

Revisión de Tema

Hipoxemia refractaria: enfoque y tratamiento

Refractory hypoxemia: focus and treatment

LUIS FERNANDO GUERRERO GONZÁLEZ*

Introducción

La hipoxemia refractaria se ha convertido en una entidad compleja, con repercusiones clínicas y elevada mortalidad, a pesar de su infrecuente presentación.

Se ha propuesto la siguiente definición, para propósitos clínicos: 1. $PaO_2 \leq 60$ mmHg o 2. $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ con FiO_2 de 0.8 a 1.0, con una presión positiva al final de la espiración (PEEP) >30 cmH₂O con incapacidad para mantener presión plateau < 30 cmH₂O con volumen corriente (V_t) de 4 ml/kg peso ideal o la presencia de barotrauma¹⁻³. En otra publicación se definió hipoxemia refractaria con los siguientes criterios: 1. $PaO_2 < 60$ mmHg por al menos 1 hora con FiO_2 1.0, 2. acidosis refractaria ($pH \leq 7,10$ por al menos 1 hora) o barotrauma refractario (neumotórax persistente o enfisema mediastinal con dos tubos de tórax)⁴.

La mortalidad asociada a hipoxemia refractaria en pacientes con síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) se ha reportado en 16%⁵. En el escenario de SDRA, La mortalidad es alta y diversa, de acuerdo a los criterios diagnósticos utilizados, se ha estimado una mortalidad alrededor del 41% al 58%⁶⁻⁹.

El objetivo primario del manejo, debe ser la prevención de la hipoxemia refractaria, más

que la reversión después de su desarrollo. Las terapias de rescate pueden ser categorizadas arbitrariamente en estrategias ventilatorias y no ventilatorias (bloqueo neuromuscular, terapia inhalatoria vasodilatadora, ventilación en pronó, soporte extracorpóreo).

Bloqueo neuromuscular

El bloqueo neuromuscular (BNM) causa un incremento en la distensibilidad toraco-pulmonar con una mejoría de la adaptación al ventilador e inhibición de la actividad muscular espiratoria. Estos cambios están asociados a un incremento en la capacidad residual funcional (CRF) y, a una disminución del shunt intrapulmonar (Tabla 1). Cambios en la relación ventilación perfusión, pueden estar relacionados con una distribución más uniforme de la perfusión pulmonar¹³.

Adicionalmente se ha descrito, una hipótesis de una distribución regional del volumen corriente que limita la sobredistensión y favorece el reclutamiento de áreas de baja distensibilidad. El BNM puede prevenir la asincronía paciente-ventilador y limitar la presencia de altas presiones transpulmonares durante el esfuerzo inspiratorio.

En un meta análisis publicado por Alhazzani y colaboradores, reportaron una reducción de la tasa de mortalidad a 28 días, en la fase

* Fellow de Neumología, Universidad de la Sabana

Recibido: abril 2 de 2017

Revisado junio 3 de 2017

Aceptado: junio 18 de 2017

Cómo citar: Guerrero González LF. Hipoxemia refractaria: enfoque y tratamiento. *Rev Colomb Salud Libre*. 2017; 12 (1): 43-52.

Tabla 1. Efectos fisiopatológicos de bloqueadores neuromusculares

Incrementa	Disminuye
Distensibilidad toraco-pulmonar. Capacidad residual funcional. Perfusión de áreas ventiladas. Reclutamiento de áreas con baja distensibilidad.	Shunt pulmonar. Consumo de oxígeno muscular. Sobredistensión. Asincronía paciente ventilador. VILI (barotrauma, volutrauma, ateletrauma, biotrauma).

temprana de SDRA, concluyen que se necesita tratar a 9 pacientes para salvar una vida. Adicionalmente, redujo el riesgo de barotrauma y hubo un incremento del número de días sin ventilación mecánica. El BNM mejoró la PaO₂/FiO₂ a las 24,48 y 72 horas de la aleatorización¹⁴. El BNM ha sido usado en más del 55% de pacientes incluidos en estudios aleatorizados de SDRA en los últimos años¹⁵. En el estudio ACURASYS, 340 pacientes con SDRA severo fueron aleatorizados a infusiones de cisatracurio vs placebo dentro de las primeras 48 horas. Una mejoría de la tasa de supervivencia a 90 días fue encontrada, en el grupo de cisatracurio (HR: 0,68; IC 95%:0,48-0,98, P:0,04)¹⁶.

Tampoco, las altas dosis y cursos cortos de tratamiento con esteroides, no han mejorado los desenlaces de pacientes con SDRA¹⁷.

Por otro lado, el SDRA es heterogéneo y los esteroides pueden ser beneficiosos para algunas etiologías de SDRA y para otras no. El SDRA asociado con neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, debe ser tratada con esteroides, de hecho estudios clínicos aleatorizados de alta calidad, han demostrado que el tratamiento con esteroides, disminuye el riesgo de falla ventilatoria y mortalidad. Desafortunadamente, este nivel de evidencia hace falta en la mayoría de las otras etiologías de SDRA¹⁸.

Esteroides

Los corticoesteroides sintéticos, tales como la metilprednisolona y la hidrocortisona, ejercen un efecto clínico similar a los glucocorticoides naturales. El receptor de glucocorticoides regula la transcripción de elementos de respuesta, como el factor nuclear kappa - B (NF-kB), que a su vez modula varias citoquinas pro-inflamatorias. Los glucocorticoides también tiene una acción en la vía fibrótica, inhibiendo la proliferación de fibroblastos y disminuyendo el depósito de colágeno.

Estudios aleatorizados controlados de esteroides para SDRA, han resuelto algunas, pero no todas las preguntas de la eficacia para la prevención y tratamiento del SDRA. No hay evidencia que los corticoesteroides prevengan el desarrollo de SDRA en pacientes con riesgo.

Maniobras de reclutamiento

Las maniobras de reclutamiento (MR) se definen como un incremento sostenido de la presión de la vía aérea, con el objetivo de abrir los alveolos colapsados, después que un PEEP óptimo es aplicado. Transitoriamente, se incrementa la presión transpulmonar (Presión de la vía aérea menos Presión pleural).

Las estrategias de reclutamiento pueden resumirse en cuatro:

1. CPAP mantenida: se alcanza una presión determinada durante 20-40s, habitualmente 35-50cmH₂O. La combinación más común es la aplicación de 40cmH₂O durante 40s. Durante ese tiempo, se debe dejar en 0 cmH₂O la presión de soporte para evitar barotrauma. Se trata de la técnica más empleada⁴.

2. Suspiros: aumento de volumen corriente o PEEP durante una o varias respiraciones, ajustándolos para alcanzar una presión meseta específica¹⁹.
3. Suspiro prolongado: considera la interacción entre la presión y el tiempo. Se trata de un aumento progresivo de la PEEP junto con disminución del volumen corriente durante un tiempo más prolongado²⁰.
4. Ventilación en presión control, manteniendo un delta de presión (habitualmente 15cmH₂O) que garantice un volumen corriente, con incrementos progresivos de PEEP²¹.

Los tipos de reclutamiento parecen ser predictores de efectos adversos hemodinámicos. En un estudio clínico prospectivo, se evaluó los cambios hemodinámicos en 40 pacientes con SDRA, aleatorizados para recibir maniobras de reclutamiento con inflación sostenida, o ventilación contralada por presión ajustada, para generar el mismo producto de presión tiempo. El primer grupo presentó mayor oxigenación y menos alteraciones hemodinámicas. La desaturación y el barotrauma fueron complicaciones menos comunes²².

Las MR debe ser aplicadas en pacientes hemodinámicamente estables, con adecuada sedación con presión pico < 50 cmH₂O durante la maniobra. Se debe finalizar si el paciente presenta inestabilidad hemodinámica.

Dentro de los métodos para lograr reclutamiento alveolar (Tabla 2), la titulación de PEEP paso a paso, es probablemente la más recomendada. En esta maniobra, el PEEP es incrementado de 2-5 cmH₂O con un Vt fijo de 6ml/kg de peso ideal, utilizando ventilación controlada por volumen. El Driving pressure (Pplateau- PEEP), la distensibilidad, la saturación de oxígeno (SatO₂) y la tensión arterial son monitorizadas en cada paso. El PEEP es aumentado si hay evidencia de reclutamiento: disminución del driving pressure, Pplat < 30 cmH₂O o incremento de la SatO₂. En caso, de observarse sobredis-

tensión (incremento del driving pressure, Pplat > 30 cm H₂O, hipotensión o disminución de satO₂) el PEEP es disminuido²³.

Tabla 2. Métodos para lograr reclutamiento alveolar

Inflación sostenida seguida de disminución de PEEP
Reclutamiento paso a paso. (incremento de PEEP)
APRV
VOAF
Suspiros
Posición prono

APRV: ventilación con liberación de presión en la vía aérea
VOAF: ventilación oscilatoria de alta frecuencia.

Hasta el momento no hay estudios clínicos aleatorizados, que muestren que las MR impactan, con una diferencia importante, el resultado de sobrevida de pacientes con SDRA. Un meta-análisis que incluyó 1,594 pacientes con SDRA, mostro un reducción de la mortalidad, (RR:0,84, IC 95% :0.74-0,95), sin embargo, la calidad de la evidencia fue considerada baja, debido a que los pacientes recibieron diferentes estrategias de ventilación protectora²⁴.

En resumen, no hay evidencia que el uso de MR mejore los resultados en los pacientes, sin embargo puede realizarse bajo circunstancias de seguridad para el paciente, adicionalmente las MR paso a paso son preferidas sobre la inflación sostenida. Las complicaciones, como la hipotensión y desaturación son comunes, pero temporales; las complicaciones como el barotrauma son raras. En el momento, la evidencia no es suficiente para recomendar el uso rutinario de MR como una práctica habitual²³.

Ventilación en prono

La posición en prono para el tratamiento de SDRA fue descrita en 1977 por Douglas y colaboradores²⁵. Múltiples cambios anatómicos y fisiológicos ocurren durante la posición en prono. El factor que más contribuye al incremento de la PaO₂ es la mejoría de la relación

ventilación/perfusión, adicionalmente la distensibilidad total aumenta, lo que parece implicar una mejoría de la distensibilidad pulmonar. La distribución más homogénea de la presión transpulmonar disminuye la tensión y el estrés pulmonares producidos por la ventilación mecánica.

Gattinoni y colaboradores publicaron 2 meta-análisis. El primer estudio, revisó la literatura existente y encontró que la posición en prono redujo el riesgo relativo de muerte en 16%, solo en pacientes con severa hipoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100 \text{ mmHg}$)²⁹. El segundo estudio, analizó los datos individuales de pacientes de estudios previos, demostrando que en pacientes con SDRA con severa hipoxemia, definida con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 140 \text{ mmHg}$, la posición en prono reduce la mortalidad aproximadamente en 10%³⁰.

Guérin y colaboradores, publicaron los resultados de un estudio clínico controlado aleatorizado de pacientes con SDRA en posición de prono con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$. Los pacientes fueron estabilizados por un periodo de 12 a 24 horas después de completar los criterios y fueron pronados dentro de 1 hora de la aleatorización. El tiempo promedio de posición en prono fue de 17 horas por aproximadamente 4 días, y con estrategias de ventilación protectora ($V_t 6 \text{ ml/kg}$, $P_{\text{plat}} < 30 \text{ cmH}_2\text{O}$). Este estudio, demostró una ventaja significativa en la supervivencia de pacientes en posición prono, la tasa de mortalidad a 28 días fue de 16% en el grupo de pronados, versus 32,8% en el grupo de supino, resultando en 16,8% de beneficio absoluto en supervivencia³¹.

Comparaciones entre protocolos de pronación no han sido realizadas, por lo cual la duración óptima de la pronación no se ha establecido aún. La duración de la pronación en estudios recientes se ha establecido en un rango de 12 a 20 horas al día, frecuentemente utilizando varias sesiones de pronación en el día. Dos meta-análisis mostraron el beneficio de la

pronación, cuando la duración es mayor de 10 horas^{32,33}.

El tiempo prolongado en posición de prono, ha mostrado mejores resultados en la oxigenación, sin embargo esto expone al paciente al riesgo, de desarrollar lesiones en la piel. El riesgo y beneficio de la pronación, debe ser considerado siempre, el objetivo de los protocolos debe aumentar el tiempo de pronación (al menos 16 horas/día), y minimizar los riesgos de complicaciones para los pacientes.

Criterios de suspensión de pronación, han sido descritos en diferentes estudios, sin embargo, las indicaciones de suspender la pronación se pueden resumir en 3 categorías^{26,27,31-36}:

1. El paciente no tiene criterios de inclusión y una adecuada oxigenación puede ser mantenida en posición supina con parámetros convencionales del ventilador ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 150$, $\text{PEEP} \leq 10$ y $\text{FiO}_2 \leq 0.6$).
2. No mejoría del paciente en pronación, empeoramiento de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, PaO_2 con descenso de $\leq 20 \text{ mmHg}$.
3. El paciente desarrolla complicaciones que amenazan su vida, o presenta inestabilidad hemodinámica.

Ventilación oscilatoria de alta frecuencia

La ventilación oscilatoria de alta frecuencia (VOAF) es un tipo de ventilación, que combina frecuencias respiratorias altas y bajos volúmenes corrientes (3-15Hz, $>900 \text{ rpm}$), y ha sido considerado una alternativa de ventilación pulmonar protectora. Durante la VOAF, se genera una presión media en la vía aérea, que es aplicada para limitar el colapso alveolar al final del ciclo de la espiración.

Dos estudios multicéntricos de VOAF versus ventilación protectora han mostrado resultados opuestos. El "OSCILLATE- "Oscillation for ARDS Treated Early Trial", incluyó 39 unidades de cuidado intensivo de 5 países. Los

pacientes con SDRA (PaFi \leq 200 con FiO₂ \geq 0.6 y PEEP de 10 cmH₂O por $<$ 72 horas), fueron aleatorizados para ventilación protectora versus VOAF (Sensormedics 3100B, Loma Linda, CA). El estudio fue terminado tempranamente, debido a la alta mortalidad en el grupo de VOAF versus el grupo control (47% vs 35% P:0.005). El grupo de VOAF requirió mayor sedación, relajación y vasopresores³⁷.

El estudio OSCAR "High Frequency OSCillation in ARDS trial" fue realizado en Reino Unido, incluyó 795 pacientes con PEEP \geq 5 cmH₂O, PaFi $<$ 200, los cuales fueron aleatorizados para ventilación protectora convencional versus VOAF (Novalung R100). Este estudio, tampoco mostró beneficio en sobrevivida a 30 días, sin embargo no incremento la mortalidad³⁸.

Ambos estudios tienen limitaciones, el OSCILLATE usó estrategias de alta presión de la vía aérea con MR frecuentes, que pueden contribuir a compromiso hemodinámico por falla ventricular derecha. El incremento de la sedación y BNM en el grupo de VOAF, pudo no ser necesaria, y esto conllevó a incrementar la necesidad de soporte hemodinámico. La frecuencia oscilatoria en los días 1 y 3 fue de solo 5,5 Hz y 6,8 Hz, respectivamente. En el estudio OSCAR, el promedio de Vt en el brazo control fue alto (8.3 ml/kg) además, los centros que incluyeron los pacientes tenían limitada experiencia en VOAF antes del estudio y, los ventiladores usados para la oscilación no fueron adecuadamente caracterizados.

En un meta-análisis donde incluyeron 5 estudios aleatorizados con 1580 pacientes, se encontró que la VOAF mejoró significativamente la oxigenación en el primer día (24% IC 95%:11%-40%, P $<$ 0.001), sin embargo no redujo la mortalidad (RR:1.04; IC: 95%; 0.83 -1,31; P:0,71). Adicionalmente, la VOAF fue asociada con una mayor tendencia a incrementar el riesgo de barotrauma e inestabilidad hemodinámica³⁹. Se debe optimizar los protocolos de VOAF y la

tecnología usada, para mejorar los resultados en el manejo de pacientes con SDRA. El ventilador actualmente disponible (sensormedics 3100B), fue desarrollado en 1980 con pocas modificaciones en la actualidad. En el momento, la evidencia no soporta el uso rutinario de VOAF para pacientes con SDRA, en la era de ventilación protectora pulmonar⁸.

PEEP Alto versus PEEP Bajo

La titulación de PEEP, es una intervención de fácil implementación y es usada para prevenir las atelectasias y mejorar la hipoxemia causada por hipoventilación alveolar. Cuatro mecanismos se ha propuesto para explicar la mejoría de la función pulmonar y el intercambio gaseoso⁴⁵:

- Incremento de la capacidad residual funcional (CRF).
- Reclutamiento alveolar
- Redistribución del agua pulmonar extravascular.
- Mejoría de la relación ventilación pulmonar.

Sin embargo, el riesgo beneficio de la titulación del PEEP no es claro aún, debido a que la terapia puede producir efectos adversos, como el incremento del espacio muerto fisiológico, disminución del gasto cardiaco, empeoramiento de la perfusión tisular, promover la traslocación bacteriana e incrementar el riesgo de barotrauma.

Para evaluar el beneficio de PEEP alto versus PEEP bajo en pacientes con SDRA, se realizó un meta-análisis que incluyó 3 estudios. No se encontró diferencias estadísticamente significativas, en mortalidad antes del egreso hospitalario (RR: 0.90, IC 95%: 0.81 a 1.01), y tampoco en el riesgo de barotrauma (RR 0.97, IC 95%: 0.66 a 1.42). Por otro lado, se encontró que los pacientes con PEEP alto mejoraron la oxigenación en el primer, tercero y séptimo día⁴⁶.

Hipoxemia e hipercapnia permisiva

La hipoxemia permisiva describe un concepto en el cual bajos niveles de PaO₂ son aceptados, para evitar el efecto deletéreo de FiO₂ y ventilación mecánica invasiva. No hay un umbral específico conocido, que describa la hipoxemia permisiva, y su uso en pacientes permanece no evaluado.

La acidosis hipercápnica (AH), incrementa la oxigenación tisular y arterial por varios mecanismos. Primero, potencia la vasoconstricción pulmonar hipóxica e incrementa la ventilación alveolar local por inhibición del tono de la vía aérea; el efecto es un aumento de la relación ventilación perfusión. Segundo, la hipercapnia incrementa el gasto cardiaco (liberación de catecolaminas) conllevando a una mejoría de la oxigenación sistémica. De hecho, un incremento de 10 mmHg en la PaCO₂ aumenta el índice cardiaco en 14% en pacientes con ventilación mecánica. Tercero, la disociación de la curva de la oxihemoglobina hacia la derecha facilita la liberación de O₂ (efecto Bohr) e incrementa la disponibilidad de oxígeno tisular. Finalmente, la hipercapnia causa vasodilatación microvascular, promueve la entrega de oxígeno y perfusión tisular⁴⁸.

Adicionalmente, la AH pueden suprimir la inflamación, reduce la generación de radicales de oxígeno, disminuye citoquinas proinflamatorias, altera la quimiotaxis de los neutrófilos e inhibe algunas proteasas, nucleasas y fosfolipasas. La hipercapnia suprime la actividad del factor nuclear kappa B (NF-κB), un factor de transcripción que regula genes responsables de la inmunidad y la inflamación⁴⁹.

Un análisis multivariado del estudio ARDS-Network, se encontró que los pacientes quienes tenían una AH (pH 7,15-7,35, PaCO₂: 45-65 mmHg) en el primer día, tuvieron un menor OR de mortalidad a los 28 días, pero sólo en el grupo de Vt 12 ml/kg (OR:0.14; IC 95%: 0.03-0.70, p = .016). Estos resultados son consistentes

con un efecto protector de la AH, lo cual no fue encontrado al reducir el Vt 6 ml/kg⁵⁰.

En conclusión, La hipercapnia permisiva, usada apropiadamente, puede disminuir la lesión pulmonar, y proveer un beneficio mayor, más allá de la reducción del Vt en SDRA.

Membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO)

Desde 1980, las técnicas de soporte extracorpóreas (membrana de oxigenación extracorpórea, ECMO) han sido propuestas para lograr una recuperación de la función pulmonar en falla respiratoria aguda severa. Sin embargo, en los primeros estudios, los riesgos y complicaciones fueron desfavorables, debido a las hemorragias y el uso de modos ventilatorios, que con el tiempo incrementaron el riesgo de barotrauma y volutrauma⁵⁹.

La ECMO consigue mantener el intercambio gaseoso mediante un oxigenador externo que asegura aporte de oxígeno y extracción adecuada de CO₂ sin necesidad de ocasionar daño ventilatorio al sistema respiratorio. La ECMO puede ser aplicada mediante un acceso venovenoso (VV) o venoarterial (VA), de acuerdo a la situación clínica del paciente y la indicación. En ECMO VA, la volemia es extraída a partir de un vaso de gran calibre, normalmente la vena yugular o femoral, hacia una bomba que la impulsa hacia la membrana de oxigenación. Esta membrana permite la oxigenación de la hemoglobina y la extracción de CO₂. Posteriormente, la sangre es reintroducida en el sistema circulatorio a través de un acceso arterial carotideo o femoral después de una adecuada termorregulación. En ECMO VV, tanto el acceso de salida como el de reentrada de la volemia se realiza a través de la canulación de venas centrales. En la mayoría de los casos en los que el objetivo es el soporte de la función pulmonar se prefiere ECMO VV, en los casos en los que existe inestabilidad hemodinámica o disfunción ventricular derecha o izquierda la

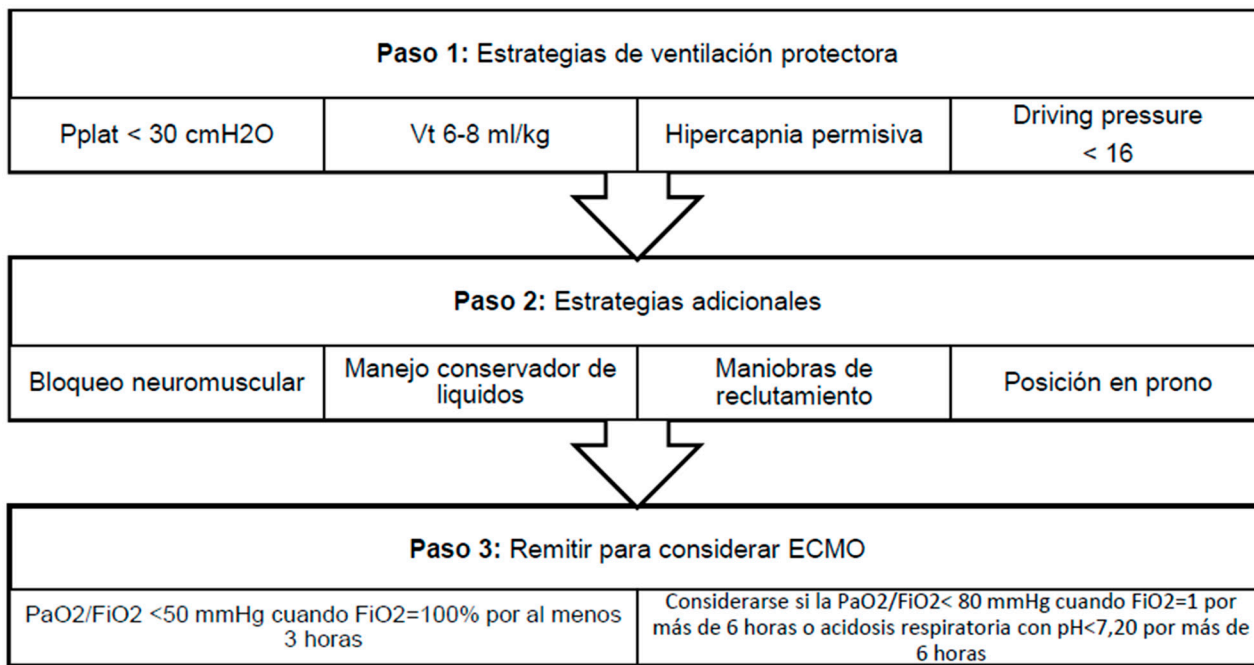


Figura 1. Flujograma de manejo de la hipoxemia refractaria

ECMO VA, permite el soporte hemodinámico como pulmonar. Ambos sistemas requieren anticoagulación completa para evitar la coagulación del circuito⁶⁰.

En la pandemia de influenza A (H1N1) en 2009, la presentación de SDRA severo que causaba hipoxemia refractaria, resurgió el uso de ECMO en combinación de ventilación protectora^{62,63}.

En un consenso publicado por diferentes sociedades francesas y españolas, para uso de ECMO en SDRA, se recomienda que las indicaciones para ECMO deben ser basadas en una decisión multidisciplinaria, teniendo en cuenta riesgos y beneficios, y no debe ser utilizado, a menos que estrategias de ventilación protectoras, hayan sido implementadas⁶⁴.

Las indicaciones de ECMO en SDRA son resumidas en las siguientes condiciones:

- PaO2/FiO2 <50 mmHg cuando FiO2=1 por al menos 3 horas, a pesar de estrategias de ventilación protectoras (incluyendo posición en prono).
- Debe considerarse si la PaO2/FiO2 < 80

mmHg cuando FiO2=1 por más de 6 horas, a pesar de estrategias de ventilación protectoras.

- Debe considerarse, si asociado a estrategias de ventilación protectora, hay acidosis respiratoria con pH<7,20 por más de 6 horas.

Las contraindicaciones de uso de ECMO están asociadas a la imposibilidad de usar anticoagulantes en el tratamiento. El riesgo versus beneficio debe ser considerado, en casos desfavorables como lesiones intracraneales hemorrágicas, coma seguido de paro cardiaco, SDRA con ventilación mecánica que excede 7 días, inmunosupresión severa y falla multiorgánica (SOFA (Sequential Organ Failure Assessment score) >15).

Referencias

1. Esan A, Hess DR, Raouf S, George L, Sessler CN. Severe hypoxemic respiratory failure: Part 1 - Ventilatory strategies. Chest. 2010;137(5):1203-16.
2. Villar J, Kacmarek RM. Rescue strategies for refractory hypoxemia: a critical appraisal. 2009;1(November):2-5.
3. Raouf S, Goulet K, Esan A, Hess DR SC. Severe hypoxemic respiratory failure: Part 1 - Ventilatory strategies. Chest. 2010;137(5):1203-16.

4. 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;299(6):637-45.
5. Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ HL. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132(3):485-9.
6. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, Canales H, Sáenz G, Moseinco M, et al. Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2002;30(11):2450-6.
7. Rubenfeld GD HM. Epidemiology and outcomes of acute lung injury. *Chest*. 131(2):554-62.
8. Hager DN. Recent Advances in the Management of the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Clin Chest Med* 2015;36(3):481-96.
9. L I, M. Incidencia y factores de riesgo asociados con mortalidad y morbilidad por síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en una unidad de cuidados intensivos pediátricos en Bogotá, Colombia. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2012;12 (3):143-53.
10. Calderon J, Carvajal C, Giraldo N, Pacheco C. Mortalidad y factores asociados en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en un hospital universitario. *Acta Med Colomb*. 2015;40:305-9.
11. Seeley E, McAuley DF, Eisner M, Miletin M, Matthay M a, Kallet RH. Predictors of mortality in acute lung injury during the era of lung protective ventilation. *Thorax*. 2008;63:994-8.
12. Monchi, Bellenfant, Cariou et al. Early Predictive Factors of Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome A Multivariate Analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1076-81.
13. Tokics L, Hedenstierna G, Svensson L et al. V/Q distribution and correlation to atelectasis in anesthetized paralyzed humans. *J Appl Physiol*. 1996;81(4):1822-33.
14. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, Forel JM, Papazian L, Sevransky J, et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2013;17(2):R43.
15. Raouf S, Goulet K, Esan A, Hess DR SC. Severe Hypoxemic Respiratory Failure Part 2—Nonventilatory Strategies. *Chest* 2010;137(6)(3):1437-48.
16. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A et al. Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2010;363:1107-16.
17. Hough C. Should we ever give steroids to ARDS patients? *Clin Chest Med*. 2014;35(4):781-95.
18. Gagnon S, Boota AM, Fischl MA, Baier AH, Kirksey OW LVL. Corticosteroids as adjunctive therapy for severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome: A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med*. 1990;323(21):1444-50.
19. Patroniti N, Foti G, Cortinovis B, Maggioni E, Bigatello LM, Cereda M, et al. Sigh improves gas exchange and lung volume in patients with acute respiratory distress syndrome undergoing pressure support ventilation. *Anesthesiology*. 2002;96(4):788-94.
20. C.M. Lim, Y. Koh, W. Park, J.Y. Chin, T.S. Shim SDL. Mechanistic scheme and effect of “extended sigh” as a recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome: a preliminary study. *Crit Care Med*. 2001;29:1255-60.
21. I. Morán, L. Blanch, R. Fernández, E. Fernández-Mondéjar, E. Zavala JM. Acute physiologic effects of a stepwise recruitment maneuver in acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anesthesiol*. 2011;77:1167-75.
22. Iannuzzi M, De Sio A, De Robertis E, Piazza O, Servillo G TR. Different patterns of lung recruitment maneuvers in primary acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anesthesiol*. 2010;76:692-8.
23. Hess DR. Recruitment Maneuvers and PEEP Titration. *Respir Care* 2015; 60(11):1688-704.
24. Suzumura EA, Figueiró M, Normilio Silva K, Laranjeira L, Oliveira C, Buehler AM, Bugano D, Passos Amato MB, Ribeiro Carvalho CR, Berwanger O CA. Effects of alveolar recruitment maneuvers on clinical outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2014;40(9):1227-40.
25. Douglas WW, Rehder K, Beynen FM, Sessler a D, Marsh HM. Improved oxygenation in patients with acute respiratory failure: the prone position. *Am Rev Respir Dis*. 1977;115(4):559-66.
26. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, Malacrida R, Di Giulio P, Fumagalli R, Pelosi P, Brazzi L LR. Effect of Prone Positioning on the Survival of Patients With Acute Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 2001;568(23):568-73.
27. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(19):2379-87.
28. Mancebo J, Fernández R, Blanch L et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(11):1233-9.
29. Sud S, Friedrich JO, Taccone P et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2010;36(4):585-99.
30. Gattinoni L, Carlesso E, Taccone P, Polli F, Gurin C, Mancebo J. Prone positioning improves survival in severe ARDS: A pathophysiologic review and individual patient meta-analysis. *Minerva Anesthesiol*. 2010;76(6):448-54.
31. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin

- A, Boulain T, et al. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2013;368(368):2159-68.
32. Beitler JR, Shaefi S, Montesi SB et al. Prone positioning reduces mortality from acute respiratory distress syndrome in the low tidal volume era: a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2014;40(3):332-41.
 33. Lee JM, Bae W, Lee YJ, Cho Y-J. The Efficacy and Safety of Prone Positional Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome: updated study-level meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2014;42(5):1252-62.
 34. Taccone P, Pesenti A, Latini R, Polli F, Vagginelli F, Mietto C, et al. Prone Positioning in Patients With Moderate and Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *Jama.* 2009;302(18):1977-84.
 35. Michaels AJ, Wanek SM, Dreifuss B a, Gish DM, Otero D, Payne R, et al. A protocolized approach to pulmonary failure and the role of intermittent prone positioning. *J Trauma* 2002;52(6):1037-47;
 36. Johannigman JA, Davis K, Miller SL, Campbell RS, Luchette FA, Frame SB, et al. Prone positioning for acute respiratory distress syndrome in the surgical intensive care unit: Who, when, and how long? *Surgery.* 2000;128(4):708-16.
 37. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, Mehta S, Hand L, Austin P, et al. High-Frequency Oscillation in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2013;368(9):795-805.
 38. Young D, Lamb S, Shah S, Mackenzie I, Tunnicliffe W, Lall R, et al. High-Frequency Oscillation for Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:806-13.
 39. Huang C-T, Lin H-H, Ruan S-Y, Lee M-S, Tsai Y-J, Yu C-J. Efficacy and adverse events of high-frequency oscillatory ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Crit Care* 2014;18(3):R102.
 40. Delgado Martín MFFR. Strategies against refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome. *Med Intensiva.* 2013;37(6):423-30.
 41. Putensen C, Zech S, Wrigge H, Zinserling J, Stuber F, Von Spiegel T MN. Long-Term Effects of Spontaneous Breathing During Ventilatory Support in Patients with Acute Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(1):43-9.
 42. Putensen C, Mutz NJ, Putensen-Himmer G ZJ. Spontaneous Breathing During Ventilatory Support Improves Ventilation - Perfusion Distributions in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(4):1241-8.
 43. Neumann P, Golisch W, Strohmeyer A, Buscher H, Burchardi H, Sydow M. Influence of different release times on spontaneous breathing pattern during airway pressure release ventilation. *Intensive Care Med.* 2002;28(12):1742-9.
 44. Räsänen J, Cane RD, Downs JB, Hurst JM, Jousela IT, Kirby RR, Rogove HJ SM. Airway pressure release ventilation during acute lung injury: a prospective multicenter trial. *Crit Care Med.* 1991;19(10):1234-41.
 45. Villar J. The use of positive end-expiratory pressure in the management of the acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anestesiol* 2005;71(6):265-72.
 46. Santa Cruz R, Rojas JI, Nervi R, Heredia R, Ciapponi A. High versus low positive end-expiratory pressure (PEEP) levels for mechanically ventilated adult patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane database Syst Rev* 2013;6(6):CD009098.
 47. Gilbert-Kawai ET, Mitchell K, Martin D, Carlisle J, Grocott MPW. Permissive hypoxaemia versus normoxaemia for mechanically ventilated critically ill patients. *Cochrane database Syst Rev.* 2014;5(5):CD009931.
 48. Hickling KG HS and JR. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 1990;16:372-7.
 49. Curley GF, Laffey JG, Kavanagh BP. CrossTalk proposal: There is added benefit to providing permissive hypercapnia in the treatment of ARDS. *J Physiol* 2013;591(Pt 11):2763-5.
 50. Kregenow D a, Rubenfeld GD, Hudson LD, Swenson ER. Hypercapnic acidosis and mortality in acute lung injury. *Crit Care Med.* 2006;34(1):1-7.
 51. Ruan S-Y. Inhaled nitric oxide therapy and risk of renal dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2015;19(1):1-10.
 52. L. A, P. S. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury. *Clin Pulm Med* 2004;11(4):261-2.
 53. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1993;328(6):399-405.
 54. Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenqvist O FC. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. The European Study Group of Inhaled Nitric Oxide. *Intensive Care Med.* 1999;25(9):911-9.
 55. Torbic, H., Szumita, P., Anger, K., Nuccio, P., La-Gambina, S. and Weinhouse G. Inhaled epoprostenol versus inhaled nitric oxide for refractory hypoxemia in critically ill patients. *J Crit Care.* 2013;28:844-8.
 56. Zwissler, B., Kemming, G., Habler, O. K, M., Merkel, M., Haller M et al. Inhaled prostacyclin versus inhaled nitric oxide in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1671-7.
 57. Haraldsson A, Kieler-Jensen N, Nathorst-Westfelt U, Bergh CH, Ricksten SE. Comparison of inhaled nitric oxide and inhaled aerosolized prostacyclin in the evaluation of heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance. *Chest.* 1998;114(3):780-6.
 58. Sawheny E, Ellis AL, Kinasewitz GT. Iloprost improves gas exchange in patients with pulmonary hypertension and ARDS. *Chest.* 2013;144(1):55-62.
 59. Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, Marcolin R, Fumagalli R, Rossi F, et al. Low-frequency posi-

- ve-pressure ventilation with extracorporeal CO₂ removal in severe acute respiratory failure. *Jama* 1986;256(7):881-6.
60. Gomez-Caro A, Badia JR, Ausin P. Asistencia respiratoria extracorpórea en la insuficiencia respiratoria grave y el SDR. Situación actual y aplicaciones clínicas. *Arch Bronconeumol.* 2010;46(10):531-7.
 61. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9698):1351-63.
 62. Davies AR, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2009;302(17):1888-95.
 63. Noah M a, Peek GJ, Finney SJ, Griffiths MJ, Harrison D a, Grieve R, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA* 2011;306(15):1659-68.
 64. Richard C, Argaud L, Blet A, Boulain T, Contentin L, Dechartres A, et al. Extracorporeal life support for patients with acute respiratory distress syndrome (adult and paediatric). Consensus conference organized by the French Intensive Care Society. *Ann Intensive Care.* 2014;31(8):779-95.