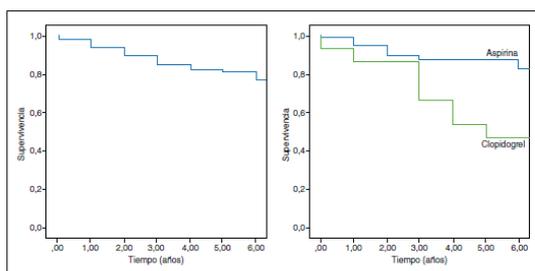
OBJECTIVES. To analyse the influence of age in a cohort of severe ARDS patients.

METHODS. Retrospective analysis.

SETTING. 24-bed university hospital ICU, nationwide ARDS referral centre in Germany.

We used ROC curve to identify a cut off level of age for survival. Overall survival was estimated by the Kaplan-Meier method. We then investigated the influence of age on survival and diverse other well known and assumed parameter associated with survival [e.g. aetiology, organ failure, SOFA, APACHE II, SAPS II, acidosis (pH), application of extracorporeal lung support (ECMO/ECLA), oxygenation index (OI), hypercapnia (paCO₂), and Charlson Comorbidity score(CCS)] using univariate analysis. Univariate significant and clinical important parameters were analysed using Cox regression to identify independent factors for survival. Correlations were tested using the Pearson correlation coefficient.

RESULTS. We identified 315 adult ARDS patients (male 66%; median age 51 years, range 18–80 years; 58% pneumonia; 57.8% ECMO and/or ECLA) from January 2007 to December 2011. Overall mortality was 46% (ECMO patients 59%). Regarding mortality the cut off for age was 47.5 years for all patients (AUC 0.623; *p* < 0.001) and 46.5 years for ECMO patients (AUC 0.623; *p* < 0.001). Years of age >47.5 predicted mortality with a sensitivity of 56% and a specificity of 63%.



Conclusiones: Los pacientes antiagregados tras recambio valvular aórtico por prótesis biológica presentan un bajo porcentaje de complicaciones isquémicas cerebrales y hemorrágicas y una baja mortalidad a los tres meses. El grupo de pacientes antiagregados con clopidogrel presentan una menor supervivencia a largo plazo.

083. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCIONES DE HERIDA QUIRÚRGICA EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA DE BYPASS CORONARIO DURANTE EL PERIODO 2000-2010

L. Santiago Palomino, R. Bou Monterde, J.A. López Baeza, J. Fernández Cabrera, I. Rodríguez Albarrán y C. Merino Palacios

Hospital Universitario de la Ribera, Alzira.

Objetivos: Identificar los factores de riesgo asociados a la infección de herida quirúrgica en cirugía de by-pass coronario.

Métodos: Localización: Hospital Universitario de La Ribera con 301 camas, un quirófano de cirugía cardíaca y una Unidad de Cuidados Intensivos con 27 camas. Diseño: estudio caso-control. Población de estudio: todo paciente sometido a by-pass coronario durante el periodo de 2000 a 2010. Definición de los casos. Todo paciente con infección de herida quirúrgica según criterios CDC. Definición de controles: pacientes intervenidos sin desarrollar infección de herida. Se seleccionaron dos controles por cada caso, apareados por la fecha de la intervención. Análisis: descriptivo y de regresión logística condicional.

Resultados: Se detectaron 87 pacientes con infección de herida (65 superficial y 22 profunda). Los microorganismos más frecuentemente implicados fueron *Staphylococcus coagulasa* negativo, *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus*. La edad, la puntuación de riesgo NNIS, la presencia de comorbilidad, el cirujano, la duración y el tipo de intervención y otros procedimientos invasivos no se asociaron al desarrollo de la infección. El análisis multivariante identificó tres variables asociadas de forma independiente al desarrollo de la infección: diabetes mellitus (OR [odds ratio], 1,9; intervalo de confianza 95% [IC95%], 1,0 a 3,8.; $p = 0,05$), clase IV de la NYHA (OR, 3,4; IC95%, 1,8 a 8,4; $p = 0,0001$) y la exposición a los drenajes quirúrgicos (OR, 1,2; IC95%, 1,1 a 1,4; $p = 0,0001$).

Conclusiones: En nuestro centro, la utilización de drenajes, la diabetes mellitus y una puntuación alta del NYHA se asociaron al desarrollo de infección de herida quirúrgica en estos pacientes. La retirada precoz de los drenajes y un mejor control de la glucemia debe suponer una reducción del riesgo de infección de estos pacientes.

084. EUROSCORE II PREDICTOR DE ESTANCIA EN UCI TRAS CIRUGÍA CARDÍACA

L. Raja, A. Ysasi, A. Esteban, P. Gregersen, G. Rodríguez y R. Llorens

Hospiten Rambla, Santa Cruz de Tenerife.

Objetivos: El European System for Cardiac Operative Risk Evaluation es un método eficaz para predecir la mortalidad en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca. Este estudio analiza de forma retrospectiva la relación entre el EuroSCORE y la estancia en UVI tras el post-operatorio de este tipo de cirugía.

Métodos: Se analizan 917 pacientes consecutivos no seleccionados intervenidos de cirugía cardíaca desde enero del 2011 a diciembre del 2012 con el objeto de relacionar el EuroSCORE con la estancia en UVI en el post-operatorio de cirugía cardíaca. Se crearon dos grupos, calculándose el EuroSCORE I al primer grupo de 420 pacientes con una edad media de 64 años (intervenciones de enero del 2011 a noviembre del 2011) y el

EuroSCORE II al segundo grupo de 497 pacientes con un media de edad de 66 años (intervenciones de noviembre del 2011 a diciembre del 2012).

Resultados: Para el primer grupo se calculó una media de EuroSCORE I del 7,28 siendo la máxima del 85,63 y la mínima del 0,50 y una estancia media en UVI de 42,99 horas tras la cirugía. Para el segundo grupo se calculó una media de EuroSCORE II de 3,77 siendo la máxima de 81,60 y la mínima de 0,50 con una estancia media en UVI de 39,64 horas. Se calculan las medias del EuroSCORE I en las distintas horas de la muestra y por otro lado las del EuroSCORE II y se comparan dichas medias. En el primer grupo la mortalidad fue de un 5,71% (sobrestimada por el valor del EuroSCORE I: 7,28) y en el segundo la mortalidad fue de un 3,62% (similar al porcentaje estimado por el EuroSCORE II: 3,77) lo que evidencia una diferencia de mortalidad entre los dos grupos del 2%.

Conclusiones: Tras comparar las medias de cada EuroSCORE para las distintas horas se observa que para cualquier periodo de estancia en UVI el EuroSCORE II es generalmente menor al EuroSCORE I y no se evidencia una relación entre el aumento del EuroSCORE con el aumento de la estancia en UVI. El EuroSCORE II predice de forma más fidedigna la mortalidad que el EuroSCORE I sin embargo no es una herramienta útil para predecir estancias.

085. PEOR PRONÓSTICO EN LOS PACIENTES ANCIANOS SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDÍACA EN ANDALUCÍA. ANÁLISIS DEL REGISTRO ARIAM DE CIRUGÍA CARDÍACA

E. Curiel Balsera^a, V. Olea Jiménez^a, E. Castillo Lorente^b, A.C. Sánchez Rodríguez^c, A. Herruzo Avilés^d, M. Álvarez Bueno^a y R. Rivera Fernández^a

^aHospital Carlos Haya, Málaga. ^bHospital de Jaén. ^cHospital Puerta del Mar, Cádiz. ^dHospital Virgen del Rocío, Sevilla.

Objetivos: Analizar si los pacientes mayores de 75 años presentan más complicaciones y peor pronóstico tras la cirugía cardíaca en la comunidad autónoma de Andalucía.

Métodos: Estudio prospectivo, observacional y multicéntrico de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca mayor (Proyecto ARIAM de cirugía cardíaca) desde 2008 a 2011. Se han analizado complicaciones postoperatorias, así como mortalidad en quirófano, UCI y a los 30 días, comparando el grupo de pacientes mayor o menor de 75 años. Se han utilizado test de χ^2 y t-Student para comparación entre variables con un error alfa máximo del 5%. Para el análisis multivariable se utilizó regresión logística binaria.

Resultados: Se han incluido 4.548 pacientes, siendo 882 (19,4%) mayores de 75 años. Los pacientes > 75 años tuvieron peor estado funcional previo ($p < 0,05$) y más comorbilidades (diabetes, hipertensión, tabaquismo) ($p < 0,001$). La tasa de complicaciones fue mayor en los mayores 75 años (40,4% vs 33,5%) $p < 0,001$. La mortalidad en quirófano, UCI y a los 30 días fue 1,1%, 12% y 15,1% en los pacientes mayores, mientras que fue 0,6%, 6,7% y 7,9% en el grupo de pacientes jóvenes ($p < 0,01$ en mortalidad UCI y a los 30 días). La mortalidad a los 30 días de la cirugía fue mayor en los pacientes mayores de 75 años tras ajustar por EuroSCORE y duración de la circulación extracorpórea, con OR 1,66 (1,04-1,07). Tras repetir este mismo análisis pero sin contar los puntos derivados de la edad en el EuroSCORE, la OR fue de 2,48 (1,90-3,23).

Conclusiones: La edad mayor de 75 años es un factor independiente de mortalidad en la CCV. Los pacientes mayores presentan mayor tasa de comorbilidades previa a la cirugía y sufren mayor tasa de complicaciones que los pacientes más jóvenes.

08:30 a 10:00 h - SEMICYUC 7 SDRA/Ventilación mecánica

086. VALOR PREDICTIVO PRECOZ DEL RECuento DE POBLACIONES LINFOCITARIAS EN PACIENTES CON SDRA: RESULTADOS PRELIMINARES

N.F. Villanueva Gómez, L. Hogaes Martín, D. Andaluz Ojeda, L. Rico López, R. Almanza Mora, V. Iglesias López, R. Cicuéndez Ávila, F. Bobillo de Lamo, J. Bermejo Martín y F. Gandía Martínez

Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Objetivos: El estado de inmunocompetencia basal del huésped podría tener un papel determinante en la evolución y supervivencia de los pa-

cientes con SDRA, cuya causa más frecuente es la sepsis. En ésta patología la participación de la inmunidad celular en relación con los resultados clínicos es poco conocida. Hemos analizado la relación entre la cuantificación precoz de los niveles sanguíneos de diferentes subpoblaciones linfocitarias con la supervivencia en una serie preliminar de pacientes con SDRA.

Métodos: Se incluyen pacientes consecutivos durante 1 año con SDRA en VM invasiva. Variables el día 1: datos demográficos, Apachell, SOFA, LIS, compliancia estática, PaO₂/FIO₂, niveles en sangre de linfocitos CD3, CD4 y células NK (Natural Killer: CD16+CD56). Variables día 5: SOFA, LIS. Análisis estadístico: Mann-Whitney U test. Significación estadística: p < 0,05. Área bajo la curva ROC para evaluación de la precisión diagnóstica.

Resultados: Pacientes con SDRA en VM: n = 23. Edad: 63 ± 14. Varones: 65%. P/F inclusión: 146 ± 39 (PEEP mayor o igual a 5). Apache II. 20,1 ± 7,5. Inmunodeprimidos: 22%. SDRA leve 1, SDRA moderado 19, SDRA grave 3. SDRA pulmonar 74%. Etiología séptica: 78%. Neumonía bacteriana 61%. Origen del SDRA: infeccioso 15, trauma grave 3, abdominal 2, neurológico 2, otros 1. Mortalidad 52%.

	No supervivientes (n = 12)	Supervivientes (n = 11)	p
Edad	69,6 ± 8	54,5 ± 17	0,026
Apache II	22,1 ± 7,8	17,5 ± 6,6	0,096
Pa/FIO ₂	130,7 ± 37	165,7 ± 34,5	0,031
Cst	24,1 ± 8,4	29,8 ± 6,4	0,060
SOFA día 1	8,7 ± 3,4	7,8 ± 2,6	0,467
LIS día 1	2,7 ± 0,4	2,1 ± 0,5	0,009
SOFA día 5	8,1 ± 3,1	5,4 ± 2,7	0,044
LIS día 5	2,3 ± 0,6	1,5 ± 0,6	0,006
Leucocitos (células/mm ³)	15.891 ± 12.000	11.783 ± 2.581	0,460
Linfocitos (células/mm ³)	1.098 ± 535	1.349 ± 758	0,424
CD3 (células/mm ³)	678 ± 296	1.008 ± 601	0,295
%CD3	63,5 ± 18	74 ± 5	0,157
CD4 (células/mm ³)	301 ± 196	568 ± 381	0,085
%CD4	42 ± 18	54 ± 8	0,185
Células NK (células/mm ³)	146 ± 123	93 ± 80	0,242
%Células NK	12,2 ± 6,4	6,4 ± 2,1	0,026

Área bajo la curva ROC (% células NK): 0,773.

Conclusiones: En esta serie limitada de pacientes con SDRA encontramos diferencias en los niveles sanguíneos iniciales de determinadas poblaciones celulares inmunitarias del huésped en relación con la mortalidad. Aunque sin significación estadística, se objetiva una tendencia en los niveles de linfocitos CD3 y CD4 a mostrar el primer día valores medios superiores en los supervivientes. Por el contrario los niveles de células natural killer (NK) son inferiores en dicho subgrupo. Un mayor porcentaje de células NK se relaciona de manera significativa con la mortalidad. Es necesario ampliar el estudio para confirmar éstos resultados preliminares.

087. IMPACTO DEL SDRA EN LA MORTALIDAD DE LOS PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS QUE PRECISAN VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA

R. Cicuénder Álvarez, L. Hogales Martín, N.F. Villanueva Gómez, D. Andaluz Ojeda, R. Citores González, F. Bobillo de Lamo, F. Díez Gutiérrez y F. Gandía Martínez

Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Objetivos: La insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica es la principal causa de ingreso en UCI de los enfermos con neoplasias hematológicas. La evolución clínica y el pronóstico puede variar considerablemente cuando estos pacientes cumplen criterios de SDRA. Disponemos de datos limitados específicamente referidos a los pacientes oncohematológicos con SDRA. Hemos estudiado el impacto del SDRA en los resultados de los enfermos con neoplasias hematológicas que precisan VM por insuficiencia respiratoria aguda grave.

Métodos: Estudio retrospectivo observacional de una cohorte de pacientes oncohematológicos que precisaron IOT y VM por insuficiencia respiratoria. Variables analizadas: datos demográficos, escalas de gravedad, datos clínicos y evolutivos, criterios de SDRA, estancia y mortalidad. Prueba U de Mann Whitney para la comparación de variables continuas. Chi-cuadrado para variables categóricas. Significación estadística con p < 0,05.

Resultados: Analizamos una muestra de 34 pacientes, el 68% varones. Edad media de 55,3 ± 13,6 años. Diagnóstico: linfoma 41%, leucemia 35%, síndrome mielodisplásico 18%, mieloma 6%. El 85% habían recibido quimio/radioterapia previa. Cumplían criterios SDRA el 59%, siendo el 35% grave, el 44% moderado y el 21% leve. Mortalidad global en UCI 71% y hospitalaria 76%.

	SDRA (n = 20)	No SDRA (n = 14)	p
APACHE II	23,9 ± 6,2	21,8 ± 7,1	0,661
SOFA	9,6 ± 3,2	9,1 ± 3,1	0,829
Ciclos quimioterapia	4,75 ± 8,1	1,46 ± 1,5	0,050
Shock séptico	80%	57%	0,092
VMII previa	25%	21%	0,572
PaO ₂ /FIO ₂	128,3 ± 65,3	160,9 ± 82,8	0,220
Peep	10,7 ± 4,8	6,9 ± 3,8	0,005
FIO ₂ > 0,5 (días)	7,6 ± 5,7	2,1 ± 2,4	0,002
VMI (d)	12 ± 9,1	10,3 ± 5,2	0,634
Vasoactivos (d)	8,05 ± 6,7	6,8 ± 5,6	0,765
Depuración extrarrenal	25%	21%	0,572
Corticoides	60%	29%	0,070
Hipoxia refractaria	45%	7%	< 0,001
FMO	55%	36%	0,129
Estancia UCI (d)	13,2 ± 11,7	14,6 ± 10,6	0,400
Estancia hospitalaria (d)	36,6 ± 36,5	55 ± 43,1	0,101
Mortalidad 28 días			
85%			
36%			
0,006			
Mortalidad hospitalaria	95%	50%	0,004

Conclusiones: La mortalidad del SDRA en los pacientes críticos con neoplasias hematológicas que precisan VMI es muy alta, lo que incide en la necesidad de utilizar la VMII de inicio. Sin embargo la mortalidad global en UCI fue similar a la descrita en estudios previos. Para niveles de gravedad similares los enfermos con SDRA habían recibido más ciclos de quimioterapia, mostraron una mayor alteración en el intercambio gaseoso, desarrollaron más hipoxia refractaria y su mortalidad fue muy superior a los pacientes sin SDRA. En ésta serie encontramos una tendencia no significativa a una mayor incidencia de shock séptico y FMO en los enfermos con SDRA.

088. PACIENTES CON SDRA RESPONDEDORES A LAS MANIOBRAS DE APERTURA PULMONAR

J.M. Martín Cano, R. Díaz Sese, J. Noria Serrano, I. Blanco Sáez, A. Garrino Fernández, S. Alarabe Peinado y L. Picazo Sotos

Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

Objetivos: Las maniobras de reclutamiento pueden mejorar zonas de atelectasia y la hipoxemia en pacientes con SDRA grave. La finalidad del estudio fue investigar los cambios de oxigenación y de mecánica pulmonar evaluados a través de la compliance de sistema respiratorio tras realizar maniobras de apertura pulmonar.

Métodos: El estudio fue prospectivo, de una duración de 24 meses, en una Unidad Polivalente de Cuidados Intensivos de Hospital Universitario. El número de individuos a estudio fue de 23 pacientes con SDRA, 15 de ellos con SDRA de origen extrapulmonar y 8 de causa pulmonar. La ventilación mecánica de base era realizada con volumen tidal (VT) inferior a 8 ml/Kg y PEEP basal de 10 (± 2,4 cmH₂O). Con 15 resp/min y relación I:E 1:2. Extraíamos una gasometría antes del procedimiento. A continuación se aplicaba una PEEP progresiva desde 0, subiendo de 2 en 2 cm cada 2 minutos, hasta llegar a 22 cmH₂O y después hacíamos el mismo procedimiento pero de manera descendente. Manteníamos el mismo nivel de presión positiva de insuflación para el VT. En cada nivel, medíamos la compliance del sistema respiratorio, la saturación arterial, parámetros hemodinámicos y gasométricos. Se establecía como PEEP definitiva aquella con la que se conseguía la mejor compliance. A continuación extraíamos una gasometría arterial para compararla con la inicial. La FIO₂, la relación I/E y la FR se mantenían constantes.

Resultados: De todos los pacientes (23) solo respondieron positivamente 16 de ellos (14 de los SDRA de origen extrapulmonar y 2 de origen pulmonar). Los respondedores eran los más graves con un índice de daño pulmonar de 3,2 en el score de Murray. La oxigenación mejoró en estos pacientes pasando la relación PO₂/FIO₂ de 115 ± 24 a 187 ± 35. La PEEP nueva instaurada a los respondedores fue de 16 ± 3,8 cm de H₂O. La compliance del sistema respiratorio pasó de 16 ± 3,1 ml con PEEP de 0 a 25 ± 4,1 con la nueva PEEP seleccionada. Los cambios en la oxigena-

INFLUENCIA DEL BALANCE HÍDRICO SOBRE LA EVOLUCIÓN Y MORTALIDAD DE PACIENTES CON SDRA

Villanueva Gómez, N.F., Cicuéndez Ávila, R., Nogales Martín L., Bueno Sacristán A., Andaluz Ojeda, D., Gandía Martínez, F.

XLI congreso Regional de la SCLMICYUC Valladolid. España. 16 y 17 de Mayo de 2014

Objetivo: El SDRA se caracteriza por aparición de edema pulmonar agudo no cardiogénico secundario a incremento de la permeabilidad capilar pulmonar. La sobrecarga hídrica, fundamental en pacientes en situación de shock, puede empeorar aún más esta situación de edema, y se ha descrito en literatura previa peor mecánica respiratoria asociado a peores resultados clínicos. Nuestro objetivo ha sido analizar la evolución y desenlace clínico de pacientes con SDRA que reciben un mayor aporte de fluidos.

Métodos: Estudio observacional durante 2 años que incluye pacientes con SDRA que precisan VM invasiva. Las variables analizadas fueron: Datos demográficos, escalas de gravedad, PaFiO₂, lactato, necesidad de vasoactivos, disfunción renal, duración de la VM, estancia y mortalidad. Se realizó una comparación entre pacientes con balance hídrico <1300ml/día vs ≥1300ml/día (balance acumulado desde el ingreso hasta el cuarto día de SDRA). Análisis estadístico: Mann-Whitney U test para comparación de medias independientes y prueba Chi² para variables cualitativas. Significación estadística: p<0.05.

Resultados: Pacientes: N=37. Edad media 60,6±14,1; Apache II 20,2 ± 6,9; PaFiO₂ inclusión 142,8 ± 47,69; SDRA leve: 2, SDRA moderado: 27, SDRA grave :8; Etiología séptica: 78%; Mortalidad en UCI: 46%.

Volumen fluidos acumulados desde ingreso al 4º día de SDRA

	<1300ml/día N=19	≥1300ml/día N=18	p
Balance total (ml)	7219±4735	12383±3614	0,001
Balance días 1-4 SDRA(ml)	2317±2485	4982±2709	0,010
Apache II	18,8±6,4	20,6±7	0,389
SDRA pulmonar	89%	78%	0,290
Disfunción renal	26%	33%	0,319
LIS (Día 1 SDRA)	2,65±0,31	2,34±0,42	0,090
SOFA (Día 1 SDRA)	8±3,8	8,5±3,4	0,988
PaFiO ₂ (Día 1 SDRA)	116,7±35,9	164,4±46,8	0,001
Lactato mg/dl (Día 1 SDRA)	15,5±5,7	22,4±12,2	0,060
LIS (Día 4 SDRA)	2,04±0,87	2,03±0,61	0,845
PaFiO ₂ (Día 4 SDRA)	195±75,9	223,8±68,7	0,190
Lactato mg/dl (Día 4 SDRA)	20,2±4,2	18,8±7,9	0,510
VM (Días)	19,8±4,54	11,1±2,63	0,749
FiO ₂ > 0,5 (Días)	7,5±6,9	6,3±10,1	0,050
Diálisis (s/n)	16%	22%	0,486
Vasoactivos (Días)	9,6±8,1	12,8±9,4	0,126
Transfusión (s/n)	31%	61%	0,070
Estancia UCI (Días)	27,1±19,7	21,6±16,6	0,791
Estancia Hosp.(Días)	44,5±25,3	47,2±30,4	0,864
Mortalidad 28 días	28%	39%	0,745
Mortalidad UCI	39%	50%	0,369
Mortalidad Hosp.	44%	50%	0,550

Conclusiones: Comparando esta cohorte de pacientes, la severidad del SDRA basados en la PaFiO₂ fue mayor para aquellos pacientes que recibieron un aporte de fluidos más restringido, sin embargo, el Índice de Murray fue similar en ambos grupos al cuarto día.

El mayor aporte hídrico no se asocia a mayor mortalidad ni a estancias más prolongadas. Aunque este grupo de pacientes precisan menos días de ventilación mecánica, presentan una tendencia no significativa a mayor inestabilidad hemodinámica (necesidad de vasopresores y transfusiones sanguíneas) y mayor necesidad de TDE.

En nuestros pacientes con SDRA hemodinámicamente estables sería recomendable realizar una estrategia restringida en el aporte de líquidos.

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Variables clínicas de Murray Lung Injury Score Systems (LISS)	18
Tabla 2. Definición de Lesión Pulmonar Aguda y Síndrome de Distrés respiratorio agudo según la Conferencia Consenso Americano-Europea de 1994	19
Tabla 3. Nueva definición de Berlín de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo	20
Tabla 4. Factores de riesgo para desarrollar SDRA.....	22
Tabla 5. Ensayos clínicos. Estrategias ventilatorias en el SDRA	48
Tabla 6. Modo ventilatorio 1. Modo ventilatorio convencional	67
Tabla 7. Modo ventilatorio 2. VM con flujo decreciente y	68
Tabla 8. Características clínicas de los pacientes estudiados.....	79
Tabla 9. Parámetros respiratorios a la inclusión del estudio.....	81
Tabla 10. Evolución y Morbimortalidad de la población estudiada	82
Tabla 11. Comparación de parámetros respiratorios VCV BASAL vs. PCVG 6 HORAS	83
Tabla 12. Comparación de los niveles de Interleucinas en plasma VCV BASAL vs. PCVG 6 HORAS.....	84
Tabla 13. Comparación de los niveles de Interleucinas en Mini-BAL VCV BASAL vs. PCVG 6 HORAS.....	85
Tabla 14. Comparación de los parámetros respiratorios PCVG 6 HORAS vs. VCV 12 HORAS.....	86
Tabla 15. Comparación de los niveles de Interleucinas en plasma PCVG 6 HORAS vs. VCV 12 HORAS.....	87
Tabla 16. Comparación de los niveles de Interleucinas en Mini-BAL PCVG 6 HORAS vs. VCV 12 HORAS	88
Tabla 17. Comparación de los parámetros respiratorios VCV BASAL vs. VCV 12 HORAS.....	89
Tabla 18. Comparación niveles de Interleucinas en plasma VCV BASAL vs. VCV 12 HORAS.....	90
Tabla 19. Comparación de los niveles de Interleucinas en Mini-BAL VCV BASAL vs. VCV 12 HORAS.....	91
Tabla 20. Comparación de datos demográficos, escalas de gravedad y variables clínicas entre VCV vs. PCVG (día 4).....	92
Tabla 21. Comparación de los niveles de Interleucinas plasmáticas en el cuarto día entre pacientes ventilados en VCV vs. ventilados en PCVG	93

Tabla 22. Análisis de regresión lineal univariante para niveles de G-CSF plasmáticos en relación con el flujo pico inspiratorio tras 4 días de VM	93
Tabla 23. Análisis de regresión lineal univariante para niveles de MCP-1 plasmáticos en relación con el flujo pico inspiratorio tras 4 días de VM	94
Tabla 24. Análisis de regresión multivariante para niveles de G-CSF plasmáticos tras 4 días de VM	94
Tabla 25. Análisis de regresión multivariante para niveles de MCP-1 plasmáticos tras 4 días de VM	94
Tabla 26. Características clínicas de los pacientes ventilados en VCV vs. pacientes ventilados en PCVG	95
Tabla 27. Influencia del modo ventilatorio en la mortalidad hospitalaria. Análisis de regresión logística binaria multivariante.	97
Tabla 28. Comparación de parámetros respiratorios entre el día 1 y día 4 de VM	98
Tabla 29. Comparación entre los Niveles de Interleucinas plasmáticas entre el día 1 y día 4 de VM	99
Tabla 30. Comparación de datos clínicos entre sobrevivientes y no sobrevivientes..	100
Tabla 31. Comparación de niveles de Interleucinas plasmáticas basales entre sobrevivientes y no sobrevivientes.....	101
Tabla 32. Análisis de regresión lineal univariante para APACHE II	103
Tabla 33. Análisis de regresión lineal multivariante para APACHE II	103
Tabla 34. Análisis de regresión lineal univariante para SOFA (día 1).....	105
Tabla 35. Análisis de regresión lineal multivariante para SOFA (día 1).....	106
Tabla 36. Análisis de regresión lineal univariante para PaO ₂ /FiO ₂	109
Tabla 37. Análisis de regresión lineal multivariante para PaO ₂ /FiO ₂	109

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Estructura de la Membrana alvéolo-capilar.....	26
Figura 2. Respuesta inflamatoria en el SDRA.....	29
Figura 3. Distribución heterogénea de las lesiones pulmonares en el SDRA.....	36
Figura 4. Modelo de producción de VILI propuesto por Marini y Gattinoni.....	37
Figura 5. Mecanismos de lesión pulmonar inducida por la ventilación Mecánica.....	38
Figura 6. Influencia de los parámetros ventilatorios en la estabilidad alveolar.....	42
Figura 7. Resumen de los mecanismos involucrados en el VILI.....	45
Figura 8. Protocolo: Flujo pico inspiratorio y respuesta inflamatoria en el SDRA.....	70
Figura 9. Catéter de Aspirado Bronquial Combicath®.....	73
Figura 10. Correlación de los niveles de IL-13 plasmáticos basales con APACHE II...	102
Figura 11. Correlación de los niveles de MCP-1 plasmáticos con APACHE II.....	102
Figura 12. Correlación de los niveles plasmáticos de IL-6 con el SOFA.....	104
Figura 13. Correlación de los niveles plasmáticos de IL-8 con el SOFA.....	105
Figura 14. Correlación de los niveles plasmáticos de IL-4 con la PaO ₂ /FiO ₂	107
Figura 15. Correlación de los niveles plasmáticos de G-CSF con la PaO ₂ /FiO ₂	108
Figura 16. Correlación de los niveles plasmáticos de TNF-α con la PaO ₂ /FiO ₂	108