



REVISIÓN

Importancia del dióxido de carbono en el paciente crítico: implicaciones a nivel celular y clínico



Luis Morales Quinteros^{a,*}, Josep Bringué Roque^b,
David Kaufman^d y Antonio Artigas Raventós^{a,b,c}

^a Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Sagrat Cor, Barcelona, España

^b Universidad Autónoma de Barcelona, Sabadell, Barcelona, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias, España

^d Division of Pulmonary, Critical Care & Sleep, NYU School of Medicine, New York, NY, Estados Unidos

Recibido el 20 de septiembre de 2017; aceptado el 10 de enero de 2018

Disponible en Internet el 24 de febrero de 2018

PALABRAS CLAVE

Dióxido de carbono;
Acidosis
hipercápnica;
Insuficiencia
respiratoria;
Eliminación
extracorpórea de
dióxido de carbono

KEYWORDS

Carbon dioxide;
Hypercapnic acidosis;
Respiratory failure;
Extracorporeal
carbon dioxide
removal

Resumen En los últimos años han surgido importantes descubrimientos sobre el papel del dióxido de carbono (CO₂) a nivel celular y molecular, y sobre los efectos de la hipercapnia. Esta última puede tener efectos beneficiosos en pacientes con patología pulmonar aguda, como la reducción de la inflamación pulmonar y del daño oxidativo alveolar, la regulación de la inmunidad innata, la defensa del huésped y la inhibición de la expresión de citoquinas inflamatorias. Sin embargo, otros estudios sugieren que el CO₂ puede tener efectos nocivos en el pulmón, como retraso en la reparación alveolar tras la injuria pulmonar, disminución de las tasas de reabsorción del fluido alveolar e inhibición de la proliferación de células alveolares. Por lo tanto, la hipercapnia tiene efectos tanto beneficiosos como nocivos y es importante determinar el efecto neto en condiciones específicas. El propósito de esta revisión es describir los efectos fisiológicos e inmunomoduladores de la hipercapnia, considerando sus potenciales consecuencias en el paciente con insuficiencia respiratoria aguda.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Importance of carbon dioxide in the critical patient: Implications at the cellular and clinical levels

Abstract Important recent insights have emerged regarding the cellular and molecular role of carbon dioxide (CO₂) and the effects of hypercapnia. The latter may have beneficial effects in patients with acute lung injury, affording reductions in pulmonary inflammation, lessened oxidative alveolar damage, and the regulation of innate immunity and host defenses by inhibiting the expression of inflammatory cytokines. However, other studies suggest that CO₂

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luchomq2077@gmail.com (L. Morales Quinteros).

can have deleterious effects upon the lung, reducing alveolar wound repair in lung injury, decreasing the rate of reabsorption of alveolar fluid, and inhibiting alveolar cell proliferation. Clearly, hypercapnia has both beneficial and harmful consequences, and it is important to determine the net effect under specific conditions. The purpose of this review is to describe the immunological and physiological effects of carbon dioxide, considering their potential consequences in patients with acute respiratory failure.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

En el paciente crítico con insuficiencia respiratoria aguda sometido a ventilación protectora con volúmenes corrientes bajos (Vc)¹⁻³ se permite la elevación de los niveles de dióxido de carbono (CO₂) con el fin de prevenir el daño inducido por ventilación mecánica (VILI). En el pasado, al no tener otras opciones para el tratamiento de la acidosis respiratoria, salvo la utilización de un buffer para corregirla, hemos aceptado la hipercapnia permisiva (HP).

Sin embargo, en los últimos años las técnicas extracorpóreas de decapneización por medio de la eliminación extracorpórea de CO₂ (*Extracorporeal CO₂ Removal [ECCO₂R]*) han ido tomando vigencia, con el objetivo de reducir aún más los Vc con el objetivo de prevenir aún más el VILI y evitar la hipercapnia.

Es en este contexto que el CO₂ cobra nuevamente importancia al contar con técnicas que nos permiten reducir sus niveles. Sin embargo, ¿debemos prevenir o corregir la hipercapnia en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave? En los últimos años se han realizado estudios que tratan de dilucidar el efecto del CO₂ como agente biológico con efectos a nivel celular y sistémico, con resultados controvertidos.

El propósito del siguiente artículo es revisar los efectos del CO₂ y sus efectos a nivel fisiológico y biológico, así como su papel a nivel clínico en el paciente crítico, centrándonos en el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) con el objetivo de poder responder a la pregunta planteada.

Efectos fisiológicos

El CO₂ produce una serie de acciones a nivel del organismo con diferentes efectos fisiológicos (ver [tabla 1 e de material suplementario](#)).

Respiratorio

A nivel respiratorio el CO₂ cumple un papel importante tanto a nivel de oxigenación como de la mecánica pulmonar.

En modelos experimentales, la hipercapnia moderada (FiCO₂ 5% [PaCO₂ = 50-60 mmHg]) mejora la oxigenación arterial, tanto en pulmones sanos como enfermos⁴⁻⁶, al reducir la heterogeneidad ventilación/perfusión (V/Q). Sin embargo, a nivel clínico se ha observado que la hipercapnia

en pacientes con SDRA sometidos a ventilación protectora produce hipoxemia por medio del incremento del cortocircuito pulmonar (shunt intrapulmonar), creando zonas de West 3 (V/Q < 1) resultado de la combinación de aumento del flujo pulmonar e hipoventilación alveolar⁷.

Con respecto a la mecánica pulmonar, se ha observado que la hipercapnia produce un aumento de la distensibilidad pulmonar a través de la modulación de la interacción actina-miosina a nivel del parénquima pulmonar⁸, y posiblemente a través del aumento de la producción y mejora de las propiedades del surfactante⁹.

En cuanto a lo que se refiere a la función diafragmática, existe cierta controversia con respecto al papel de la hipercapnia. En estudios experimentales se observó que la hipercapnia conservó la contractilidad diafragmática y previno su disfunción, probablemente debido a la disminución tanto de la respuesta inflamatoria como de la pérdida de miosina a nivel del diafragma^{10,11}. Sin embargo, a nivel clínico se ha observado que la hipercapnia produce disfunción diafragmática en pacientes en ventilación espontánea por medio de alteraciones en la transmisión de señales eléctricas de las vías aferentes del nervio frénico¹². El impacto clínico de la hipercapnia sobre la función diafragmática aún está por ser definido, en especial en el paciente donde se desea el destete y la liberación de la ventilación mecánica.

Los niveles de CO₂ parecen tener un papel a nivel de la resistencia de las vías aéreas por medio de la modulación del tono muscular liso. Sin embargo, el CO₂ puede aumentar, disminuir o no tener efecto alguno sobre las resistencias pulmonares. Esta variabilidad de respuesta puede ser debida al sitio de acción donde el CO₂ ejerce su efecto. Se ha observado que la hipercapnia a nivel local alveolar relaja los bronquios de pequeño tamaño, efecto producido por la modulación de la entrada de Ca²⁺ en las células musculares lisas bronquiales¹³. Sin embargo, la hipercapnia a nivel sistémico produce broncoconstricción mediada por estimulación del nervio vago¹⁴.

Efectos hemodinámicos

A nivel cardiovascular, la acidosis hipercápnica produce un efecto neto estimulador a través de la activación del eje simpático-adrenérgico, con un aumento del gasto cardíaco a través del incremento de la precarga y de la frecuencia cardíaca, disminuyendo a su vez la poscarga. Por otro lado, la hipercapnia produce efectos depresores a nivel

cardiovascular, inhibiendo de forma directa la contractilidad miocárdica¹⁵ y de las células musculares lisas¹⁶. Estos efectos son producidos de forma independiente a los niveles de pH. Sin embargo, son los efectos estimuladores los que prevalecen sobre estos efectos depresores, traduciéndose en un aumento en el transporte de oxígeno.

Otro mecanismo posible del aumento de la oxigenación sería el incremento de la descarga (*unloading*) de oxígeno a nivel de la circulación (efecto Bohr). Otro mecanismo plausible sería el aumento secundario del hematocrito¹⁷.

Si bien los efectos del CO₂ a nivel cardiovascular son de aparente beneficio, a nivel pulmonar la hipercapnia produce vasoconstricción capilar y aumenta la presión arterial pulmonar media, lo cual, añadido a los efectos de la ventilación con presión positiva, conduce a un aumento de la poscarga del ventrículo derecho. La hipertensión pulmonar inducida por la hipercapnia puede contribuir a la aparición de cor pulmonale agudo en el paciente con SDRA, en el cual está presente cierto grado de hipertensión pulmonar, y aumentar la mortalidad^{18,19}.

A su vez, la hipertensión pulmonar podría aumentar el estrés en la pared capilar; por lo tanto, en el paciente con SDRA sometido a ventilación mecánica, el empeoramiento de dicho estrés secundario a la hipercapnia, teóricamente, podría exacerbar la lesión pulmonar inducida por sobredistensión mecánica^{20,21}.

Regulación cerebrovascular

El CO₂ es un potente regulador del tono cerebrovascular. Por cada mmHg de cambio de la PaCO₂ se produce un cambio de 1-2 ml/100 g/min de flujo sanguíneo cerebral²².

La acidosis hipercápnica produce dilatación de las arteriolas precapilares del cerebro aumentando el flujo sanguíneo cerebral, y es de particular importancia en el paciente con distensibilidad cerebral disminuida, en el cual el aumento del flujo sanguíneo cerebral puede producir hipertensión intracraneal.

El mecanismo probable por el cual el CO₂ produciría esta vasodilatación sería la activación de la isoforma neuronal de la sintasa de óxido nítrico (nNOS), incrementado la producción de óxido nítrico, el cual activa los canales de K⁺-ATP y K⁺-Ca a través del cGMP, produciendo una disminución del calcio intracelular y vasodilatación secundaria²².

El CO₂ es un potente regulador de la ventilación a través de quimiorreceptores localizados en la porción ventral del bulbo raquídeo. Esto es de especial importancia en el paciente crítico con insuficiencia respiratoria aguda (p.ej., SDRA), en donde el trabajo respiratorio incrementa hasta un 30% la producción de CO₂²³, asociado al incremento del espacio muerto alveolar (VD_{ALV})²⁴. Esta hiperventilación compensadora produce un círculo vicioso con incremento en la demanda de trabajo y consumo de oxígeno sobre la musculatura respiratoria, producción de taquipnea, fatiga y claudicación del paciente, que hace necesario el uso de la ventilación mecánica invasiva como medio de soporte, llevando a una serie de efectos deletéreos producto de su propio uso (p.ej., VILI, disfunción diafragmática asociada a la ventilación mecánica), así como efectos derivados producto de la sedación, de la relajación y de la inmovilización prolongada.

Efectos biológicos

Daño inducido por ventilación mecánica (VILI)

La hipercapnia tiene potenciales efectos beneficiosos que han sido observados en estudios experimentales de lesión pulmonar aguda, como la reducción en los niveles de mediadores inflamatorios o del daño alveolar oxidativo. Sin embargo, diversos estudios sugieren que el CO₂ podría ejercer efectos deletéreos sobre el pulmón, independientemente de los niveles de pH (en la [tabla 2 e del material suplementario](#) se describen los estudios preclínicos en acidosis hipercápnica. En la [tabla 3 e del material suplementario](#) se resumen los efectos inmunomoduladores de la hipercapnia). A continuación describiremos los efectos del CO₂ a nivel pulmonar.

Efectos positivos

Diferentes trabajos han demostrado que la hipercapnia reduce el daño por VILI y que sería consecuencia de una disminución del daño producido por sobredistensión mecánica.

La sobredistensión mecánica alveolar produce deformación de la estructura alveolar. El aumento de tensión y/o la rotura del citoesqueleto y la matriz celular activan mecanorreceptores específicos que envían señales al interior de la célula, produciendo liberación de mediadores inflamatorios. Este mecanismo, sumado a la lesión tisular y al aumento de la permeabilidad, puede empeorar el distrés respiratorio ya existente^{25,26}.

El primer estudio que demostró los efectos protectores de la acidosis hipercápnica en un modelo de VILI fue el de Broccard et al.²⁷. En dicho modelo experimental, pulmones aislados de conejos fueron ventilados con presión inspiratoria pico (PIP) baja (15 cmH₂O) vs. PIP alta (20-25-30 cmH₂O) y expuestos a hipercapnia o normocapnia. Los autores observaron que la acidosis hipercápnica disminuyó la permeabilidad microvascular, la formación de edema pulmonar y el contenido de proteínas en el lavado broncoalveolar en el modelo con PIP alta.

En estudios posteriores se ha observado que la hipercapnia en diferentes concentraciones de CO₂ (FiCO₂ 4% [PaCO₂ = 45-50 mmHg], FiCO₂ 12% [PaCO₂ = 80-100 mmHg]) inhibe los efectos adversos debidos a la sobredistensión mecánica. Estos efectos protectores se producirían a través de los siguientes mecanismos ([fig. 1](#)):

- 1) Mejoría de la oxigenación, de la elastancia pulmonar y de la permeabilidad vascular, con mejoría histológica de las lesiones pulmonares^{28,29}.
- 2) Prevención de la activación de la vía de las MAP-kinasas, reduciendo así la producción de mediadores proinflamatorios³⁰⁻³².
- 3) Reducción significativa de la apoptosis, del estrés oxidativo y de los marcadores de inflamación, al inhibir la activación de las vías MAP-kinasa y SAPK/JNK a nivel de las células epiteliales alveolares²⁶.
- 4) Disminución de la respuesta inflamatoria y mejoría de la mecánica pulmonar al inhibir la vía canónica de NF-κB, la degradación del IκB-alfa y la translocación del p65 nuclear²⁵.

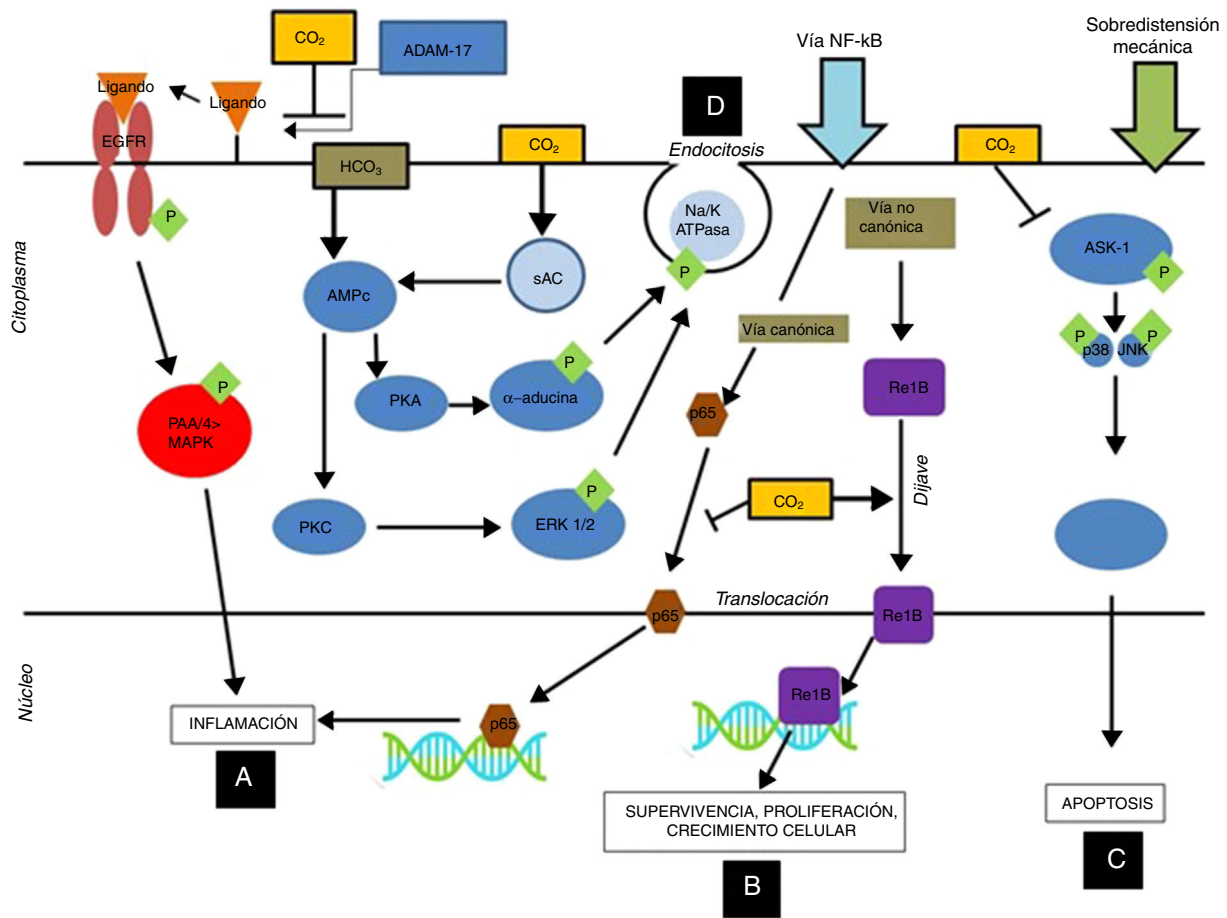


Figura 1 Mecanismos inmunomoduladores del dióxido de carbono a nivel celular: La acidosis respiratoria hipercápnica, por medio de la inhibición del ADAM-17, inhibe la fosforilación de la P44/P42 inducida por sobredistensión pulmonar, disminuyendo así la inflamación nivel de las células epiteliales alveolares (A). Por otro lado, la acidosis hipercápnica estimula la translocación del gen anti-inflamatorio Re1B, y posiblemente disminuye la translocación del p65 al inhibir la vía canónica del NF-κB (B). La acidosis hipercápnica previene la apoptosis producida por sobredistensión mecánica al inhibir la vía MAPK ASK-1-JNK/p38 disminuyendo los niveles de ASK-1, p38, JNK y de la caspasa 3 (C). La acidosis hipercápnica retarda el aclaramiento del edema a nivel alveolar por medio de la inducción de endocitosis de la bomba de Na-K ATPasa (D).

ADAM-17: ADAM metallopeptidase 17; ASK-1: apoptosis signal-regulating kinase-1; EGFR: epidermal growth factor receptor; ERK: extracellular signal-regulated kinase; MAPK: mitogen-activated protein kinase; NFκB: nuclear factor kappa B; PKA: protein kinase A.

Cortesía de Contreras M. Curr Opin Anesthesiol 2015, 28:26–37⁶⁹. Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Efectos negativos

Al menos un 50% de los pacientes que sobreviven al SDRA experimentan una importante disminución de la capacidad de reserva funcional respiratoria, con limitación funcional y aumento de la morbilidad a largo plazo^{33,34}. Por lo tanto, el proceso de reparación celular posterior al SDRA es de suma importancia en este grupo de pacientes.

La hipercapnia retrasa la reparación del daño epitelial y alveolar tras VILI a través de los siguientes mecanismos (fig. 1):

- 1) Retraso de la reparación de la membrana alveolar, al disminuir la migración celular dependiente de la vía NF-κB^{35,36}.
- 2) Disminución del aclaramiento del edema alveolar a través de la inhibición de la bomba de Na⁺-K⁺-ATPasa

mediante un proceso de endocitosis. Este proceso es independiente del pH y puede ser activado por señales de proteínas del citoesqueleto con receptores para el CO₂³⁷⁻⁴⁰.

Daño por isquemia-reperusión pulmonar

El daño por isquemia-reperusión es el que se produce a nivel tisular cuando el flujo de sangre oxigenada retorna al órgano o tejido tras un período de isquemia, hipoxia o anoxia. Se caracteriza por la activación de una cascada inflamatoria con liberación de citoquinas, neutrófilos, especies reactivas de oxígeno y radicales libres⁴¹.

Se produce en diversas patologías del paciente crítico, como el trasplante pulmonar, la embolia pulmonar y el SDRA.

La acidosis hipercápnica ha demostrado que podría atenuar el daño por isquemia-reperusión a nivel pulmonar:

- 1) Al preservar la función de la barrera capilar endotelial, disminuyendo su permeabilidad, por medio de la reducción de la actividad de la xantina-oxidasa⁴².
- 2) Al atenuar la respuesta inflamatoria, reduciendo los niveles de TNF- α en el BAL y disminuyendo la peroxidación lipídica⁴³⁻⁴⁵.
- 3) Al inhibir la vía de activación NF- κ B, disminuyendo la inflamación y la apoptosis a nivel pulmonar⁴⁶.

Inmunidad, defensa del huésped e infección

La hipercapnia en modelos experimentales de sepsis produce una gran variedad de efectos en el sistema inmune, lo que repercute en el nivel del crecimiento bacteriano.

Los efectos de la hipercapnia en la respuesta inmune se han investigado tanto en estudios *in vitro* como *in vivo*:

- 1) Inhibición selectiva de IL-6 y TNF, citoquinas que juegan un papel clave en la defensa del huésped⁴⁷.
- 2) Disminución de la fagocitosis mediada por macrófagos alveolares en modelos animales y en humanos⁴⁷.
- 3) Inhibición de la activación de la vía canónica NF- κ B, vía que promueve la activación de genes involucrados en la defensa del huésped. Esta inhibición permite la activación de la vía no canónica NF- κ B, la cual tiene una acción antiinflamatoria e inmunosupresora^{48,49}.

Se ha observado que la hipercapnia disminuye la capacidad de defensa del huésped tras una agresión de origen microbiano. Esto se ha observado en un modelo murino de neumonía por *Pseudomonas aeruginosa* sometido a hipercapnia⁵⁰. En dicho modelo, los ratones expuestos a niveles altos de CO₂ presentaron mayor mortalidad e incremento en el número de colonias de esta bacteria a nivel pulmonar y en otros órganos a distancia. Así mismo, se observó una disminución de los niveles de IL-6 y TNF a nivel pulmonar, resultando una menor capacidad de fagocitosis mediada por neutrófilos⁵⁰.

Hipercapnia y la vía NF- κ B

La red del NF- κ B está compuesta por 5 familias de monómeros de proteínas (p65/RelA, RelB, cREL, p50, y p52) que forman homodímeros o heterodímeros que se unen al ADN.

Esta red está regulada por dos vías: canónica y no canónica. Estas dos vías controlan los niveles y la activación de los dímeros del NF- κ B en respuesta a estímulos, controlando una serie de expresiones genéticas, por medio del reclutamiento de co-activadores o factores de transcripción⁵¹.

La hipercapnia parece tener efectos importantes sobre este complejo de proteínas al inhibir la activación de la proteína RelB por la vía no canónica, que estimula la reparación, la proliferación y el crecimiento celular, e impediría la activación de la proteína p65 (la cual se activa por la vía canónica), la cual ejerce efectos proinflamatorios⁵² (fig. 1). Por lo tanto, el CO₂ ejerce una serie de acciones sobre estas vías a nivel de inflamación y reparación alveolar, así como

de inmunidad y defensa del huésped, como se ha detallado en los párrafos anteriores.

Efectos de la hipercapnia en el síndrome de distrés respiratorio agudo

Hipercapnia permisiva

Hickling et al.⁵³ fueron los primeros en proponer estrategias de ventilación protectora como rescate en el paciente con SDRA grave con el objetivo de limitar el VILI. Estas estrategias incorporaron las siguientes medidas: 1) disminución de la PIP y la ventilación con Vc bajos; 2) aplicación de PEEP, y 3) aceptar valores altos de PaCO₂. Los autores argumentaron en su discusión que «un enfoque alternativo a las estrategias utilizadas de ventilación mecánica sería limitar la PIP reduciendo los Vc, permitiendo la elevación de la PaCO₂. Esta se estabilizará a un nuevo nivel superior y la eliminación de CO₂ se mantendrá en niveles más bajos de ventilación alveolar, como ocurre con los pacientes con EPOC». Aunque este estudio presenta una serie de limitaciones, la gran diferencia significativa de la mortalidad hospitalaria en favor de las estrategias de ventilación protectora e HP (16% vs 39,6%) dio pie a una serie de estudios prospectivos de ventilación protectora en pacientes con SDRA.

A partir de estos hallazgos, se realizaron 5 estudios clínicos prospectivos aleatorizados para observar el efecto de la ventilación protectora en pacientes con SDRA⁵⁴⁻⁵⁸. Dos de dichos estudios mostraron una reducción significativa de la mortalidad^{54,57} de la ventilación protectora sobre la ventilación con Vc altos (12 ml/kg peso ideal) (ver tabla 4e del material suplementario). Aunque la HP estuvo presente en estos estudios, existen ciertas limitaciones para concluir un efecto protector del CO₂, como su alta variabilidad estadística, la no aleatorización de los pacientes a recibir normocapnia vs hipercapnia, además de que el objetivo principal de estos estudios fue demostrar el efecto de la ventilación con volúmenes corrientes bajos (Vc 6 ml/kg peso ideal) en la mortalidad en pacientes con SDRA.

Con la intención de analizar si la acidosis hipercápnica ofrecía un efecto adicional a las estrategias de ventilación protectoras con Vc bajos, se realizó un análisis secundario del estudio ARMA⁵⁹. Se observó que los pacientes hipercápnicos ventilados con Vc de 12 ml/kg peso ideal presentaron menor mortalidad que aquellos con niveles normales de CO₂ e igual patrón ventilatorio. Sin embargo, en el grupo de pacientes ventilados con 6 ml/kg peso ideal no se observaron diferencias de mortalidad en función de los niveles CO₂ en plasma. De esta manera resulta difícil sacar conclusiones claras respecto a si la hipercapnia pudiera beneficiar a los pacientes con SDRA más allá de la protección aportada por los volúmenes corrientes bajos.

Recientemente, Nin et al.⁶⁰, en un análisis secundario de 3 estudios de no intervención prospectivo de cohortes con un total de 1.899 pacientes con SDRA, observaron que los pacientes que desarrollaron hipercapnia definida como PaCO₂ \geq 50 mmHg dentro las primeras 48 h de ventilación mecánica presentaron de forma significativa menor PaO₂/FiO₂, mayores niveles de presiones meseta, además de un incremento significativo de la mortalidad en UCI (62,5%

vs. 49,6%; OR: 1,93; IC 95%: 1,32-2,81; $p=0,001$). Así mismo, la incidencia de barotrauma, disfunción renal y cardiovascular fue mayor en los pacientes con hipercapnia.

Estos hallazgos se encuentran en línea con los reportados por Tiruvoipati et al.⁶¹. En este estudio retrospectivo realizado en Nueva Zelanda y Australia, que incluyó más de 250.000 pacientes en un período de 14 años, se observó un aumento de la mortalidad de forma significativa en los pacientes que dentro las primeras 24 h de ventilación mecánica desarrollaron acidosis hipercápnica ($\text{pH} < 7,35$ y $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg) (OR: 1,74; IC 95%: 1,62-1,88) e hipercapnia compensada ($\text{pH} 7,35-7,45$ y $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg) (OR: 1,18; IC 95%: 1,10-1,26), comparados con aquellos con normocapnia y pH normal (PaCO_2 35-45 mmHg y pH 7,35-7,45) ($p < 0,001$).

Aún se necesitan estudios clínicos aleatorizados con un diseño más apropiado para dilucidar el efecto de la HP en el paciente con daño pulmonar agudo.

Espacio muerto alveolar

Es importante recordar que los pacientes con SDRA presentan una alteración importante del aclaramiento de CO_2 producto del aumento del espacio muerto alveolar (VD_{ALV}). El aumento del VD_{ALV} en estos pacientes es secundario a alteraciones de la ventilación/perfusión (V/Q), teniendo unidades alveolares ventiladas de forma desproporcionada a la baja perfusión que reciben ($V > Q$). Esto es resultado de alteraciones de la microcirculación en el flujo sanguíneo, secundarias al daño endotelial, microtrombosis y agregados de detritus celulares⁶².

El interés por el estudio del espacio muerto en el SDRA fue impulsado por Nuckton et al.²⁴. En un estudio prospectivo de 179 pacientes con SDRA moderado-grave observaron que el aumento del espacio muerto (V_D/V_T) medido en las primeras 24 h del SDRA se asoció de forma independiente a un aumento del riesgo de muerte. Se observó que el V_D/V_T medio era de 0,54 en los pacientes sobrevivientes vs. V_D/V_T de 0,63 en los que fallecieron a consecuencia del síndrome. Se registró además un incremento en el riesgo de mortalidad en un 45% por cada aumento en 0,05 del espacio muerto por encima de 0,57. Se observó que la medición del espacio muerto presentó mayor valor pronóstico sobre otras mediciones, como la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, distensibilidad pulmonar o severidad de la enfermedad.

Eliminación extracorpórea de dióxido de carbono: futuro prometedor

La razón de tolerar niveles altos de CO_2 es permitir V_c bajos, menores niveles de presiones meseta y menor ventilación minuto, con el objetivo de reducir el riesgo de VILI. Sin embargo, hasta el 30% de los pacientes con SDRA presentan evidencia de VILI a pesar de utilizar estrategias de ventilación protectora⁶³.

No obstante, permitir la elevación de CO_2 en el paciente crítico con SDRA requiere tomar en cuenta las siguientes consideraciones:

1) Los límites clínicamente aceptables del estudio de Hickling et al.⁵³ (PaCO_2 máxima media de 67 mmHg, pH medio

de 7,20) parecen ser niveles razonables y bien tolerados por el paciente. Sin embargo, mayores niveles de acidosis respiratoria pueden tener efectos no deseados (vasodilatación cerebral, hipertensión pulmonar, arritmias).

- 2) Si bien se han descrito efectos beneficiosos del CO_2 sobre el parénquima pulmonar, la HP no resuelve el problema de regiones no perfundidas del pulmón con V_D/V_T elevado.
- 3) La hipercapnia no es el mejor compañero del paciente con SDRA, el cual sufre de una distensibilidad reducida, hipoxia, disnea y alta demanda ventilatoria, en donde se requiere cierto grado de sedación para permitir el comando del ventilador mecánico sobre las necesidades del paciente.

En resumen, la hipercapnia parece ser más una elección de último recurso que un uso terapéutico o rutinario en pacientes con SDRA.

Bajo estos fundamentos, el uso de ECCO₂R se ha evaluado como adyuvante de la ventilación protectora, con el objetivo de poder reducir los niveles de V_c a valores inferiores a 6 ml/kg peso ideal, denominando esta estrategia «ventilación ultraprotectora» y evitando los potenciales efectos adversos de niveles extremos de acidosis.

En un estudio con 32 pacientes con SDRA de menos de 72 h de evolución, Terragni et al.⁶⁴ observaron una disminución en los niveles de citoquinas inflamatorias en el lavado broncoalveolar en los pacientes sometidos a ventilación pulmonar ultraprotectora (V_c cerca a los 4 ml/kg peso ideal) + ECCO₂R, demostrando un efecto biológico que evidencia un menor VILI.

En el estudio Xtravent, Bein et al.⁶⁵ no lograron observar un impacto en la mortalidad de los pacientes con SDRA sometidos a ventilación ultraprotectora + ECCO₂R. Sin embargo, en un análisis *post hoc* del grupo de pacientes con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ se observó una disminución de los días de ventilación mecánica en los pacientes que recibieron ventilación ultraprotectora (V_c 3 ml/kg peso ideal + ECCO₂R).

Recientemente, Taccone⁶⁶ y los miembros del grupo de trabajo de la EuroELSO realizaron una revisión sistemática de la evidencia clínica disponible hasta el momento del uso de ECCO₂R en el paciente crítico. Se incluyeron solo los estudios que tuvieran un grupo control. Se encontraron 6 estudios para ser analizados: 3 en EPOC y 3 en SDRA. En estos 6 estudios se incluyeron un total de 279 pacientes, de los que 142 fueron sometidos a ECCO₂R con el objetivo de realizar ventilación ultraprotectora. Los dos únicos estudios aleatorizados fueron los del grupo de SDRA. En todos estos estudios se observó una alta heterogeneidad con respecto a los criterios de inclusión, y ninguno de los estudios revisados tuvo el suficiente poder estadístico para concluir un efecto clínico importante, como la estancia en UCI o la mortalidad.

El ensayo SUPERNOVA (NCT 02282657), que ha finalizado su primer reclutamiento piloto de pacientes con SDRA moderado sometidos a ventilación ultraprotectora + ECCO₂R, mostrará más datos sobre el uso de ECCO₂R en este grupo de pacientes. Así mismo, se encuentra en marcha un estudio clínico aleatorizado con el objetivo de observar la mortalidad a 90 días en pacientes con insuficiencia respiratoria

aguda hipoxémica sometidos a ventilación ultraprotectora con ECCO₂R V-V (NCT 02654327).

Hasta la fecha, la literatura disponible no permite realizar recomendaciones claras sobre el uso de esta técnica en el paciente crítico, siendo su uso por el momento experimental. Por otro lado, las dificultades en la predicción de la progresión del SDRA en una etapa temprana puede limitar el uso de ECCO₂R en la práctica clínica.

¿Debemos utilizar un buffer para tratar la acidosis?

La utilización de un tampón o buffer para tratar la acidosis hipercápnica sigue siendo una práctica clínica común, aunque controvertida.

La justificación de su uso son los efectos fisiológicos asociados a niveles extremos de acidosis hipercápnica y metabólica (pH < 7,10). En particular, la disminución del inotropismo e inestabilidad hemodinámica refractaria a catecolaminas, sus efectos en la función cerebral e inmunológica, y la reducción del metabolismo energético.

Existen dudas respecto al uso de bicarbonato de sodio, buffer utilizado con mayor frecuencia en la práctica clínica. Su administración podría empeorar la acidosis intracelular por medio de la generación de CO₂, producto de la reacción del HCO₃⁻ con la anhidrasa carbónica, difundiendo de forma pasiva dentro de la célula.

La trometamina (*tris-hydroxy-methyl aminomethane* [THAM]) se podría considerar una alternativa de elección de buffer en situaciones en las cuales sea necesario tamponar la acidosis hipercápnica. La THAM, al difundir fácilmente en las células, corrige los niveles de pH y reduce los niveles de CO₂. Por lo tanto, al corregir los niveles de pH, la THAM podría mitigar los efectos adversos de la acidosis producidos a nivel cardiovascular y recuperar la estabilidad hemodinámica⁶⁷. Sin embargo, además de las complicaciones asociadas a su uso (irritación, necrosis tisular, hipoglucemia y depresión respiratoria), no resuelve el problema de regiones no perfundidas del pulmón, las cuales producen un aumento del V_{DALV}⁶⁸.

Conclusiones

El CO₂ es mucho más que un producto de desecho del metabolismo celular: es un agente biológico potente que ejerce múltiples acciones a nivel celular con efectos inmunomoduladores a nivel tanto respiratorio como sistémico.

Aunque los estudios preclínicos reflejan un papel beneficioso de la acidosis hipercápnica con respecto a la reducción del daño pulmonar inducido por ventilación mecánica, también existen efectos negativos que podrían reflejar los resultados observados en los estudios clínicos que muestran un aumento de la mortalidad en el paciente con SDRA. Se necesitan más estudios clínicos aleatorizados para determinar el impacto real de la hipercapnia en estos pacientes.

El ECCO₂R podría ser una estrategia importante como tratamiento adyuvante en el paciente con SDRA sin hipoxemia grave, permitiendo ventilación ultraprotectora, disminuyendo el riesgo de VILI y controlando los niveles de PaCO₂.

Creemos que sería importante identificar niveles de PaCO₂ ideales, para equilibrar sus efectos biológicos favorables y desfavorables.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.medin.2018.01.005.

Bibliografía

1. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, Wrigge H, Pelosi P. Meta-analysis: Ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med.* 2009;151:566–76.
2. Neto AS, Simonis FD, Barbas CS, Biehl M, Determann RM, Elmer J, et al. Lung-protective ventilation with low tidal volumes and the occurrence of pulmonary complications in patients without acute respiratory distress syndrome: A systematic review and individual patient data analysis. *Crit Care Med.* 2015;43:2155–63.
3. Serpa Neto AS, Simonis FD, Barbas CS, Biehl M, Determann RM, Elmer J, et al. Association between tidal volume size, duration of mechanical ventilation, and sedation needs in patients without acute respiratory distress syndrome: An individual patient data meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2014;40:950–7.
4. Brogan TV, Hedges RG, McKinney S, Robertson HT, Hlastala MP, Swenson ER. Pulmonary NO synthase inhibition and inspired CO₂: Effects on V[˙]/Q[˙] and pulmonary blood flow distribution. *Eur Respir J.* 2000;16:288.
5. Brogan TV, Robertson HT, Lamm WJ, Souders JE, Swenson ER. Carbon dioxide added late in inspiration reduces ventilation-perfusion heterogeneity without causing respiratory acidosis. *J Appl Physiol.* 2004;96:1894–8.
6. Sinclair SE, Kregenow DA, Starr I, Schimmel C, Lamm WJ, Hlastala MP, et al. Therapeutic hypercapnia and ventilation-perfusion matching in acute lung injury: Low minute ventilation vs inspired CO₂. *Chest.* 2006;130:85–92.
7. Feihl F, Eckert P, Brimiouille S, Jacobs O, Schaller MD, Mélot C, et al. Permissive hypercapnia impairs pulmonary gas exchange in the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:209–15.
8. Emery MJ, Eveland RL, Min JH, Hildebrandt J, Swenson ER. CO₂ relaxation of the rat lung parenchymal strip. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;186:33–9.
9. Wildeboer-Venema F. The influences of temperature and humidity upon the isolated surfactant film of the dog. *Respir Physiol.* 1980;39:63–71.
10. Jung B, Sebbane M, le Goff C, Rossel N, Chanques G, Futier E, et al. Moderate and prolonged hypercapnic acidosis may protect against ventilator-induced diaphragmatic dysfunction in healthy piglet: An in vivo study. *Crit Care.* 2013;17:R15.
11. Schellekens WJ, van Hees HW, Kox M, Linkels M, Acuña GL, Dekhuijzen PN, et al. Hypercapnia attenuates ventilator-induced diaphragm atrophy and modulates dysfunction. *Crit Care.* 2014;18:R18.
12. Jonville S, Delpech N, Denjean A. Contribution of respiratory acidosis to diaphragmatic fatigue at exercise. *Eur Respir J.* 2002;19:1079–86.

13. Yamakage M, Lindeman KS, Hirshman CA, Croxton TL. Intracellular pH regulates voltage-dependent Ca²⁺ channels in porcine tracheal smooth muscle cells. *Am J Physiol.* 1995;268:L642-6.
14. Lele EE, Hantos Z, Bitay M, Szívós B, Bogáts G, Peták F, et al. Bronchoconstriction during alveolar hypocapnia and systemic hypercapnia in dogs with a cardiopulmonary bypass. *Respir Physiol Neurobiol.* 2011;175:140-5.
15. Sinclair SE, Kregenow DA, Starr I, Schimmel C, Lamm WJ, Hlastala MP, et al. The lung and carbon dioxide: Implications for permissive and therapeutic hypercapnia. *Eur Respir J.* 2002;20:6-11.
16. Tang WC, Weil MH, Gazmuri RJ, Bisera J, Rackow EC. Reversible impairment of myocardial contractility due to hypercarbic acidosis in the isolated perfused rat heart. *Crit Care Med.* 1991;19:218-24.
17. Torbati D, Mangino MJ, Garcia E, Estrada M, Totapally BR, Wolfsdorf J. Acute hypercapnia increases the oxygen-carrying capacity of the blood in ventilated dogs. *Crit Care Med.* 1998;26:1863-7.
18. Lhéritier G, Legras A, Caille A, Lherm T, Mathonnet A, Frat JP, et al. Prevalence and prognostic value of acute cor pulmonale and patent foramen ovale in ventilated patients with early acute respiratory distress syndrome: A multicenter study. *Intensive Care Med.* 2013;39:1734-42.
19. Repesse X, Charron C, Vieillard-Baron A. Acute cor pulmonale in ARDS: Rationale for protecting the right ventricle. *Chest.* 2015;147:259-65.
20. Hickling KG. Permissive hypercapnia. *Respir Care Clin N Am.* 2002;8:155-69.
21. Hotchkiss JR Jr, Blanch L, Murias G, Adams AB, Olson DA, Wangenstein OD, et al. Effects of decreased respiratory frequency on ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:463-8.
22. Brian JE Jr. Carbon dioxide and the cerebral circulation. *Anesthesiology.* 1998;88:1365-86.
23. Pesenti A, Patroniti N, Fumagalli R. Carbon dioxide dialysis will save the lung. *Crit Care Med.* 2010;38:S549-54.
24. 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.
25. Contreras M, Ansari B, Curley G, Higgins BD, Hassett P, O'Toole D, et al. Hypercapnic acidosis attenuates ventilation-induced lung injury by a nuclear factor-kappaB-dependent mechanism. *Crit Care Med.* 2012;40:2622-30.
26. Yang WC, Song CY, Wang N, Zhang LL, Yue ZY, Cui XG, et al. Hypercapnic acidosis confers antioxidant and anti-apoptosis effects against ventilator-induced lung injury. *Lab Invest.* 2013;93:1339-49.
27. Broccard AF, Hotchkiss JR, Vannay C, Markert M, Sauty A, Feihl F, et al. Protective effects of hypercapnic acidosis on ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:802-6.
28. Halbertsma FJ, Vaneker M, Pickkers P, Snijdelaar DG, van Egmond J, Scheffer GJ, et al. Hypercapnic acidosis attenuates the pulmonary innate immune response in ventilated healthy mice. *Crit Care Med.* 2008;36:2403-6.
29. Peltekova V, Engelberts D, Otulakowski G, Uematsu S, Post M, Kavanagh BP. Hypercapnic acidosis in ventilator-induced lung injury. *Intensive Care Med.* 2010;36:869-78.
30. Otulakowski G, Engelberts D, Gusarova GA, Bhattacharya J, Post M, Kavanagh BP. Hypercapnia attenuates ventilator induced lung injury via a disintegrin and metalloprotease-17. *J Physiol.* 2014;592:4507-21.
31. Pugin J. Molecular mechanisms of lung cell activation induced by cyclic stretch. *Crit Care Med.* 2003;31:S200-6.
32. Gillespie PG, Walker RG. Molecular basis of mechanosensory transduction. *Nature.* 2001;413:194-202.
33. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, al-Saidi F, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348:683-93.
34. Wilcox ME, Herridge MS. Lung function and quality of life in survivors of the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Press Med.* 2011;40:e595-603.
35. Doerr CH, Gajic O, Berrios JC, Caples S, Abdel M, Lymp JF, et al. Hypercapnic acidosis impairs plasma membrane wound resealing in ventilator-injured lungs. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:1371-7.
36. O'Toole D, Hassett P, Contreras M, Higgins BD, McKeown ST, McAuley DF, et al. Hypercapnic acidosis attenuates pulmonary epithelial wound repair by an NF-kappaB dependent mechanism. *Thorax.* 2009;64:976-82.
37. Briva A, Vadász I, Lecuona E, Welch LC, Chen J, Dada LA, et al. High CO₂ levels impair alveolar epithelial function independently of pH. *PLoS One.* 2007;2:e1238.
38. Welch LC, Lecuona E, Briva A, Trejo HE, Dada LA, Sznajder JI. Extracellular signal-regulated kinase (ERK) participates in the hypercapnia-induced Na, K-ATPase downregulation. *FEBS Lett.* 2010;584:3985-9.
39. Lecuona E, Sun H, Chen J, Trejo HE, Baker MA, Sznajder JI. Protein kinase A- α regulates Na, K-ATPase endocytosis in alveolar epithelial cells exposed to high CO₂ concentrations. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013;48:626-34.
40. Vadász I, Dada LA, Briva A, Helenius IT, Sharabi K, Welch LC, et al. Evolutionary conserved role of c-Jun-Nterminal kinase in CO₂-induced epithelial dysfunction. *PLoS One.* 2012;7:e46696.
41. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol.* 2000;190:255-66.
42. Shibata K, Cregg N, Engelberts D, Takeuchi A, Fedorko L, Kavanagh BP. Hypercapnic acidosis may attenuate acute lung injury by inhibition of endogenous xanthine oxidase. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1578-84.
43. Laffey JG, Tanaka M, Engelberts D, Luo X, Yuan S, Tanswell AK, et al. Therapeutic hypercapnia reduces pulmonary and systemic injury following in vivo lung reperfusion. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:2287-94.
44. Laffey JG, Jankov RP, Engelberts D, Tanswell AK, Post M, Lindsay T, et al. Effects of therapeutic hypercapnia on mesenteric ischemia-reperfusion injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:1383-90.
45. Laffey JG, Engelberts D, Kavanagh BP. Buffering hypercapnic acidosis worsens acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:141-6.
46. Wu SY, Wu CP, Kang BH, Li MH, Chu SJ, Huang KL. Hypercapnic acidosis attenuates reperfusion injury in isolated and perfused rat lungs. *Crit Care Med.* 2012;40:553-9.
47. Wang N, Gates KL, Trejo H, Favoreto S Jr, Schleimer RP, Sznajder JI, et al. Elevated CO₂ selectively inhibits interleukin-6 and tumor necrosis factor expression and decreases phagocytosis in the macrophage. *FASEB J.* 2010;24:2178-90.
48. Cummins EP, Oliver KM, Lenihan CR, Fitzpatrick SF, Bruning U, Scholz CC, et al. NF- κ B links CO₂ sensing to innate immunity and inflammation in mammalian cells. *J Immunol.* 2010;185:4439-45.
49. Oliver KM, Lenihan CR, Bruning U, Cheong A, Laffey JG, McLoughlin P, et al. Hypercapnia induces cleavage and nuclear localization of RelB protein, giving insight into CO₂ sensing and signaling. *J Biol Chem.* 2012;287:14004-11.
50. Gates KL, Howell HA, Nair A, Vohwinkel CU, Welch LC, Beitel GJ, et al. Hypercapnia impairs lung neutrophil function and increases mortality in murine *Pseudomonas* pneumonia. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013;49:821-8.
51. Mitchell S, Vargas J, Hoffmann A. Signaling via the NF κ B system. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* 2016;8:227-41.

52. Contreras M. Investigation of the Role of the NF- κ B Pathway in Mediating the Effects of Hypercapnic Acidosis in Prolonged Systemic Sepsis and Ventilation Induced Acute Lung Injury. [PhD Thesis] Fac Med Natl Univ Ireland. NUI Galway. 2012.
53. 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;16:372–7.
54. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342:1301–8.
55. 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;338:347–54.
56. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mondéjar E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158: 1831–8.
57. 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;27:1492–8.
58. 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 Ventilatory Strategy Group. *N Engl J Med.* 1998;338:355–61.
59. Kregenow DA, Rubinfeld GD, Hudson GD, Swenson ER. Hypercapnic acidosis and mortality in acute lung injury. *Crit Care Med.* 2006;34:1–7.
60. Nin N, Muriel A, Peñuelas O, Brochard L, Lorente JA, Ferguson ND, et al. Severe hypercapnia and outcome of mechanically ventilated patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2017;43:200–8.
61. Tiruvoipati R, Pilcher D, Buscher H, Botha J, Bailey M. Effects of hypercapnia and hypercapnic acidosis on hospital mortality in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 2017;45:e649–56.
62. Tomaszefski JF Jr, Davies P, Boggis C, Greene R, Zapol WM, Reid LM. The pulmonary vascular lesions of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Pathol.* 1983;112:112–26.
63. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, Corno E, Menaldo E, Davini O, et al. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:160–6.
64. Terragni PP, del Sorbo L, Mascia L, Urbino R, Martin EL, Birocco A, et al. Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal. *Anesthesiology.* 2009;111:826–35.
65. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, Müller T, Staudinger T, Brederlau J, et al. Lower tidal volume strategy (\approx 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus “conventional” protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: The prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med.* 2013;39:847–56.
66. Taccone FS, Malferteiner MV, Ferrari F, di Nardo M, Swol J, Broman LM, et al. Extracorporeal CO₂ removal in critically ill patients: A systematic review. *Minerva Anesthesiol.* 2017;83:762–72.
67. Weber T, Tschernich H, Sitzwohl C, Ullrich R, Germann P, Zimpfer M, et al. Tromethamine buffer modifies the depressant effect of permissive hypercapnia on myocardial contractility in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1361–5.
68. Kolobow T, Spragg RG, Pierce JE. Massive pulmonary infarction during total cardiopulmonary bypass in unanesthetized spontaneously breathing lambs. *Int J Artif Organs.* 1981;4:76–81.
69. Contreras M, Masterson C, Laffey JG. Permissive hypercapnia: What to remember. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015;28:26–37.