

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

Fisiopatología del intercambio gaseoso en el SDRA*

R. FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ

Centro de Críticos. Hospital de Sabadell. Sabadell. Barcelona. España.

En el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) se produce un cuadro de edema pulmonar por aumento de la permeabilidad vascular. De esta forma, la alteración inicial consiste en una ocupación alveolar por edema rico en proteínas, esta ocupación reduce la superficie alveolar disponible para el intercambio gaseoso, incrementando las áreas pulmonares con pobre o nula relación V/Q. A medida que el SDRA progresa, se producen fenómenos vasculares que afectan de forma diferente al intercambio gaseoso, dando lugar a heterogeneidad en la relación V/Q. Esta situación se agrava por la aparición de zonas con nula ventilación en relación con la aparición de atelectasias en zonas dependientes del pulmón. Todos estos factores configuran el cuadro de hipoxemia refractaria al aumento de la fracción de oxígeno inspirado característica de esta entidad clínica.

En el presente artículo se hace un repaso de estos mecanismos fisiológicos y del efecto sobre la oxigenación de diferentes maniobras ventilatorias y farmacológicas.

PALABRAS CLAVE: *hipoxemia refractaria, alteración V/Q, espacio muerto, atelectasia y edema pulmonar.*

PATHOPHYSIOLOGY OF GAS EXCHANGE IN ARDS

ARDS is produced in a pulmonary edema picture due to increased vascular patency. In this way, the initial alteration consists in an alveolar occupation due to protein rich edema. This occupation reduces the alveolar surface available for gas exchange, increasing the pulmonary areas with poor or null V/Q ratio. As ARDS progresses, vascular phenomena occur that affect the gas exchange differently, giving rise to heterogeneity in the V/Q ratio. This situation worsens due to the appearance of areas with null ventilation in relationship with the appearance of atelectasis in lung dependent zones. All these factors form the hypoxemia picture refractory to the increase of the inspired oxygen fraction characteristic of this clinical entity. In this article, we make a review of these physiological mechanisms and the effect on the oxygenation of different ventilatory and drug maneuvers.

KEY WORDS: *refractory hypoxemia, V/Q mismatch, dead space, atelectasis and pulmonary edema.*

INTERCAMBIO GASEOSO NORMAL

Para un mejor conocimiento de la fisiopatología del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es conveniente recordar someramente las nociones básicas del intercambio gaseoso en condiciones normales. Hay que recordar que el intercambio de gases se produce gracias al acoplamiento entre la ventilación y la perfusión. El intercambio gaseoso ocurre en la región alveolar, que en el pulmón adulto contiene más de 100 millones de capilares dispuestos en una red tridimensional. La unidad alveolo-capilar

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

Correspondencia: Dr. R. Fernández Fernández.
Centro de Críticos.
Hospital de Sabadell.
C/ Parc Taulí, s/n.
08208 Sabadell. España.
Correo electrónico: rfernandez@cspt.es

Manuscrito aceptado el 15-III-2006.

consiste en el endotelio capilar con su membrana basal, el espacio intersticial y el epitelio alveolar con su membrana basal. De esta forma, la barrera alveolo-capilar que separa el espacio aéreo de la sangre capilar es de sólo 0,5 micras de grosor, lo que permite un eficiente intercambio gaseoso, siempre que la ventilación sea adecuada.

En reposo, la ventilación alveolar, es decir, la ventilación minuto menos la ventilación del espacio muerto, es de aproximadamente 5 l/minuto, que también es aproximadamente el valor del gasto cardíaco. Dado que todo el gasto cardíaco pasa por los pulmones, la relación entre ventilación y perfusión (V/Q) del sistema cardiopulmonar global es aproximadamente 1. Localmente, no obstante, los cocientes V/Q varían considerablemente debido al efecto hidrostático y a diferencias intrarregionales de la distribución del flujo sanguíneo. Esta heterogeneidad de los cocientes V/Q aumenta con la edad y durante las afectaciones pulmonares, ya sea por dispersión de la ventilación, de la perfusión, o de ambas. Las áreas de elevado cociente V/Q causan ventilación ineficaz, que en su extremo máximo (cuando tiende a infinito) se denomina efecto espacio muerto. Las áreas de V/Q bajo, que en su extremo máximo o cero se denomina efecto *shunt*, causan hipoxemia debido a la perfusión de zonas mal o nada ventiladas.

En condiciones normales, la mínima cantidad de unidades con cocientes V/Q alejados de la unidad no llega a alterar el efecto mayoritario de las unidades normales y, por ello, se acepta que el V/Q global es de 1.

En situación de ejercicio, el aumento de la ventilación va ajustado al aumento del gasto cardíaco, de manera que el cociente V/Q se mantiene. Dado que la capacidad de aumento de la ventilación es mucho mayor que la capacidad de aumento del gasto cardíaco, cualquier disminución del V/Q debe atribuirse a afectación directa del sistema respiratorio y no a un aumento aislado del gasto cardíaco, como podría sospecharse en caso de fiebre, agitación o tirotoxicosis. El siguiente paso en el diagnóstico radicaré en separar las causas de disminución de la ventilación (sedantes, encefalopatía, etc.) de las causas intrapulmonares que ocasionan V/Q reducidos a pesar de ventilación minuto correcta.

Dado que la mayor parte de la información sobre la alteración del intercambio gaseoso se obtiene de la gasometría arterial, es conveniente recordar los factores extrapulmonares que pueden ocasionar hipoxemia, hipo o hipercapnia. La disminución de la ventilación alveolar debida al dolor ocasionado por la inspiración es frecuente en pacientes traumáticos y/o postoperados de tórax y abdomen. También el fallo cardíaco severo ocasiona hipoxemia de causa no pulmonar debido a que la saturación de oxígeno de la sangre venosa que llega a los pulmones es extraordinariamente baja, y magnifica el efecto del *shunt* fisiológico. También podemos observar efecto *shunt* en aquellos casos en que exista un cortocircuito arteriovenoso intracardíaco o periférico, como en las fistulas arteriovenosas de los pacientes en diálisis cróni-

ca. Por el contrario, las situaciones que conllevan un aumento del volumen minuto desproporcionado (fiebre elevada, ansiedad, etc.) provocan disminuciones de la presión parcial de CO₂ (PaCO₂) que no representan una alteración V/Q.

ALTERACIONES DEL INTERCAMBIO GASEOSO EN EL SDRA

El SDRA, como ya ha sido descrito, consiste en un cuadro de edema pulmonar por aumento de la permeabilidad. De esta forma, la alteración inicial consistirá en la ocupación alveolar por edema rico en proteínas, lo que reducirá la superficie alveolar disponible para el intercambio gaseoso, es decir, conllevará un aumento de las áreas con pobre o nula relación V/Q¹. Ante esta alteración y la hipoxemia acompañante, el sistema respiratorio responde con un aumento de la ventilación minuto. No obstante, debido a la ocupación física de los alveolos, este aumento de la ventilación se dirige a las zonas ya previamente aireadas, de forma que sólo consigue hiperventilar zonas preservadas, sin modificar las zonas con efecto *shunt*. Por ello, la gasometría mostrará hipoxemia, con hipocapnia y alcalosis en esta fase inicial².

No obstante, debe recordarse que el SDRA es un síndrome que sólo traduce una lesión sobre el pulmón de una afectación próxima (en el caso del SDRA de causa pulmonar) o a distancia (en el SDRA de causa extrapulmonar). En casi todos ellos el cuadro fisiopatológico acompañante es un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y, por ello, interfieren en la evaluación del intercambio gaseoso todos los motivos extrapulmonares recientemente revisados. El factor más importante es el aumento del gasto cardíaco que, en el SDRA, aumenta la perfusión de las zonas no ventiladas, al tiempo que recluta capilares previamente cerrados, con lo que frecuentemente empeora el efecto *shunt* y la hipoxemia. Por otra parte, si coexiste hipoperfusión periférica por la sepsis, la saturación venosa central de oxígeno (SvO₂) puede ser baja, con lo que la sangre no oxigenada a su paso por el pulmón estará aún más hipóxica y contribuirá a una mayor hipoxemia de la sangre arterial. Los mediadores inflamatorios liberados durante el SIRS pueden afectar de forma muy diversa al intercambio gaseoso: mientras que unos producen broncoconstricción que aumentará las desigualdades V/Q, otros producen vasoconstricción pulmonar que aumentará la velocidad del flujo sanguíneo a través de los pulmones, con reducción del tiempo para el intercambio de gases en el alveolo. Si esta vasoconstricción pulmonar afecta mayoritariamente al esfínter precapilar, se reducirá el aflujo sanguíneo pulmonar, lo que podría reducir la producción de edema pulmonar. Aquellos mediadores que afecten mayoritariamente el esfínter postcapilar conllevarán una mayor estasis capilar pulmonar, con aumento de la presión capilar y del edema pulmonar. Por último, si la vasoconstricción pulmonar llega a ser severa encontraremos fallo ventricular dere-

cho por *cor pulmonale* agudo, y puede agravarse el deterioro de la SvO₂ y su efecto secundario sobre la hipoxemia.

A medida que el SDRA progresa, se producen fenómenos vasculares que afectan de forma diferente al intercambio gaseoso. Por una parte, las zonas mal ventiladas por la ocupación alveolar reaccionan a la hipoxia local con vasoconstricción localizada, reduciendo el aporte de flujo sanguíneo a estas zonas y redirigiéndolo hacia las zonas bien ventiladas. Algo más tarde, ocurren fenómenos de microtrombosis de pequeños vasos pulmonares que producen zonas de espacio muerto de forma parcheada y que aumentan los desequilibrios V/Q. Esto explicaría la frecuente evolución hacia un estado de hipercapnia progresiva a pesar del aumento progresivo de la ventilación minuto con el ventilador en las fases finales de muchos casos letales de SDRA.

Un factor adicional en el empeoramiento del intercambio gaseoso progresivo del SDRA es la formación de atelectasias en las zonas declives. Éstas se ven favorecidas por el decúbito supino prolongado, la sedación profunda con o sin parálisis muscular, la ausencia de contracción activa diafragmática y, por último, la reabsorción del gas inspirado cuando se emplean concentraciones elevadas de oxígeno, lo que se conoce como atelectasias por desnitrógenización. Estas zonas de muy bajo o nulo V/Q se añaden a las que existen, configurando el cuadro de hipoxemia refractaria al aumento del oxígeno inspirado.

Aunque la gravedad del *shunt* ha sido el marcador más comúnmente utilizado en clínica para evaluar la gravedad del SDRA y, como tal, se incluye en su definición³, recientemente se ha revitalizado la idea de emplear el espacio muerto como un marcador adicional de gravedad en estos pacientes. En el estudio de Nukton y colaboradores⁴ encontraron que sólo el espacio muerto, el SAPS II y la compliancia pulmonar fueron factores independientes asociados a la mortalidad. El Vd/Vt mostró una *odds ratio* de 1,45 por cada intervalo de 0,05 puntos de aumento del Vd/Vt, lo que hacía que Vd/Vt menores del 0,6 tuvieran una mortalidad del 30%, que aumentaba al 60% con Vd/Vt del 0,6 al 0,7 y se disparaba al 80% para valores superiores al 0,7.

En las fases más evolucionadas del SDRA el intercambio gaseoso se ve afectado por nuevos factores. Por un lado, la ventilación mecánica provoca hiperinsuflación continuada de ciertas zonas pulmonares, donde se producen dilataciones de los sacos alveolares con destrucción de paredes alveolares, como en el enfisema, con un efecto aditivo de mayor espacio muerto, que empeora las relaciones V/Q, al incrementar las áreas de V/Q muy elevado. Un factor no claramente establecido es la afectación de la capacidad de difusión a través de la membrana alveolo-capilar, que se produciría a partir de la primera semana de evolución del SDRA, debido a los procesos de formación de membranas hialinas y, posteriormente, de fibrosis pulmonar que ocurren.

EFECTOS SOBRE EL V/Q DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA: PRESIÓN POSITIVA Y PRESIÓN POSITIVA TELESPIRATORIA, FLUJO INSPIRATORIO, RECLUTAMIENTO Y PRONO

Además de los efectos variables sobre el intercambio gaseoso que aparecen durante la evolución del SDRA, debemos tener en consideración el efecto que nuestras acciones terapéuticas conllevan, principalmente la ventilación mecánica. Ésta es el tratamiento universalmente aplicado a los pacientes con SDRA en su forma de ventilación con presión positiva y de forma invasiva. En primer lugar, la intubación requiere sedación con o sin parálisis muscular cuyos efectos ya han sido resumidos previamente. En este momento, sería interesante recordar que el decúbito supino, asociado a la ausencia de tono de la musculatura respiratoria, conlleva una reducción del volumen intrapulmonar, a expensas de la capacidad residual funcional. Esto provoca una reducción del V/Q en zonas dependientes previamente normales y que llega al *shunt* por colapso alveolar en las zonas que ya previamente tenían el V/Q bajo.

Para compensar esta complicación, y para evitar su empeoramiento progresivo, es comúnmente aceptado que el empleo de presión positiva telespiratoria (PEEP) a niveles bajos (5 a 7 cmH₂O) es suficiente y, como tal, es práctica habitual en pacientes con SDRA. Teniendo en cuenta esta base fisiológica de evitar el colapso pulmonar de causa extrapulmonar, sería razonable emplear niveles superiores de PEEP (10 a 12 cmH₂O) en aquellos pacientes con obesidad mórbida o presión intraabdominal elevada. Una demostración alternativa del efecto deletéreo de la ausencia de respiración espontánea podemos extraerla del estudio de Putensen y colaboradores⁵, que compararon pacientes con insuficiencia respiratoria ventilados con un nivel de sedación continua que abolía la respiración espontánea con otros a los que un nivel de sedación menor permitía mantenerla. Los pacientes que mantenían respiración espontánea presentaron mayor PaO₂/fracción inspiratoria de oxígeno (FiO₂) (275 frente a 175 mmHg), con mayor gasto cardíaco y menor *shunt*, sin modificaciones en la PaCO₂ ni en el espacio muerto.

El siguiente factor a considerar es hasta qué punto la ventilación mecánica con presión positiva puede ayudar a mejorar las relaciones V/Q o a empeorarlas. En general, la ventilación mecánica suele estar orientada a conseguir el mayor grado de ventilación alveolar con la menor inducción de lesión pulmonar. Para ello, usamos niveles de PEEP que mantengan abiertos el mayor número de alvéolos, evitando su colapso durante la espiración, al tiempo que no se provoque una significativa sobredistensión de las áreas sanas. En términos de V/Q, se trataría de reducir las áreas de *shunt* y V/Q bajo a expensas de un aumento mínimo de las áreas con V/Q elevado o espacio muerto.

Teniendo en cuenta que las áreas colapsadas pueden requerir una presión mucho mayor para ser

abiertas, que para mantenerse abiertas después, se han propuesto las maniobras de reclutamiento alveolar. En éstas se alcanza una gran presión intraalveolar transitoria para después mantenerlas con PEEP más moderada. Un efecto anticipable es que durante la maniobra de reclutamiento alveolar las unidades sanas serán sobredistendidas con un importante efecto espacio muerto, tanto por aumento del volumen alveolar, como por el desplazamiento del flujo vascular hacia las zonas con menor estiramiento. En tal caso, si no se consiguiera abrir las zonas consolidadas, se aumentaría su perfusión con un mayor efecto *shunt*. Hasta tal punto ello es así, que algunos autores que han observado efectos beneficiosos mínimos de estas maniobras han podido correlacionarlos con aumentos de los desequilibrios V/Q, probablemente por redistribución de mayor flujo pulmonar hacia las zonas no ventiladas⁶.

Otro factor a considerar por su posible efecto sobre el intercambio gaseoso es la forma en que se aporta el gas insuflado por el ventilador, lo que se conoce como patrón de flujo inspiratorio. Aunque el patrón más común es el flujo constante, la aplicación de un patrón de flujo decelerado, es decir, mayor al inicio y progresivamente menor durante la inspiración se ha propuesto como una forma de mejorar la ventilación. Ello se basaría en que el flujo elevado inicial insuflaría rápidamente las zonas normales, permitiendo en la segunda fase de la inspiración la insuflación de las áreas con V/Q bajo, siempre y cuando ello fuera debido a una constante de tiempo lenta, es decir, limitación al flujo aéreo y/o dificultad al llenado alveolar por colapso parcial. Esta teórica ventaja del flujo decreciente no ha podido ser claramente demostrada en pacientes reales cuando se ha controlado la duración de la inspiración⁷. Por el contrario, reorientando el concepto de la dificultad para ventilar las zonas de constante de tiempo alargadas, se ha podido reducir, aunque mínimamente, las desigualdades V/Q a base de aumentar el tiempo inspiratorio. En el estudio de Mercat y colaboradores⁸, el alargamiento de la pausa inspiratoria al máximo posible sin llegar a producir atrapamiento aéreo consiguió reducir el Vd/Vt del 65 a 61% y el Qs/Qt del 40 a 39%. El efecto más evidente fue la reducción de la hipercapnia (de 67 a 62 mmHg) con una discreta mejoría asociada del pH arterial (de 7,19 a 7,22).

Un aspecto novedoso en la manipulación de las alteraciones V/Q es el decúbito prono, que ha demostrado consistentemente su capacidad para mejorar en una gran proporción de pacientes la hipoxemia refractaria. Los mecanismos por los que mejoraría el intercambio gaseoso son complejos y algunos no claramente demostrados, pero principalmente se deben a la redistribución del flujo sanguíneo hacia zonas no colapsadas, al tiempo que se reduce el gradiente vertical de presión transpulmonar, con lo que se reduce el colapso de las zonas dependientes. Otro factor que ayuda a aumentar el número de alveolos ventilados es la desaparición del colapso provocado por el corazón y mediastino sobre el pulmón adyacente. La

condición dinámica y reversible del reclutamiento alveolar y vascular se comprueba por la rapidez con que los pacientes vuelven a mostrar las alteraciones V/Q al reposicionarse en supino.

EFFECTOS SOBRE EL V/Q DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO: ALMITRINA Y ÓXIDO NÍTRICO

La almitrina es un fármaco inicialmente utilizado como estimulante respiratorio en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que finalmente se abandonó por falta de efectos definidos y por causar hipertensión arterial pulmonar secundaria. El motivo de dicha hipertensión es que potencia la vasoconstricción hipóxica, con lo que reduce aún más el lecho vascular pulmonar, un factor deletéreo en la EPOC, pero que algunos investigadores, principalmente en Francia, han querido utilizar en el SDRA para reducir el aflujo a las zonas mal ventiladas. Aunque en series descritas esta acción fue evidente, no ha conseguido un efecto de suficiente magnitud para reducir las dosis de oxígeno a niveles no tóxicos y, desde luego, no ha modificado significativamente la evolución de los pacientes. Probablemente el efecto nocivo sobre la hipertensión arterial pulmonar llegue a contrapesar cualquier beneficio sobre el sistema respiratorio.

Más recientemente, la aparición del óxido nítrico por vía inhalatoria aportó una alternativa novedosa a la manipulación de las alteraciones V/Q. El óxido nítrico es un vasodilatador endógeno muy potente con una vida media muy corta, por lo que si se administra por vía inhalatoria sólo actuará sobre los alveolos bien ventilados provocando vasodilatación local y un efecto de robo de flujo a las zonas mal ventiladas. Esta mejoría del intercambio gaseoso, principalmente por reducción del efecto *shunt* se ha comprobado en una gran mayoría de pacientes con SDRA en forma aguda. Igualmente reafirma esta hipótesis de actuación el demostrado efecto aditivo del óxido nítrico con el decúbito prono. Con esta secuencia, cuando el decúbito prono consigue un mayor número de alveolos funcionantes, el efecto del óxido nítrico se ve potenciado con un mayor efecto de reducción del *shunt*⁹. No obstante, es de destacar nuevamente cómo estos efectos beneficiosos sobre el intercambio gaseoso no se han traducido en una mejor evolución de los pacientes con SDRA.

ALTERACIONES DEL V/Q EN LA RESOLUCIÓN DEL SDRA Y A LARGO PLAZO

La resolución del SDRA es muy variable y no se han podido correlacionar fiablemente las alteraciones anatomopatológicas con las pruebas de función pulmonar y con las alteraciones del intercambio gaseoso. En clínica la mejoría más precoz suele ser la hipoxemia, incluso cuando todavía la mecánica pulmonar sigue muy alterada y los requerimientos de volumen minuto siguen elevados, sugiriendo persis-

tencia del aumento del espacio muerto. Probablemente esta mejoría del *shunt* sea debida a la reducción de los factores coadyuvantes, como la parálisis muscular, el decúbito prolongado y la ausencia de respiración espontánea.

En el momento del alta de la Unidad de Cuidados Intensivos, los pacientes siguen presentando un aumento de la elastancia pulmonar, con incremento del trabajo respiratorio. Este aumento, asociado a la debilidad muscular que presentan la casi totalidad de los pacientes tras un SDRA, conlleva un patrón respiratorio rápido y superficial, con reducción de la ventilación alveolar efectiva y mayor efecto espacio muerto.

Estas alteraciones se van resolviendo muy lentamente, llegando a encontrar afectaciones residuales del intercambio gaseoso, incluso al cabo de un año de haber sufrido un episodio de SDRA¹⁰.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342:1334-49.
2. Piantadosi CA, Schwartz DA. The acute respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med*. 2004;141:460-70.
3. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:818-24.
4. Nuckton TJ, Alonso JA, Kallet RH, Daniel BM, Pittet JF, Eisner MD, et al. Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2002;346:1281-6.
5. Putensen C, Zech S, Wrigge H, Zinserling J, Stuber F, Spiegel TV, et al. Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:43-9.
6. Villagrà A, Ochagavía A, Vatua S, Murias G, Fernández MM, López-Aguilar J, et al. Recruitment maneuvers during lung protective ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:165-70.
7. Mancebo J, Vallverdu I, Bak E, Domínguez G, Subirana M, Benito S, et al. Volume-controlled ventilation and pressure-controlled inverse ratio ventilation: a comparison of their effects in ARDS patients. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1994;49:201-7.
8. Mercat A, Diehl JL, Michard F, Ángel N, Teboul JL, Labrousse J, et al. Extending inspiratory time in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2001;29:40-4.
9. Rialp G, Betbese AJ, Pérez-Márquez M, Mancebo J. Short-term effects of inhaled nitric oxide and prone position in pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:243-9.
10. McHugh LG, Milberg JA, Whitcomb ME, Schoene RB, Maunder RJ, Hudson LD. Recovery of function in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:90-4.