

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

Presión de distensión y poder mecánico: nuevos objetivos en la prevención de la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica entre los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda. Una revisión sistemática

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración de la Comisión del Programa de Posgrado en Medicina Crítica y Terapia Intensiva para optar por el grado y título de Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva

Sustentante: Roberto Carlos Fernández Cordero

2023

Dedicatoria

Le dedico este trabajo, principalmente, a Dios, por darme la salud y la fuerza necesaria para culminar esta meta.

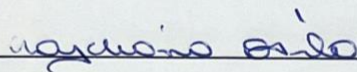
A toda mi familia, quienes me han apoyado y contenido en los momentos malos y en los menos malos; además, han sufrido el impacto directo de las consecuencias del trabajo realizado en todos estos años.

Agradecimiento

Son muchos los docentes que han sido parte de mi camino en estos años y a todos ellos les quiero agradecer por transmitirme sus conocimientos y experiencias para poder estar aquí.

Al doctor Dennis Rojas como mi tutor principal, por su guía a través de todos estos años de formación. Al doctor Leonardo Chacón por ser mi compañero de mil batallas y el sostén en el momento más complejo de la residencia; además, a la doctora Claudia Catarinella por ser cómplice de toda esta travesía.

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Medicina Crítica y Terapia Intensiva del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva



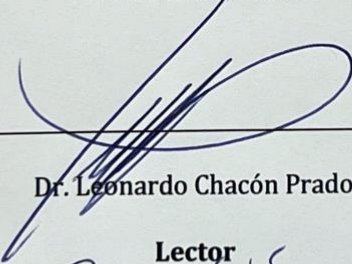
Dra. Lydiana Ávila de Benedictis

Directora Posgrado de Especialidades Médicas



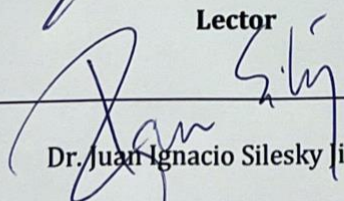
Dr. Dennis Rojas Quirós

Tutor Académico



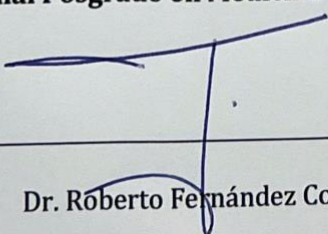
Dr. Leonardo Chacón Prado

Lector



Dr. Juan Ignacio Silesky Jiménez

Coordinador Nacional Posgrado en Medicina Crítica y Terapia Intensiva



Dr. Roberto Fernández Cordero

Sustentante



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SEP Sistema de Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, ROBERTO FERNÁNDEZ CORNEJO, con cédula de identidad 1-13050610, en mi condición de autor del TFG titulado Presión de Distensión y posea mecánico: nuevos objetivos en la prevención de la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica entre los pacientes con Síndrome de D.S. cultura respiratoria Agua. una revisión sistemática Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: ROBERTO FERNÁNDEZ CORNEJO
Número de Carné: A52099 Número de cédula: 1-13050610
Correo Electrónico: roberto.fc.20@hotmail.com
Fecha: 19-07-23 Número de teléfono: 88737155
Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): DENNIS ROJAS QUIJÓS

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

San José, 17 de julio de 2023

Señores(as)

Universidad de Costa Rica

Estimados señores(as):

Yo, María Fernanda Sanabria Coto, cédula de identidad 114290780, bachiller en Filología española graduada en la Universidad de Costa Rica, perteneciente a la Asociación Costarricense de Filólogos (ACFIL), carné 225 y al Colegio de Licenciados y Profesores en Letras, Filosofía, Ciencias y Artes de Costa Rica (COLYPRO), código 75402, hago constar que he revisado el documento titulado:

Presión de distensión y poder mecánico: nuevos objetivos en la prevención de la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica entre los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda. Una revisión sistemática

Dicho documento fue elaborado por Roberto Carlos Fernández Cordero, cédula de identidad 113050610, con el fin de optar al grado de Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva. He revisado y corregido aspectos tales como construcción de párrafos, vicios del lenguaje trasladados a lo escrito, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico.

Atentamente,

Fernanda S. Coto.



María Fernanda Sanabria Coto
Asociación Costarricense de Filólogos. Carné nro. 225
Colypro. Código 75402
fernanda.sanabria@filologos.cr
Teléfono: +506 6022 9569

MARIA
FERNANDA
SANABRIA
COTO (FIRMA)

Firmado
digitalmente por
MARIA FERNANDA
SANABRIA COTO
(FIRMA)
Fecha: 2023.07.17
18:50:14 -06'00'

Tabla de contenido

Dedicatoria	II
Agradecimiento	III
Carta de certificación de revisión filológica	VI
Tabla de contenido	VII
Lista de tablas	X
Lista de figuras	IX
Lista de abreviaturas	XII
Resumen	1
Abstract	3
Capítulo I. Introducción	5
Objetivos.....	6
Objetivo general.....	6
Objetivos específicos.....	6
Capítulo II. Metodología	7
Capítulo III. Soporte ventilatorio mecánico invasivo	8
1. Epidemiología.....	8
2. Historia.....	8
3. Indicaciones.....	9
Capítulo IV. Síndrome de dificultad respiratoria aguda	10
1. Nacimiento del SDRA.....	10
2. Epidemiología.....	11
3. Fisiopatología.....	11
4. Etiología.....	13
5. Diagnóstico.....	13

6. Pronóstico.....	17
Capítulo V. Lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica.....	19
1. Definición.....	19
2. Mecanismo de lesión.....	19
3. Stress / Strain.....	21
4. Barotrauma.....	22
5. Volutrauma.....	24
6. Atelectrauma.....	26
7. Biotrauma.....	27
8. Miotrauma.....	28
9. Ergotrauma.....	28
Capítulo VI. Ventilación mecánica de protección pulmonar en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda.....	32
1. Origen de la ventilación mecánica de protección pulmonar.....	32
2. Objetivos de la ventilación de protección pulmonar.....	33
3. Estrategias ventilatorias actuales y en evolución.....	34
4. Volumen tidal.....	35
▪ Controversias sobre la forma de titular el VT.....	36
5. PEEP.....	38
▪ Evidencia y controversias.....	39
▪ Métodos para titular la PEEP.....	41
6. Maniobras de reclutamiento.....	44
7. Presión meseta (Pplat).....	45
8. Modo ventilatorio.....	46
9. Sedación.....	47
10. Parálisis neuromuscular (PNM).....	47
11. Pronación.....	50
12. ECMO.....	53
13. Umbrales de oxigenoterapia.....	54
Capítulo VII. Presión de distensión (DP).....	56
1. Definición y medición.....	56
2. DP dinámico.....	58
3. DPtp.....	59
4. Evidencia clínica.....	61
5. Limitaciones.....	66

Capítulo VIII. Poder mecánico (PM)	68
1. Conceptos básicos.....	68
2. Cálculo del PM.....	69
3. Evidencia clínica.....	76
4. ¿Tienen todos los elementos del PM el mismo impacto clínico?.....	78
5. Umbrales de seguridad del PM.....	82
6. “PM normalizado”.....	84
7. PM y su relación con el destete.....	88
8. Limitaciones.....	89
Capítulo IX. DP y PM: estrategias complementarias	91
Capítulo X. Conclusiones	95
Capítulo XI. Bibliografía	96

Lista de tablas

Tabla 1. Desenlaces después del SDRA: datos actuales y análisis de subconjuntos.....	18
Tabla 2. Estándares de atención actuales y en evolución en SDRA.....	34
Tabla 3. Ecuaciones para el cálculo del PM para PCV y VCV.....	73
Tabla 4. Estudios retrospectivos, observacionales y análisis secundarios de datos de estudios controlados aleatorizados en humanos que han relacionado el PM alto con VILI y peores resultados clínicos, incluyendo mortalidad.....	77

Lista de figuras

Figura 1. Cronología de los criterios del SDRA y direcciones futuras.....	17
Figura 2. Evolución del concepto de VILI.....	20
Figura 3. Representación gráfica de la ecuación del PM.....	30
Figura 4. Curva presión – volumen ($DP = P_{plat} - PEEP$).....	56
Figura 5. Cómo medir $P1$	58
Figura 6. Cómo medir el DP_{tp}	60
Figura 7. Forest plot de mortalidad para el cociente de riesgos combinados del grupo de DP frente al grupo control de los estudios elegibles.....	66
Figura 8. Medición del PM mediante el análisis de la curva P-V.....	70
Figura 9. Cálculo de PM por medio de los componentes: elástico, resistivo y PEEP.....	71
Figura 10. Ecuación de referencia para calcular el PM según Gattinoni.....	72
Figura 11. Ecuaciones simplificadas para el cálculo del PM en PCV y VCV.....	74
Figura 12. Forest plot de las razones de probabilidad para muerte en relación con el promedio de la población después del ajuste de siete covariables.....	81
Figura 13. Interacción del PM según las condiciones pulmonares.....	86
Figura 14. PM normalizado en función de valores antropométricos o valores funcionales como la distensibilidad o la capacidad residual funcional.....	87

Figura 15. Gráfico de columnas de PM y DP entre sobrevivientes y no sobrevivientes el día del diagnóstico del SDRA y 2 días después del diagnóstico.....91

Figura 16. Curvas de Kaplan Meier para la mortalidad a los 90 días para los grupos de DP modificada alta y baja, y PM alto y bajo.....94

Lista de abreviaturas

APACHE: puntaje sobre la evaluación en salud de la fisiología aguda y crónica

BL: pulmón de bebé

CAF: cánula de alto flujo

CRS: distensibilidad del sistema respiratorio

DLVMI: días libres de ventilación mecánica invasiva

DP: presión de distensión

DPtp: presión de distensión transpulmonar

ECA: ensayo controlado aleatorizado

EELV: volumen pulmonar al final de la espiración

EIT: tomografía por impedancia eléctrica

FiO₂: fracción inspirada de oxígeno

FMO: falla multiorgánica

FRC: capacidad residual funcional

MR: maniobra de reclutamiento

PaCO₂: presión parcial arterial de dióxido de carbono

PaO₂: presión parcial arterial de oxígeno

PAW: presión a nivel de las vías aéreas

PCI: peso corporal ideal

PCV: ventilación controlada por presión

PEEP: presión positiva al final de la espiración

PM: poder mecánico

PNM: parálisis neuromuscular

Pplat: presión meseta

Ptp: presión transpulmonar

SAPS: puntaje simplificado de la fisiología aguda

SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda

SOFA: puntuación de evaluación secuencial de falla orgánica

TC: tomografía computarizada

UCI: Unidad de Cuidado Intensivo

VAFO: ventilación de alta frecuencia oscilatoria

VCV: ventilación controlada por volumen

VD: ventrículo derecho

VILI: lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica

VMI: ventilación mecánica invasiva

VT: volumen ti

Resumen

La ventilación mecánica es un soporte orgánico importante dentro del ámbito de la terapia intensiva, para la asistencia ventilatoria en pacientes que han perdido autonomía respiratoria, hasta que esta sea restablecida. Pero, así como la VMI puede ser de gran aporte, su mal uso podría desencadenar efectos deletéreos tanto a nivel local pulmonar como sistémico, conllevando potenciales complicaciones.

El SDRA representa aproximadamente el 10% de las admisiones en la UCI y el 23% de los pacientes ventilados, con una mortalidad de hasta el 45%. El reconocimiento de que los pacientes con SDRA son susceptibles a una lesión pulmonar adicional inducida por la VMI ha llevado a estrategias de protección pulmonar diseñadas para reducir el estrés total y la tensión en el “pulmón de bebé”.

La presente investigación tiene como finalidad analizar la evidencia existente sobre las estrategias de ventilación mecánica de protección pulmonar en pacientes con SDRA, con especial énfasis en la presión de distensión y el poder mecánico. Además, el alcance de esta revisión se limita a pacientes adultos y a estrategias de soporte respiratorio no farmacológico (excepto bloqueadores neuromusculares, que son coadyuvantes de la VMI).

La metodología empleada para llevar a cabo el estudio consiste en una revisión narrativa de los artículos más relevantes y recientes sobre la temática, consultados en las bases de datos Medline, The Cochrane Library, PubMed, así como una revisión de las guías de mayor importancia.

Se concluye con la investigación que el DP y el PM como marcadores de VILI son matemática, fisiológica y conceptualmente diferentes. A pesar de que el método más utilizado para programar el VT es el PCI, se ha demostrado ampliamente que su uso no se correlaciona con el volumen pulmonar funcional. Un mejor acercamiento puede involucrar estrategias complementarias donde se individualice su manejo y se

considere como objetivo final, limitar el estrés y la tensión pulmonar o el DP y el consecuente PM, como potenciales subrogados de VILI.

Es indispensable, además, un enfoque personalizado de ventilación mecánica para pacientes con SDRA basado en la fisiología y morfología pulmonar, la etiología del síndrome, las imágenes pulmonares y los fenotipos biológicos para mejorar el pronóstico de los pacientes. Los datos actuales basados en la población no están reflejando necesariamente pacientes individuales con diferentes tipos de lesión pulmonar y comorbilidades.

Palabras clave: ventilación mecánica en el síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica, “pulmón de bebé”, ventilación de protección pulmonar, presión de distensión, poder mecánico, estrés pulmonar, tensión pulmonar, ergotrauma, biotrauma, ventilación mecánica personalizada, presión meseta, síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Abstract

Mechanical ventilation is an important organic support in the intensive care setting, it provided ventilatory support for patients who have lost respiratory autonomy, until it is restored. But just as it can be of great contribution, its misuse can trigger deleterious effects both locally in the lungs and systemically, leading to potential complications.

ARDS represents approximately 10% of ICU admissions and 23% of ventilated patients, with a mortality of up to 45%. The recognition that ARDS patients are susceptible to additional VILI has led to lung protective strategies designed to reduce the total stress and strain on the “baby lung”.

The purpose of this research is to analyze the existing evidence on lung protective mechanical ventilation strategies in patients with ARDS, with special emphasis on driving pressure and mechanical power. The scope of this review is limited to adult patients and non-pharmacological respiratory support strategies (except neuromuscular blockers, which are adjunctive to mechanical ventilation).

The methodology used to design the study consists of a narrative review of the most relevant and recent articles on the subject, consulted in the Medline, The Cochrane Library, and PubMed databases, as well as a review of the most important guidelines.

The conclusions are that DP and MP as VILI markers are mathematically, physiologically and conceptually different. Despite the fact that the most widely used method for programming TV is IBW, it has been widely demonstrated that its use does not correlate with functional lung volume; a better approach may involve complementary strategies where its management is individualized and the ultimate goal is to limit lung stress and strain (DP) and the consequent PM, as potential surrogates of VILI.

In addition, a personalized approach to mechanical ventilation for patients with ARDS based on lung physiology and morphology, etiology of the syndrome, lung

imaging, and biological phenotypes is essential to improve patient prognosis. Current population-based data are not necessarily reflecting individual patients with different types of lung injury and comorbidities.

Keywords: mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome, ventilator-induced lung injury, “baby lung”, lung protective ventilation, driving pressure, mechanical power, lung stress, lung strain, ergotrauma, biotrauma, personalized mechanical ventilation, plateau pressure, acute respiratory distress syndrome.

Capítulo I. Introducción

El SDRA se presenta con una amplia gama de características clínicas y patológicas. Además, se caracteriza por insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda con infiltrados bilaterales en las imágenes de tórax, que no se explican por insuficiencia cardíaca. A lo largo de los años, las terapias para el manejo del SDRA se han establecido como medidas de apoyo, concentrándose en el concepto de estrategias de ventilación mecánica protectora con el objetivo de mitigar el VILI.

Por su parte, el VILI no es más que una serie de mecanismos potenciadores de daño alveolar, dados directamente por la energía transmitida desde el ventilador mecánico que van a producir repercusiones locales y sistémicas, y que pueden ser promovidas por la mala programación de la VMI.

Las estrategias de protección pulmonar y su éxito dependen de la protección al área pulmonar funcional aireada, y la región normalmente aireada es muy variable entre los pacientes (asociado a la gravedad de la inflamación), y fluctúa a lo largo del curso de la enfermedad. Estas estrategias han demostrado beneficios de supervivencia en ensayos controlados aleatorizados y su objetivo unificador es minimizar el *stress* y *strain* aplicados por la VMI. Las cuales incluyen un VT ajustado al PCI, una Pplat baja y un DP reducido para proteger el “pulmón de bebé”; el uso de PEEP y maniobras de reclutamiento pulmonar para reducir la cantidad de pulmón no aireado; así como la ventilación en decúbito prono para aumentar la homogeneidad pulmonar.

Por su parte, el PM se ha promulgado como una explicación teórica unificadora que agrupa todas estas variables en una medida de energía transferida desde el ventilador al sistema respiratorio. En esta construcción teórica, dicha energía transferida sería la causa del VILI.

Objetivos

Objetivo general

- Analizar la evidencia actual sobre las estrategias de ventilación mecánica de protección pulmonar en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda, con especial énfasis en la presión de distensión y el poder mecánico.

Objetivos específicos

- Describir los pros y los contras de la expansión de la definición del SDRA.
- Evaluar los mecanismos de la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica.
- Definir las estrategias ventilatorias actuales y en evolución de protección pulmonar en pacientes con SDRA.
- Identificar la evidencia actual que relaciona la presión de distensión con peores resultados clínicos en pacientes con SDRA.
- Determinar según la evidencia más reciente, si todos los componentes del poder mecánico tiene el mismo impacto sobre la mortalidad en pacientes con SDRA.
- Describir las limitaciones actuales tanto del poder mecánico como de la presión de distensión.

Capítulo II. Metodología

Se realizó una revisión narrativa de los artículos científicos más recientes y relevantes sobre el tema en cuestión. Los documentos fueron consultados en bases de datos como MedLine mediante el vocabulario Mesh, en las bases The Cochrane Library, PubMed, en los idiomas español e inglés, desde su concepción hasta junio 2023, así como una revisión de las guías de mayor importancia. Además, se llevó a cabo una búsqueda de las referencias de estudios selectos para identificar trabajos de interés y relevancia adicionales. Para la búsqueda en Medline, The Cochrane Library y PubMed, se utilizaron los siguientes términos: “ventilatory-induced lung injury”, “invasive mechanical ventilation”, “acute respiratory distress syndrome”, “baby lung”, “lung protective ventilation”, “driving pressure”, “mechanical power”, “lung stress”, “lung strain”, “ergotrauma”, “biotrauma”, “personalized mechanical ventilation”, “plateau pressure”. En referencia a los criterios de inclusión, debido a la falta de estudios grandes y específicos para ciertas intervenciones en esta población, se revisaron metaanálisis, estudios observacionales, artículos de revisión, guías clínicas referentes al tema y bases de datos epidemiológicas. En cuanto a criterios de exclusión, se omitieron los estudios que evaluaran población pediátrica, así como artículos en idiomas distintos al inglés o español.

Capítulo III. Soporte ventilatorio mecánico invasivo

1. Epidemiología

La VMI es una forma esencial de soporte vital de corto plazo, la cual es utilizada de manera rutinaria en múltiples ámbitos, desde pacientes en estado crítico con insuficiencia orgánica aguda, hasta pacientes que requieren procedimientos quirúrgicos programados. Esto debido a que puede mejorar la oxigenación y mantener la ventilación, reducir el esfuerzo de los músculos respiratorios y reclutar unidades alveolares.

Un estudio epidemiológico realizado en los Estados Unidos ha estimado que, aproximadamente, 310 personas por cada 100 000 adultos se someten a VMI para indicaciones no quirúrgicas; lo que sugiere un alto porcentaje de pacientes que requieren de dicho soporte (1). En este mismo país, se reporta que más de 4 millones de pacientes ingresan en una UCI cada año, alrededor del 40% de estos reciben VMI en algún momento (2).

2. Historia

La VMI ha revolucionado el manejo del paciente crítico, desde el pulmón de acero, hasta ahora, donde existe ventiladores automatizados, con inclusión de *software* que facilita el manejo ventilatorio en un sinnúmero de condiciones clínicas, tanto en pacientes quirúrgicos como aquellos con neumonías graves que amenazan la vida.

Históricamente, a partir del siglo XVI, Andreas Vesalius realiza lo que se considera la primera intubación endotraqueal y ventilación artificial, mediante la colocación de un tubo de caña en la vía aérea de un perro, mediante el cual sopla aire a los pulmones con un fuelle. A pesar de esta descripción temprana de ventilación con presión positiva, no hubo avances significativos durante un periodo de tiempo, no fue sino hasta el año 1800 cuando se describe la ventilación con presión negativa; sin embargo, su aplicación se realizó a gran escala con el advenimiento de la epidemia de

polio en 1928. Además, con la epidemia de poliomielitis, aparece el primer ventilador con presión negativa, cuyo uso clínico fue exitoso y fue llamado pulmón de acero (3).

En 1972, se lanza el primer ventilador mecánico con PEEP (Servo 900A) que incluyó válvulas con las que controlaba el flujo, dando lugar a la introducción de los modos ventilatorios. En los siguientes años, los ventiladores han ido evolucionado de tal forma que se han convertido en máquinas cada vez más compactas, fáciles de usar y con varios modos ventilatorios que permiten un mejor manejo, así como una adecuada monitorización (4).

A mediados del siglo XX, la mayoría de avances reportados acerca del manejo de la ventilación con presión positiva se originaron en las salas de operaciones, recomendaciones que fueron transferidas a la UCI, sobre todo, las que hacían referencia al manejo del VT y la PEEP; a pesar de que estas fueron desarrolladas en pulmones sanos, su aplicación en UCI fue para pacientes con insuficiencia respiratoria asociada a múltiples etiologías (3).

3. Indicaciones

La insuficiencia respiratoria es la principal indicación para el uso de VMI en la UCI; esta puede ser insuficiencia respiratoria hipercápnica (falla ventilatoria) o insuficiencia respiratoria hipoxémica. La falla ventilatoria se caracteriza por un incremento en la $PaCO_2$, debido a hipoventilación alveolar o incremento del trabajo respiratorio. Por su parte, la falla para mantener una adecuada oxigenación se caracteriza por una anormalmente baja relación entre la $PaO_2:FiO_2$ o un requerimiento de presión positiva para mantener esta relación.

Los objetivos de la VMI son aliviar la carga de trabajo excesiva de la respiración y mejorar el intercambio de gases, sin afectar la hemodinámica ni incurrir en lesiones iatrogénicas por presiones intolerables u oxígeno inspirado (5). No obstante, la focalización selectiva de uno de estos objetivos puede colisionar con las metas de otro como se presenta más adelante.

Capítulo IV. Síndrome de dificultad respiratoria aguda

1. Nacimiento del SDRA

Si bien es probable que exista el SDRA, desde tiempos inmemoriales, surgió como una entidad clínica importante a fines de la década de 1960 con el advenimiento de la ventilación mecánica con presión positiva y el desarrollo de las UCI. Su descripción inicial está documentada en 1967 por Ashbaugh. El SDRA fue identificado a través de estudios de imagen pulmonar por radiografía y se describió como una enfermedad relativamente homogénea ocasionada por daño de la membrana alvéolo-capilar (6).

En la descripción original, se presentó como un pulmón rígido y duro en 12 pacientes con hipoxemia de nueva aparición refractaria al oxígeno suplementario, infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax y CRS reducida. La inflamación, el edema y las membranas hialinas estaban uniformemente presentes en los pulmones de los no sobrevivientes (6).

No fue sino hasta 1980 cuando, con la ayuda de estudios realizados con tomógrafos, se caracterizó de mejor manera la distribución heterogénea de la lesión pulmonar (7). Estos hallazgos, posteriormente, se describieron como “pulmón de bebé”, al correlacionar la porción aireada de un pulmón con SDRA severo con el volumen de un pulmón sano de un niño de 5 años (8).

Gattinoni descubrió que el pulmón del SDRA no es rígido, sino pequeño, y que la distensibilidad específica del pulmón insuflado residual es casi normal, como lo indica la distensibilidad específica del tejido. El “pulmón de bebé” se localiza, principalmente, en las regiones pulmonares no dependientes, pero es probable que su posición en el pulmón dependa del efecto gravitatorio sobre la estructura pulmonar, ya que la alta densidad en las regiones dorsales en posición supina se redistribuye a las regiones ventrales en posición prona (8).

2. Epidemiología

El SDRA se caracteriza por un rápido inicio de insuficiencia respiratoria hipoxémica y alteración de la mecánica respiratoria; es una patología pulmonar de etiología multifactorial que se asocia a una elevada morbilidad y mortalidad. Más de 3 millones de personas son diagnosticadas con SDRA cada año. Además, este se informa en hasta el 10% del total de admisiones en UCI, en el 20% de todos los pacientes que requieren de VMI y la tasa de mortalidad es de hasta el 40% (9). Por su parte, los estudios reportan una amplia gama de costos por paciente con SDRA de entre \$54 490 y \$450 888 (10).

Los pacientes con SDRA en el estudio LUNG SAFE tuvieron una mediana de duración de la VMI de 8 días, una estancia en UCI de 10 días y una estancia hospitalaria de 17 días. Si bien los datos de una era anterior al COVID-19 muestran que pocos pacientes con SDRA mueren por insuficiencia respiratoria irreversible (las estimaciones varían según la definición, pero se encuentran entre < 1% y 9%), este tiene un efecto directo y medible en la mortalidad de los pacientes (11). En comparación con los pacientes en UCI que no tienen SDRA, este aumenta la tasa de mortalidad en un 15% (12). Además, en el contexto del SDRA relacionado con sepsis, se ha demostrado que la tasa de mortalidad atribuible es de hasta el 37% (13).

3. Fisiopatología

El SDRA se caracteriza por una alteración del intercambio gaseoso pulmonar que pone en peligro la vida, lo que provoca hipoxemia, hipercapnia y acidosis respiratoria, por lo que requiere medidas de rescate agudas. El suministro de oxígeno a los tejidos es necesario para toda la vida aeróbica, y la hipoxia tisular resultará en varios efectos nocivos que incluyen reactividad vascular alterada, inflamación, apoptosis celular y disfunción o falla de órganos (14).

En específico, el SDRA es el término que se aplica a un espectro de condiciones con diferentes etiologías que comparten características clínico-patológicas comunes,

las cuales incluyen: (1) aumento de la permeabilidad de la membrana alvéolo-capilar, lo que resulta en edema inflamatorio; (2) aumento del tejido pulmonar no aireado que da como resultado una mayor elastancia pulmonar (distensibilidad más baja); y (3) aumento de la mezcla venosa y del espacio muerto, que dan como resultado hipoxemia e hipercapnia (15).

La disrupción de la barrera alveolar epitelial-endotelial da como resultado la acumulación de un edema pulmonar rico en proteínas, disfunción del surfactante y deterioro del intercambio de gases. Aunado a ello, el SDRA se puede asociar con trastornos fisiológicos, que incluyen disminución de la CRS, aumento del espacio muerto fisiológico y aumento del cortocircuito, junto con características histológicas de edema pulmonar, inflamación, membranas hialinas y hemorragia alveolar. Clásicamente, se describía el sello histológico del SDRA como daño alveolar difuso; sin embargo, en datos de autopsias, se ha informado que este daño está presente en menos de la mitad de los pacientes con dicho síndrome (16).

Las lesiones pulmonares en los pacientes con SDRA se distribuyen de manera desigual y el tejido pulmonar lesionado coexiste con tejido pulmonar normal. Esto ocasiona una marcada heterogeneidad en la ventilación. Mediante la aplicación de un modelo matemático dentro de las áreas fronterizas entre las regiones aireadas y lesionadas, se han documentado fuerzas de estiramiento hasta cuatro o cinco veces mayores (17).

Las unidades pulmonares no funcionales en el SDRA coexisten con unidades funcionales, pero son estas últimas las que reciben la totalidad de cada VT y realizan todo el intercambio gaseoso con la sangre. Este tejido pulmonar funcional de menor capacidad es lo que Gattinoni describió como “pulmón de bebé” (8). Cualquiera que sea el número, la eficiencia y la distribución de las unidades que componen este “pulmón de bebé”, las estrategias de protección de la ventilación mecánica deben estar dirigidas a preservar su tamaño y funcionalidad, con el objetivo de evitar el VILI.

La ventilación y la perfusión del pulmón de bebé aumentan para mantener un intercambio gaseoso adecuado cuando la lesión es grave y ambas pueden influir en la extensión de la expresión de VILI. Así mismo, es importante destacar que el tamaño reducido y la capacidad de intercambio gaseoso implican la pérdida de la capacidad ventilatoria, que disminuye en proporción a la gravedad de la lesión. Por lo que concentrar toda la carga de trabajo de la ventilación en un BL ya sobrecargado acentúa su potencial de lesión progresiva (18).

4. Etiología

Es importante recalcar que el SDRA (como su nombre lo indica) es un síndrome, no una enfermedad, y como tal existe una heterogeneidad importante en cuanto a resultados y respuesta a los tratamientos entre pacientes que cumplen los mismos criterios (15).

Dentro de los factores de riesgo para desarrollar un SDRA, destacan: neumonía, sepsis de origen no pulmonar, aspiración de contenido gástrico, politrauma grave, contusión pulmonar, pancreatitis, quemadura severa, choque no cardiogénico, toxicidad farmacológica, reacción transfusional y vasculitis pulmonar (19). A su vez, la lesión de la unidad alveolo-capilar, característica del SDRA, puede tener relación con la presencia de un desencadenante que podría ser primario o secundario; por lo que se clasifica su etiología en relación con su origen. Se determina como SDRA primario el que se desarrolla como un daño directo al pulmón y SDRA secundario el que tiene un origen extra pulmonar (20).

5. Diagnóstico

La utilidad de las herramientas de diagnóstico en el cuidado de la salud es su capacidad para informar la toma de decisiones clínicas e identificar poblaciones de pacientes con conjuntos comunes de características, resultados y capacidad de respuesta al tratamiento.

En 1994, en un intento de normalizar y unificar criterios diagnósticos, los miembros de la American-European Consensus Conference (AECC) consideraron las definiciones de “lesión pulmonar aguda” (ALI) y SDRA (21). Por inconvenientes en su aplicabilidad, se identificó la necesidad de revisar nuevamente cada uno de los planteamientos que constituyen este síndrome y se llevó a cabo en el 2012 la conferencia que dio como resultado la “definición de Berlín” y la clasificación actual del SDRA en leve, moderado y severo, descartando el término de ALI (20).

En esta clasificación, el SDRA se caracterizó por la aparición aguda (dentro de una semana) de opacidades bilaterales en la radiografía de tórax, que no se explican completamente por insuficiencia cardíaca, y se dividió en subgrupos leve, moderado y grave, según el grado de hipoxemia medido con al menos 5 cmH₂O de presión positiva utilizando límites superiores de PaO₂/FiO₂ de 300, 200 y 100 mm Hg, respectivamente (22).

Uno de los beneficios de la definición estandarizada para SDRA fue facilitar el reclutamiento en ensayos clínicos, lo que llevó al desarrollo de terapias de apoyo efectivas. Una definición estandarizada también permite a los médicos comprender fácilmente la población reclutada para un ensayo clínico y, por lo tanto, aplicar la evidencia generada a partir de esos ensayos para informar el tratamiento de los pacientes apropiados en la atención clínica (23).

En la última guía de European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) del presente año, se analiza la expansión del alcance de la definición del SDRA, así como los pros y los contras de esta expansión. Este tema también es importante para aplicar una definición en entornos de escasos recursos. Los defensores sugieren que la definición del SDRA debe modificarse para permitir que los pacientes con CAF sean elegibles por el criterio de oxigenación, aunque no estén siendo ventilados con PEEP \geq 5 cmH₂O (como lo requiere la definición de Berlín). Este enfoque tiene validez aparente en muchos pacientes con hipoxemia severa, quienes son tratados con flujos altos y FiO₂ alta con CAF. Por su parte, los opositores argumentan que este enfoque puede diluir la gravedad de la enfermedad entre los pacientes etiquetados como SDRA, ya que también

captaría pacientes con un mejor pronóstico o afectaría las comparaciones entre grupos (24).

Como se menciona, el requisito de ventilación con presión positiva significa que muchos pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica e infiltrados bilaterales no pueden cumplir la definición de SDRA, a pesar de tener características biológicas similares a los pacientes con estas en ventilación con presión positiva. Dado el uso cada vez mayor de oxígeno nasal de alto flujo por medio de CAF, que podría proporcionar niveles bajos de PEEP como uno de sus beneficios fisiológicos, existe interés en incluir a los pacientes que reciben oxígeno nasal de alto flujo en futuras definiciones de ARDS (25).

Una modificación para incluir oxígeno nasal de alto flujo en la definición del SDRA permitiría la identificación temprana de pacientes con este síndrome y facilitaría el reclutamiento para ensayos clínicos en un punto en el tiempo más temprano en el curso clínico. No obstante, hay limitaciones potenciales de esta modificación. Por ejemplo, en un estudio prospectivo de un solo centro de 148 pacientes, se encontró que la PaO_2/FiO_2 variaba sustancialmente después de un cambio de CAF a VMI (26).

La inclusión del criterio de la radiografía de tórax sigue siendo una pregunta dada su confiabilidad de moderada a baja y su disponibilidad limitada en algunos entornos. Además, se reconoce que los criterios de la radiografía de tórax para el SDRA tienen una confiabilidad interobservador subóptima y no se reconocen en entornos clínicos. En entornos de investigación, se han estudiado herramientas para mejorar la confiabilidad del diagnóstico de SDRA. Y se ha demostrado que la evaluación radiográfica del edema pulmonar, que utiliza una evaluación visual de la consolidación de cuatro cuadrantes y la densidad del infiltrado, tiene una buena confiabilidad intraobservador y una alta precisión diagnóstica para el ARDS (27). Por su parte, la tecnología de inteligencia artificial, como la herramienta de detección de SDRA, es otro instrumento que ha demostrado identificar con precisión la consolidación bilateral del espacio aéreo consistente con SDRA en entornos de investigación, pero requiere una validación adicional antes del uso clínico (28).

Los pacientes con SDRA representan un subconjunto de una población más amplia de insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda. La diferencia clave entre estos es el requisito de infiltrados bilaterales en las imágenes de tórax. Además, la evidencia del estudio LUNG SAFE indica que los resultados son similares para pacientes con infiltrados unilaterales o bilaterales, lo que sugiere que los infiltrados bilaterales podrían no ser necesarios como parte de la definición sindrómica de ARDS. Sin embargo, se necesita más investigación para comprender las similitudes y diferencias en las características clínicas y biológicas de los pacientes con SDRA e insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda (29).

Se ha debatido, por lo tanto, en la última, la eliminación total del criterio radiográfico; permitir que las opacidades unilaterales cumplan los criterios del SDRA, como lo han hecho los cuidados intensivos pediátricos; requerir un TAC para cumplir con la definición completa (más precisa, pero menos disponible incluso en centros terciarios); y permitir que la ecografía pulmonar (más disponible, pero con características operativas menos conocidas y requiere entrenamiento en la adquisición de imágenes) cumpla con los criterios de definición (24).

De manera similar, la última década también ha visto un mayor uso de la relación SpO_2/FiO_2 en lugar de la relación PaO_2/FiO_2 como medida del grado de hipoxemia (30). La evidencia de análisis retrospectivos respalda la capacidad de la relación SpO_2/FiO_2 para predecir los resultados en pacientes con SDRA. Los defensores argumentan que la relación SpO_2/FiO_2 es menos invasiva y está más disponible, destacando su uso en ECA actuales. El contraargumento, sin embargo, es que existen imprecisiones en las mediciones de SpO_2 , particularmente entre pacientes con piel más oscura y aquellos en estado de *shock* o con perfusión distal deficiente. Además, muchos pacientes son tratados para mantener su SpO_2 por encima del 97 %, lo que da como resultado una relación SpO_2/FiO_2 poco informativa (31).

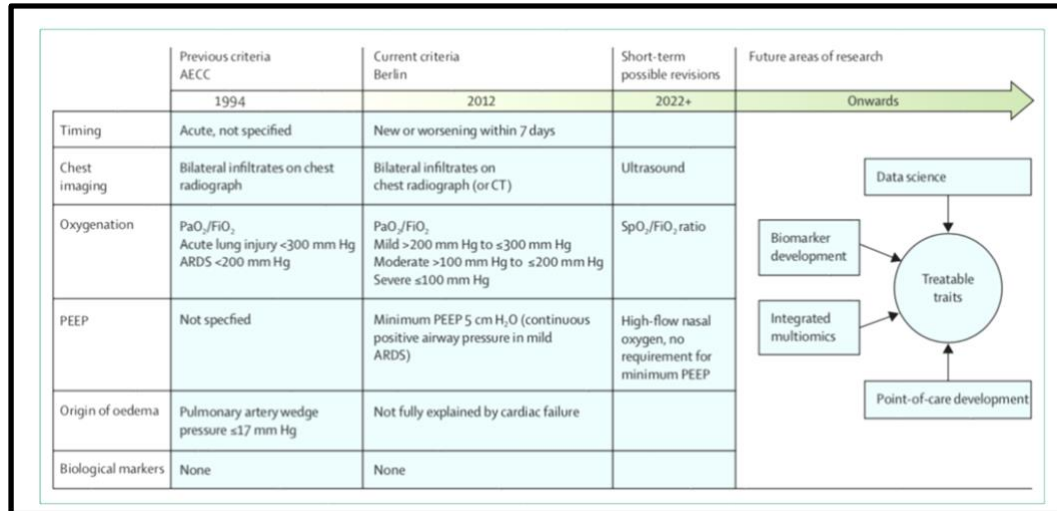


Figura 1. Cronología de los criterios del SDRA y direcciones futuras. Tomado de Lancet, Gorman et al. (2022) (23).

6. Pronóstico

La predicción de resultados en pacientes ingresados a la UCI bajo VMI por insuficiencia respiratoria aguda es un desafío. Las puntuaciones de gravedad de la enfermedad, como la puntuación APACHE y el SOFA, son eficaces para estimar el riesgo de muerte en la población general de la UCI. Para los pacientes de la UCI con SDRA, se ha propuesto la definición de Berlín para SDRA, a fin de clasificar el riesgo de muerte, aunque con un éxito limitado. La definición de Berlín clasifica la gravedad del SDRA en tres categorías: leve ($200 \text{ mmHg} > \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$), moderado ($100 \text{ mmHg} > \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$) y grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100 \text{ mmHg}$) con una mortalidad hospitalaria en torno al 27% para SDRA leve, del 32% para moderado y del 45% para grave (32). Aunque ha habido un informe de alta incidencia de hipoxia refractaria como causa de muerte por SDRA, la sepsis y la FMO son las principales, por lo que se debe realizar cualquier tratamiento que pueda prevenir el desarrollo de ambas (33).

Study, region, and time of data recording	Database	Mortality
Brun-Bruisson, ALIVE study, 10 European countries, 1999	401 ARDS patients	Hospital mortality 57.9 %
Villar, ALIEN study, Spain, 2008/2009	255 ARDS patients	Hospital mortality 47.8 %
Bellani, LUNG-SAFE study, 50 countries across five continents, 2014	2377 ARDS patients	Hospital mortality Mild ARDS 34.9 % Moderate ARDS 40.3 % Severe ARDS 46.1 %
Howard, USA, 2005–2013	183 trauma patients with ARDS	Hospital mortality 35 %
Barbier, France 2009	43 immunocompromised patients (HIV) with acute respiratory failure	Hospital mortality 19.7 %
Davies, Australia, New Zealand, 2009	68 patients with influenza A (H1N1)-associated ARDS treated with ECMO	Hospital mortality 21 %
Blum, USA, 2004	93 patients developing ARDS postoperatively	28-day mortality 22 %

Tabla 1. Desenlaces después del SDRA: datos actuales y análisis de subconjuntos. Tomado de Intensive Care Med, Bein et al. (2016) (14).

Capítulo V. Lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica

1. Definición

Al igual que cualquier intervención farmacológica, la VMI debe ser titulada dentro de una ventana terapéutica, con la finalidad de que alcance el objetivo por el cual se inició, mientras se limitan los efectos adversos de su uso. La VMI ha sido reconocida como una causa de daño pulmonar desde su introducción; en 1967 se acuñó el término “pulmón de respirador” para describir el daño alveolar difuso y las membranas hialinas encontradas en el análisis *post mortem* de pacientes que habían sido ventilados mecánicamente, aunque el término VILI se introdujo hasta 1993 (34).

Esta entidad fue definida formalmente en 1998 por el International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine (ICICM) como una lesión pulmonar aguda establecida directamente por el efecto de la VMI. Estas alteraciones imitan en su presentación morfológica, fisiológica y radiológicamente a las lesiones causadas por el SDRA (35).

2. Mecanismos de lesión

Se han reconocido varios factores como posibles desencadenantes de VILI. El primero fue la presión (de ahí el término barotrauma); luego el volumen (de ahí el término volutrauma); finalmente, la apertura y cierre cíclica de las unidades pulmonares (atelectrauma). Menos atención se le ha prestado a la FR y al flujo, aunque, como se verá más adelante, tanto las consideraciones teóricas como la evidencia experimental les atribuyen un papel significativo en la generación de VILI (36).

En la figura 2, se encuentra la evolución de VILI desde su primera descripción, como se muestra, la terminología tiende a reflejar la causa de la lesión más que sus efectos. De hecho, los efectos pueden variar desde microfracturas hasta rupturas manifiestas; desde la producción de citoquinas hasta conglomerados de glóbulos blancos o desde permeabilidad alterada hasta hemorragia intraalveolar. Por lo tanto, bajo el término VILI, es posible englobar diferentes mecanismos fisiopatológicos, cada

uno de ellos con sus propias vías diferentes, que finalmente conducen a manifestaciones posiblemente distintas (37).

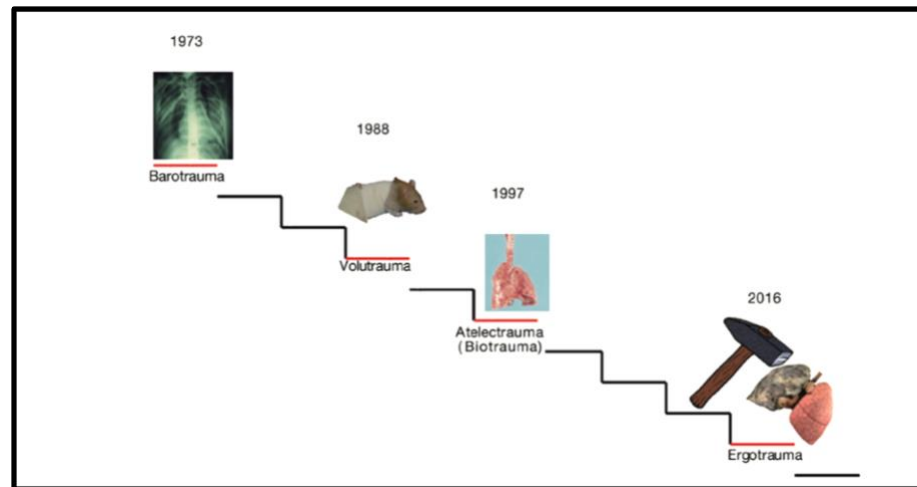


Figura 2. Evolución del concepto de VILI. Tomado de Ann Transl Med, Tonetti et al. (2017) (37).

La lesión inicial del parénquima pulmonar es necesariamente mecánica y podría manifestarse como una distorsión no fisiológica de la matriz extracelular o como microfracturas en el hialuronano; probablemente el polímero más frágil incrustado en la matriz. El orden de magnitud de la energía necesaria para romper un enlace molecular entre el hialuronano y la proteína asociada es de $1,12 \times 10^{-16}$ julios (J), entre un 70 y un 90 % más que la energía media suministrada por una sola respiración de un litro suponiendo una elastancia pulmonar de 10 cmH₂O/L. Con una distribución estadística normal de la fuerza de unión, algunos polímeros estarán expuestos en cada ciclo a una energía lo suficientemente grande como para romperse. Tanto la distorsión de la matriz extracelular como las fracturas del polímero conducen a un aumento inflamatorio de la permeabilidad capilar con edema, si el flujo sanguíneo pulmonar es suficiente (37).

Por lo tanto, VILI representa el resultado no deseado de una interacción compleja entre varias fuerzas mecánicas, que actúan sobre las estructuras pulmonares, como las células epiteliales tipo I y II, las células endoteliales, los macrófagos, las vías respiratorias periféricas y la matriz extracelular durante la VMI. Por su parte, los

principales mecanismos que pueden conducir a VILI son el daño directo a la membrana alveolocapilar y a la matriz extracelular, así como la mecanotransducción, que es la conversión de un estímulo mecánico en señales bioquímicas y moleculares intracelulares. El grado de daño directo y mecanotransducción puede depender de la cantidad de energía transferida desde el ventilador mecánico a los pulmones del paciente. A su vez, el grado de transferencia de energía depende de los parámetros ventilatorios ajustados por el operador al lado de la cama (37).

3. Stress / Strain

Con el advenimiento de nueva tecnología, se ha podido ampliar el conocimiento de los factores que determinan el desarrollo de VILI, dentro de los conceptos que sobresalen se encuentra el *stress* y *strain* pulmonar. Se describe como “*stress* o estrés” a la fuerza o presión aplicada a las estructuras del fibroesqueleto pulmonar (en el pulmón, el parámetro que se aproxima al *stress* es la Ptp) y “*strain* o tensión” al cambio en longitud o volumen asociado a la deformación generada por el *stress* desde su estado basal o de reposo (relación entre el volumen inspiratorio final/volumen espiratorio final). Estos nuevos conceptos han permitido redefinir los conocimientos clásicos de VILI, por lo que se llega a la conclusión de que el volutrauma está dado por una lesión por excesivo *strain* y al barotrauma como una lesión por excesivo *stress* (39).

Por lo que, actualmente, se cree que la exposición repetitiva de un VT causa tensión excesiva que lesiona a los microelementos estructurales; es el principal estímulo mecánico para la lesión tisular causada por la ventilación. Eventualmente, la VILI manifiesta se produce cuando la tasa de dichas alteraciones excede la capacidad endógena del pulmón para prevenirlas o repararlas (40).

El efecto adverso de la ventilación mecánica se deriva globalmente de dos causas: incremento no fisiológico de la Ptp (*stress*) y el incremento o disminución de la presión pleural (41). Los cambios en la Ptp están directamente relacionados con VILI, lo cual es el resultado de la disrupción mecánica de la unidad alveolo-vascular, con la

consecuente hemorragia, inflamación local, aumento de la permeabilidad, disfunción del surfactante, formación de edema y colapso alveolar (42).

Por su parte, el sistema alveolar está compuesto por fuerzas gravitacionales; el peso del parénquima determina un aumento en la presión pleural en las regiones dependientes y una reducción de esta en las zonas no dependientes, con lo que se logra obtener un gradiente de Ptp y de los volúmenes alveolares. La magnitud de este fenómeno es proporcional a la densidad pulmonar, por lo tanto, en los casos de aumento de densidad puede darse el colapso de las regiones dependientes y a la sobredistensión de las regiones no dependientes (42).

Finalmente, otros factores no menos importantes que influyen en la presentación de VILI que se han descrito son el tamaño del BL, el potencial de reclutamiento y la heterogeneidad del parénquima. La heterogeneidad del parénquima puede promover VILI al convertir las zonas lesionadas en potenciadoras de stress global. Por otro lado, la heterogeneidad mecánica, la cual aumenta con la extensión del daño y la severidad, concentra el estrés en las interfases de unión y acentúa la tensión efectiva (39).

La distensibilidad limitada del BL que se encuentra en enfermedades graves predispone a acelerar la lesión por fuerzas mecánicas, especialmente cuando las tensiones de las insuflaciones por encima del umbral de lesión se repiten sin cesar. En otras palabras, suponiendo que cada unidad pulmonar que conforma el BL tiene una elastancia similar, la misma carga de potencia que un pulmón con gran capacidad de expansión soporta sin estrés o tensión dañina, puede lesionar a uno más pequeño, cuya exposición de energía acumulada por unidad pulmonar se eleva en proporción inversa a la reducción de la distensibilidad del BL (18).

4. Barotrauma

La presión excesiva que conduce a la ruptura macroscópica del parénquima pulmonar es la primera causa reconocida de VILI y se denominó barotrauma. Este tipo de lesión incluye neumotórax, neumomediastino, enfisema subcutáneo y embolismo

gaseoso. Fue mencionado por primera vez por Macklin et al. en 1940, quienes estudiaron los mecanismos que llevan a la ruptura alveolar y encontraron que la sobredistensión era una causa determinante para su daño, deformación y ruptura, presentando como requisito básico la existencia de un gradiente de presión entre el alvéolo y la vía aérea. El gradiente de presiones establecido genera una ruptura por *stress* cuando la presión contra el tejido excede las propiedades de deformación máxima de las fibras de colágeno (43).

A principios de la década de 1970, cuando se utilizaba mayoritariamente la ventilación controlada por volumen y el objetivo ventilatorio era mantener la PaCO₂ dentro de un rango normal, los neumotórax eran tan frecuentes que se propuso la inserción profiláctica de drenajes torácicos bilaterales para evitar la muerte por neumotórax súbito a tensión (44).

El nivel de presión considerado nocivo no se había definido hasta que se dispuso de los datos del ensayo ARMA, los cuales sugerían que un valor de 30 cmH₂O de presión en la vía aérea era el máximo tolerable durante la ventilación mecánica (45). Sin embargo, el uso de un único número para definir los posibles peligros es demasiado simplista, ya que puede llevar a administrar una presión insuficiente a algunos pacientes y una presión excesiva a otros, como se verá más adelante.

La incidencia mundial actual de barotrauma en pacientes con SDRA que reciben VMI se encuentra entre el 3 al 13% con una mortalidad menor al 2%, pero, hasta el momento, los estudios no se han realizado formalmente en pacientes con otras patologías (46).

Sin embargo, como lo que causa VILI no es la presión aplicada a las vías respiratorias, sino la aplicada al pulmón (es decir, la Ptp), se deduce que un umbral de presión debe ser un valor de Ptp y no de presión de las vías respiratorias. En realidad, la relación entre la presión de las vías respiratorias y la Ptp en un paciente individual es estrictamente lineal. Sin embargo, lo que importa es la pendiente de dicha relación, que es igual a la relación entre la elastancia pulmonar y la elastancia total del sistema

respiratorio (EL/Etot), que tiene un promedio de 0,7 en la población, pero oscila entre 0,2 y 0,8 (39).

Si se considera como un posible umbral para VILI un valor de Ptp en el que algunas de las unidades pulmonares están completamente insufladas (es decir, en el que las fibras de colágeno de la matriz extracelular están completamente distendidas), experimentalmente se puede establecer un valor de referencia de 21 cmH2O (47). En un paciente promedio (EL/Etot = 0,7), este valor de Ptp equivaldría a 30 cmH2O de presión en las vías respiratorias. Sin embargo, en un paciente con EL/Etot = 0,8, una presión en las vías respiratorias de 30 cmH2O daría como resultado una Ptp al final de la inspiración de 24 cmH2O, que corresponde a un volumen pulmonar cercano a la capacidad pulmonar total. Por el contrario, en un paciente en el que la relación EL/Etot es tan baja como 0,2 (p. ej., obesidad o embarazo), la misma presión meseta en las vías respiratorias de 30 cmH2O corresponderá a una Ptp de solo 6 cmH2O, que puede estar asociada con colapso pulmonar e hipoxemia (48).

5. Volutrauma

El enfoque en la importancia del volumen en la génesis de VILI se debió, principalmente, a Dreyfuss y colegas; quienes, en una serie de experimentos en el año 1988, en los que se envolvió la pared torácica para aumentar su elastancia, demostraron que, para que ocurra VILI, lo que importa es el VT administrado, independientemente de las presiones (es decir, el volumen bajo no causó ningún daño incluso en presencia de presiones altas en ratas con vendaje en el pecho, mientras que el volumen alto sí lo hizo) (49).

La larga discusión entre los partidarios del volutrauma frente a los partidarios del barotrauma pierde sentido, si se refiere a la Ptp (*stress*) como se mencionó previamente, en lugar de la presión de las vías respiratorias, y al *strain* (es decir, volumen corriente normalizado al volumen pulmonar en reposo), en lugar de VT. En efecto, se cumple la siguiente relación: $P_{tp} = K \times VT/FRC$. Donde K es la elastancia pulmonar y FRC es el volumen pulmonar presente al final de la espiración. De lo

anterior, se puede deducir: $Stress = Elastancia \times Strain$. De la relación anterior, es evidente que el volutrauma, causado por *strain* excesivo, está estrictamente relacionado con el barotrauma, causado por un *stress* excesivo, siendo la elastancia específica la constante de proporcionalidad ($\sim 12 \text{ cmH}_2\text{O}$) (37).

Con este razonamiento queda establecido que la lesión pulmonar asociada a volumen o presiones guarda un concepto integral, ya que no puede existir volutrauma sin barotrauma, al considerarse los dos eventos idénticos al ajustarlos a una constante que es la elastancia pulmonar (40).

Sin embargo, como el pulmón es un órgano formado por un material viscoelástico, esta consideración modifica las leyes físicas por los cambios dinámicos del sistema respiratorio durante la asistencia respiratoria mecánica. Es así que el VILI puede estar relacionado con el *strain* ocasionado por su componente estático y dinámico. El *strain estático* hace referencia al cambio del volumen pulmonar asociado al uso de PEEP y el *strain dinámico* al cambio cíclico del parénquima pulmonar en cada ciclo respiratorio; en el *strain* dinámico intervienen, adicionalmente, el flujo inspiratorio y el cambio de volumen en su caracterización; y al considerarse que el cambio se da en relación al tiempo, se incluye la frecuencia respiratoria. Además, en las últimas investigaciones, se ha demostrado mayor asociación lesiva con el *strain* dinámico que con el estático (50).

El *strain* dinámico podría promover VILI, ya que la cantidad de distorsión y expansión de las estructuras pulmonares depende del volumen pulmonar inicial. Por lo tanto, si el pulmón está completamente insuflado, una VT grande podría no ser necesariamente tan dañina como en presencia de un pulmón colapsado. Sin embargo, si el pulmón no está completamente abierto, incluso un VT bajo puede ser peligroso, creando áreas de alta tensión dinámica. Por otro lado, el *strain* estático podría inducir lesiones pulmonares debido a un insuflado excesivo; sin embargo, parece menos dañina que la deformación dinámica (42).

6. Atelectrauma

El concepto de atelectrauma fue introducido por Arthur Slutsky y su grupo, después de observar el fuerte aumento de las citocinas inflamatorias en experimentos *in vivo* en ratas, cuando se permitió que los pulmones colapsaran y se volvieran a insuflar cíclicamente (51).

La base teórica para el daño inducido por la apertura y el cierre entre las insuflaciones puede encontrarse en Mead et al. (52), quienes discutieron la mala distribución del *stress* y el *strain* a lo largo de un parénquima pulmonar no homogéneo. La apertura y el cierre cíclicos representan la asíntota de este fenómeno, que también puede encontrarse en menor medida entre dos estructuras pulmonares contiguas que presentan diferente elasticidad.

Técnicas de biomicroscopia muestran cómo los alvéolos sanos en un ciclo respiratorio típico tienen una deformación mínima y serían los bronquiolos respiratorios los que experimentan mayor cambio físico; sin embargo, en el pulmón de un paciente lesionado, existe tendencia al colapso alveolar, sobre todo, en las regiones inferiores, “zonas dependientes”. Situación que se ve favorecida por diferentes factores, tales como la pérdida y desnaturalización de surfactante, el efecto del peso del tejido adyacente, el peso del corazón y el edema inflamatorio intraalveolar. De esta manera, se han discriminado dos zonas en un pulmón lesionado: las zonas de colapso pasivo por compresión y las zonas de consolidación inflamatoria. Las primeras serían por definición “reclutables” y las consolidadas lo son parcialmente o presentan un potencial de reclutamiento nulo (53).

La lesión asociada a reclutamiento y desreclutamiento cíclico o atelectrauma es la forma de VILI que resulta del daño causado por las fuerzas de deformación o de cizallamiento que experimentan las unidades alveolares sometidas a un fenómeno de expansión alveolar durante la inspiración y colapso alveolar durante la espiración (54).

En 1974, Webb y Tierney demostraron el efecto protector del uso PEEP en modelos experimentales, al disminuir el desarrollo de edema pulmonar cuando se aplicaba PEEP extrínseca en sujetos con altas presiones pico. Sin embargo, su uso no fue considerado hasta años posteriores, cuando se demostró que la titulación adecuada de la PEEP era un factor para evitar VILI previniendo la lesión por atelectrauma (55).

7. Biotrauma

Si el *stress* y el *strain* son tan elevados que inducen una ruptura, la fuga de aire se producirá inmediatamente sin ninguna otra característica microscópica. Sin embargo, si el *stress* y el *strain* son patológicamente elevados, pero insuficientes para causar la ruptura alveolar, las manifestaciones observadas se relacionan principalmente con la cascada inflamatoria. El término biotrauma describe un proceso en el cual fuerzas biofísicas pueden alterar la fisiología normal de las células pulmonares, incrementando los niveles de mediadores inflamatorios y, con esto, promoviendo cambios en los procesos de reparación/remodelamiento del tejido pulmonar (56).

Así, el biotrauma describe a los mecanismos biológicos que gatillan una lesión asociada a la VMI. El principal y más evidente mecanismo es la amplificación de la respuesta inflamatoria pulmonar previa, que aparece por un aumento en la producción de mediadores inflamatorios en el tejido pulmonar, el cual conduce a un incremento de las citoquinas a nivel sistémico y que, a su vez, incrementa la disfunción orgánica. Al respecto, Varios estudios han demostrado que el biotrauma no se limita de forma única al pulmón, sino que compromete a todo el organismo, ya que intensifica la respuesta inflamatoria sistémica (37).

En consecuencia, aunque el desencadenante de VILI debe ser necesariamente de naturaleza mecánica, la reacción inflamatoria que sigue a una deformación excesiva o microfracturas juega un papel importante. La primera reacción es la producción de citocinas, que se originan a partir de células epiteliales anormalmente distorsionadas o

de fragmentos de hialuronano que desencadenarán una reacción inflamatoria mediada por receptores tipo toll (TLR) (57).

Una vez que la reacción inflamatoria se activa por completo, las consecuencias son las típicas: aumento de la permeabilidad vascular, migración de células inflamatorias, aumento de la adhesión plaquetaria, activación de la vía del factor tisular, etc. Todos estos procesos conducen a una profunda remodelación de la matriz extracelular, aumentando su degradación y manteniendo el estímulo inflamatorio. Por otro lado, hay que recordar que la reacción inflamatoria también es necesaria para impulsar la reparación pulmonar, cuyos mecanismos y posibles interacciones con la ventilación mecánica se desconocen hasta la fecha en gran medida (37).

8. Miotrauma

Actualmente, el uso del soporte ventilatorio mecánico invasivo ha despertado preocupación; no solo por el desarrollo o aumento de la lesión pulmonar, sino también por el daño y atrofia en las fibras de los músculos respiratorios, principalmente del diafragma, ocasionando la llamada disfunción diafragmática inducida por el ventilador. La atrofia muscular asociada a la VMI es una patología frecuente en la UCI, que se presenta hasta en el 55% de los pacientes después de una semana de ventilación mecánica (58).

El diafragma tiene una regulación entre la proteólisis y la síntesis de proteínas, que se ve rápidamente modificada por la VMI, en especial en modos ventilatorios de soporte total. Inicialmente, hay aumento de la proteólisis y, después, se asocia a disminución de la síntesis proteica por las fibras musculares (60).

9. Ergotrauma

Inicialmente, se creía que la lesión pulmonar estaba establecida por dos mecanismos: el volutrauma y atelectrauma; ambos como consecuencia del *stress* mecánico con afectación focal y global del parénquima pulmonar respectivamente. No obstante, este enfoque quedó sin sustento al considerarse una definición que integra

todos los mecanismos de lesión cuantificados y que pueden expresar la energía y trabajo aplicado al pulmón, a lo que se define como “ergotrauma” (61).

Actualmente, se le ha prestado importancia a la cantidad de energía que entrega el ventilador al sistema respiratorio y se ha conceptualizado en términos de PM conjuntando el estrés, la tensión, el flujo inspiratorio y la FR. Además, se ha definido el PM como “la energía entregada por unidad de tiempo al sistema respiratorio por parte del ventilador mecánico y se mide en Joules/minuto” (38).

El PM nace bajo la percepción de que cada uno de los parámetros que se configura en el ventilador tienen el riesgo de inducir VILI y que este efecto es sumativo, es decir, al aumentar la intensidad de tal o cual parámetro que lo conforma, va a subir también la energía que el ventilador transmite al sistema respiratorio de forma global. Este nuevo parámetro integra la mayoría de las variables que se configuran en el ventilador en el momento del manejo del paciente crítico. Se basa en el hecho de que cada parámetro del ventilador (VT, flujo, PEEP, Pplat, FR, etc.) tiene la potencial capacidad de causar VILI (61).

De modo que, en los últimos años, la mejor comprensión de las causas biofísicas de VILI ha cambiado el enfoque tradicional de optimizar el patrón de insuflación de un ciclo tidal único (por ejemplo, VT y presiones en las vías respiratorias) hacia evitar la exposición de la barrera alveolo-capilar a niveles dañinos de energía y PM. Estas variables “ergocéntricas” más nuevas no solo explican las características estáticas, como la Pplat, la PEEP y el DP, sino también las dinámicas como el flujo y la frecuencia (40).

Así, el concepto de energía mecánica ha ganado nueva atención por parte de la comunidad de cuidados intensivos cuando se reconoció que los parámetros del ventilador pueden interactuar con las fuerzas que actúan sobre la superficie pulmonar y contribuir al VILI. De hecho, si se considera la ecuación clásica de movimiento ($P = E_{rs} \times VT + R_{aw} \times \text{Flujo} + PEEP$), que cuantifica todas las presiones presentes en el sistema

respiratorio en un momento dado, y se multiplica esa presión total por los cambios de volumen y la frecuencia, se obtiene la fórmula del PM (37).

Para comprender completamente esta ecuación, es útil considerar cada componente por separado, a partir de la ecuación de movimiento: donde P es la presión en el sistema respiratorio en un momento dado; E_{rs} es la elastancia total del sistema respiratorio; V_T es el volumen tidal; R_{aw} son las resistencias de las vías respiratorias; F es el flujo y PEEP es la presión positiva al final de la espiración. Como se muestra, todos los componentes de VILI están representados: el producto $E_{rs} \times \Delta V$, que es la presión necesaria para vencer las fuerzas elásticas de todo el sistema respiratorio, no es más que el DP; el producto $R_{aw} \times F$ es la presión necesaria para mover el gas dentro del sistema respiratorio y PEEP es la presión generada por el estiramiento basal de las fibras pulmonares (37).

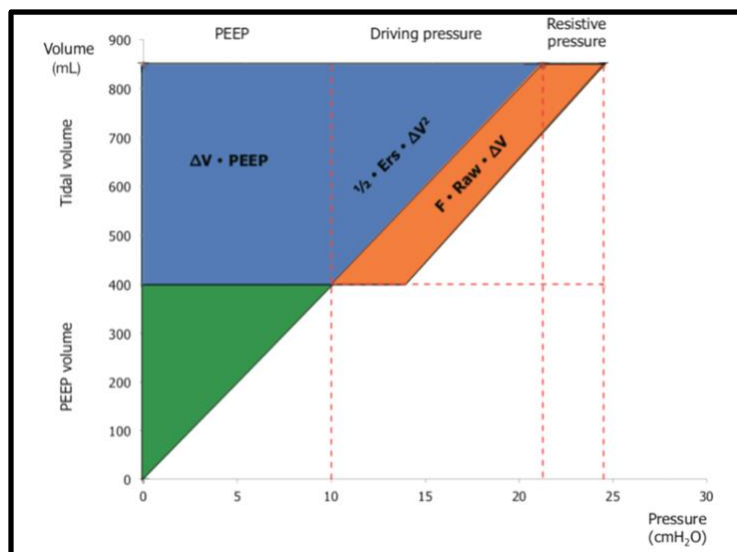


Figura 3. Representación gráfica de la ecuación del PM. Tomado de Ann Transl Med, Tonetti et al. (2017) (37).

Sobre la base de los principios termodinámicos básicos, esta hipótesis atribuye la lesión pulmonar a la tasa de transferencia de energía (PM) del ventilador al paciente. Esta disipación de energía dentro de los pulmones puede conducir a la producción de calor, inflamación y deformación disruptiva de las células y la matriz extracelular. Si la

energía/molécula aumenta, ya sea por la mayor cantidad de energía entregada o por la mala distribución de fuerzas debido a una mayor falta de homogeneidad, la tasa de lesión aumentará. Si la tasa de lesión excede la capacidad de reparación fisiológica, con el tiempo se manifestaría VILI (38).

Los efectos de la FR en VILI son tan intuitivamente obvios que sorprende darse cuenta de la poca atención que se le ha prestado. Incuestionablemente, si un VT dado es peligroso a una FR de 15 lpm, se podría esperar que sea más peligroso a 30 lpm. La relevancia de la FR subraya otro escenario posible: de hecho, en analogía con la fatiga de los materiales, es posible que el daño ocurra solo después de que se haya administrado y generado un número determinado de ciclos de estrés y tensión en el pulmón (37).

Con este sustento se cree ahora que la atención debe orientarse a controlar la carga energética entregada al sistema respiratorio manteniendo un equilibrio de los valores de *stress* y *strain* en una zona segura y evitando la heterogeneidad mecánica a través de una adecuada programación de los parámetros ventilatorios; situaciones que pueden contribuir para brindar un soporte ventilatorio seguro (62).

Capítulo VI. Ventilación mecánica de protección pulmonar en pacientes SDRA

1. Origen de la ventilación mecánica de protección pulmonar

A principios de la década de 1960, investigadores y médicos demostraron que la ventilación mecánica con un VT pequeño provocaba una pérdida gradual del volumen pulmonar con hipoxemia, debido al cortocircuito de derecha a izquierda a través de regiones con ventilación deficiente. En consecuencia, se recomendó el uso de grandes VT de 12 a 15 ml/kg (63).

El reconocimiento de una serie de conceptos fisiológicos cambió este enfoque y condujo a la era actual de ventilación con protección pulmonar utilizando un VT pequeño, debido a que se demostró que: (i) la hipercapnia y la acidosis respiratoria se toleran bien, si el paciente está bien oxigenado; (ii) la VMI que permite el desreclutamiento y el reclutamiento de unidades pulmonares o la sobredistensión de las unidades pulmonares asociado a Ptp elevadas pueden empeorar la lesión pulmonar existente o conducir a una lesión pulmonar de novo, y (iii) el volumen de gas pulmonar efectivo en pacientes con SDRA está disminuido (BL); por lo tanto, la ventilación incluso con un 'VT normal' puede provocar una distensión excesiva y VILI (36).

Así, el término ventilación mecánica de protección pulmonar se acuñó en la década de los noventa, para hacer referencia a una estrategia ventilatoria en la que se priorizaba mantener VT bajo (cerca de 6 ml/kg de peso) y Pplat baja (por debajo de 32 cmH₂O), alcanzando niveles de CO₂ moderadamente altos (mayores a 50 mmHg) con objetivo de prevenir VILI, comparándose en aquella época con la denominada “ventilación mecánica convencional”, en la que se manejaba un VT por encima de 12 ml/kg, y una Pplat entre 30 y 50 cmH₂O, con el objetivo de mantener niveles de CO₂ cercanos a la “normalidad” y sin considerar el impacto que causaban dichas presiones elevadas sobre el parénquima pulmonar en estos pacientes (64).

Otro factor importante para el nacimiento de la ventilación de protección pulmonar fue el reconocimiento del VILI, ya que muchas de las consecuencias

fisiopatológicas de VILI imitan las del SDRA. El aumento del conocimiento sobre VILI potenció el uso actual de estrategias de ventilación de bajo VT con niveles apropiados de PEEP para limitar la distensión pulmonar y el atelectrauma.

Si bien los determinantes biofísicos del VILI se comprenden mucho más, traducir este conocimiento en configuraciones en el ventilador seguras sigue siendo controvertido. Aunque se ha demostrado inequívocamente el daño causado por la ventilación mecánica con grandes VT, no hay consenso sobre cómo personalizar mejor el modo y la configuración del ventilador a la información específica del paciente sobre la mecánica respiratoria, el intercambio de gases y la función cardiovascular (64).

Esta incertidumbre se manifiesta en opiniones divergentes sobre las estrategias óptimas de reclutamiento y manejo de la PEEP; sobre estrategias para ajustar la configuración del ventilador al DP en oposición al VT y la Pplat; en controversias sobre el riesgo de VILI en pacientes con respiración espontánea o parcialmente asistidos; y en una búsqueda de modos de soporte ventilatorio más eficaces en protección pulmonar (64).

2. Objetivos de la ventilación de protección pulmonar en SDRA

La ventilación mecánica de protección pulmonar es aquella que tiene como objetivo evitar el VILI, al brindar un medio de soporte ventilatorio adecuado, seguro y eficaz que logre mejorar la supervivencia de los pacientes.

Con el desarrollo de nueva tecnología y el conocimiento actual, se sabe que mantener una ventilación lo más homogénea posible, con el manejo de volúmenes y presiones individualizadas, entregando la menor carga de energía, con la preservación de los músculos respiratorios (promoviendo la respiración espontánea siempre que sea posible), una adecuada interacción paciente ventilador para evitar asincronías y evitando el impacto hemodinámico, serían las mejores directrices de una ventilación mecánica segura (65).

Por ende, el objetivo principal de la ventilación de protección pulmonar en pacientes con SDRA es reducir las lesiones pulmonares inducidas por el ventilador/ventilación (VILI) al minimizar la tensión (*strain*) y el estrés (*stress*) aplicados al pulmón por la ventilación mecánica (42).

3. Estrategias ventilatorias actuales y en evolución

Current standards	Evolving standards
Ventilatory support	Ventilatory support
Tidal volume limitation–target 6 ml/kg PBW	Driving pressure limitation < 15 cmH ₂ O
Plateau pressure limitation < 30 cmH ₂ O	Minimize delivered mechanical power
PEEP titrated to oxygenation using a PEEP/FIO ₂ table or set to keep Pplat < 30	Individual titration of PEEP using one of several methods <ul style="list-style-type: none"> • Best compliance • Measured recruitability (Ri) • Transpulmonary pressure • EIT
	Spontaneous breathing when appropriate–monitored to avoid dyssynchrony or large efforts
	Use of Helmet NIV or HFNO in mild-moderate ARDS to avoid intubation
Ventilation adjuncts	Ventilation adjuncts
Prone positioning (16 h/day) in early moderate to severe ARDS (P/F < 150)	Neuromuscular blockade when indicated <ul style="list-style-type: none"> • Severe hypoxemia • Severe dyssynchrony • Markedly increased respiratory drive • Difficult to safely ventilate
vvECMO after prone positioning if: <ul style="list-style-type: none"> • P/F < 80 • Difficult to safely ventilate 	
Pharmacotherapy	Pharmacotherapy
Early steroids for ARDS with COVID-19	Early steroids for other causes
Conservative fluid strategy for patients not in shock	Conservative fluid strategy for patients in septic shock
	Testing specific biological agents in sub-phenotypes of ARDS more likely to respond to specific Rx

Tabla 2. Estándares de atención actuales y en evolución en SDRA. Tomado de Intensive Care Med, Menk et al. (2020) (15)

4. VT

Después de la descripción del concepto de “pulmón de bebé” (66), que reveló pulmones fisiológicamente pequeños en pacientes con SDRA, varios estudios en la década de 1990 probaron la hipótesis de que limitar el VT o las presiones en las vías respiratorias durante la VMI podría mejorar el resultado de estos pacientes.

En un estudio pionero en un solo centro, Amato et al. fueron los primeros en demostrar, en un grupo de 120 pacientes, una reducción de la mortalidad desde 71% hasta 28% en este contexto, utilizando una estrategia basada en el mantenimiento de presiones de conducción inspiratorias bajas (inferiores a 20 cmH₂O) junto con niveles bajos de VT y altos de PEEP (67).

No es hasta el 2000 cuando el ARDS Network, en su emblemático estudio, comparó valores de VT de 6 ml/kg y Pplat menores de 30 cmH₂O con valores de VT más alto 12 ml/kg y Pplat menor de 40 cmH₂O en pacientes con SDRA, demostrando de esta manera una reducción absoluta en la mortalidad del 9%, asociado a una reducción de la duración de la VMI, atenuación de la inflamación sistémica y reducción de la incidencia y cantidad de insuficiencia de órganos extrapulmonares, cambiando así desde entonces la práctica clínica de manejo ventilatorio para pacientes con SDRA (45).

Después del innovador estudio de ARDS Network, la ventilación de protección pulmonar se convirtió en sinónimo de ventilación de VT bajo y ha estado en práctica durante las últimas dos décadas. Más de 20 años después, las estrategias de limitación de volumen y presión probadas en el primer ensayo de ARDS Network siguen siendo fundamentales para el estándar de atención en ventilación de protección pulmonar, con un VT de 6 ml/kg de PCI (ajustes entre 4 y 8 ml/kg de PCI) para mantener la Pplat por debajo de 30 cmH₂O, lo que permite una hipercapnia permisiva.

En el 2015, un estudio de 482 pacientes con SDRA documentó que, por cada 1 ml/kg de aumento del VT sobre 6.5 ml/kg, la mortalidad aumentaba en un 23% en la UCI (68). Sin embargo, un estudio observacional prospectivo internacional

multicéntrico en 50 países que incluyó 3022 pacientes (ensayo LUNG SAFE) informó que solo dos terceras partes de los pacientes con SDRA recibían $VT \leq 8$ ml/kg PCI (69).

Controversias sobre la forma de titular el VT

Existe controversia sobre la mejor forma de titular el VT; se debe ajustar el VT al peso corporal ideal, al peso corporal ajustado, al área de superficie corporal, al tamaño pulmonar funcional o a las presiones en las vías respiratorias (DP).

La lógica de limitar el VT surgió de la descripción del concepto del BL; el cual, básicamente, indica que en el SDRA se enfrenta a pulmones fisiológicamente pequeños y no a pulmones rígidos como se pensaba antes. En el estudio original de Gattinoni et al., mientras que la oxigenación y el cortocircuito se correlacionaron con el tejido no aireado, la distensibilidad pulmonar estática se correlacionó fuertemente con el volumen pulmonar aireado residual (el volumen del pulmón del bebé) (70). En tales pacientes, la disminución de la CRS se correlaciona con la disminución del volumen pulmonar disponible para la ventilación.

Un VT basado en el PCI puede ser demasiado simplista en el cuidado de algunos pacientes. Para la atención individualizada, incluso con este enfoque de protección pulmonar, puede ocurrir una selección de VT insuficiente o excesivo dependiendo de la proporción de pulmón del paciente que todavía está disponible para la ventilación, y dado que en pacientes con SDRA la lesión pulmonar es heterogénea, diferentes regiones del pulmón pueden estar hiperinsuflados o subinsufladas dependiendo del efecto de la injuria (71).

Por ende, un VT basado en el PCI ignora el volumen pulmonar realmente disponible para la ventilación. El volumen aplicado solo se distribuye a las regiones aireadas y, cuanto más grandes son las regiones no aireadas, mayor es la hiperinsuflación asociada y, por lo tanto, el VILI.

Otro aspecto que se debe tomar en cuenta es que, en pulmones sanos, el VT se puede titular con el PCI, ya que los volúmenes pulmonares se correlacionan con el PCI.

Por el contrario, en los pacientes con SDRA, los volúmenes pulmonares no se correlacionan estrechamente con el PCI, debido a la distribución heterogénea de la enfermedad pulmonar (72). La relación entre la VT y la mortalidad es más fuerte en pacientes con CRS más bajo, lo que sugiere la importancia de apuntar a un VT en cada paciente de acuerdo con la cantidad de tejido aireado.

Un aspecto importante de mencionar es la relación en forma de U entre VT ajustado con PCI y mortalidad, como se documenta en el estudio de Raschke et al. (73), donde los pacientes bajo VMI con insuficiencia respiratoria hipóxica que recibieron un VT de 4 a 6 ml/kg PCI tuvieron una mortalidad similar al grupo de pacientes que recibieron un VT > 10 ml/kg PCI. Esto debido a que los volúmenes corrientes que son demasiado bajos pueden causar acidosis respiratoria, aumento del trabajo respiratorio y asincronía paciente-ventilador. Lo último puede manifestarse como esfuerzos inspiratorios extenuantes y doble *trigger*, cualquiera de los cuales puede llevar, paradójicamente, a una sobredistensión alveolar.

El VT insuficiente también puede causar atelectrauma, aumento de la FR (mayor PM) y aumento de los requisitos de sedación. Ya anteriormente se había demostrado que el uso de VT de 6 cc/kg PCI, en el subgrupo de pacientes con SDRA con CRS relativamente preservada, se asocia con una mayor mortalidad (74).

Las pautas actuales para la ventilación de protección pulmonar en pacientes con SDRA sugieren el uso de VT bajos y niveles más altos de PEEP para limitar el VILI. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que los pacientes con SDRA que son ventilados de acuerdo con estas pautas, aún pueden estar expuestos a fuerzas que pueden inducir o agravar una lesión pulmonar, por lo que muchos autores proponen que existe la necesidad de incorporar parámetros adicionales más allá de los parámetros estáticos (VT, P_{plat}), en estrategias para mejorar la ventilación de protección pulmonar.

Incluso cuando el VT se normaliza al PCI de un paciente con SDRA severo y escasa cantidad de tejido pulmonar disponible para el intercambio gaseoso (CRS

severamente reducido), existe evidencia experimental que sugiere que esto tampoco garantiza la protección pulmonar. Posiblemente, por lo tanto, ventilar a los pacientes por debajo de 6 ml/kg puede conferir una protección pulmonar aún mayor en este grupo de pacientes.

Dos estudios en pacientes con soporte vital extracorpóreo para SDRA grave, en los que la VT estaba por debajo de 6 ml/kg, demostraron una reducción de los mediadores inflamatorios sistémicos (75,76). Sin embargo, aún no está claro si esto se traduce en un beneficio clínico. Un ensayo reciente que empleó el uso de extracción extracorpórea de CO₂ para facilitar la ventilación con un volumen tidal más bajo (3 ml/kg) no otorgó una ventaja de supervivencia en comparación con la ventilación convencional y hubo un aumento de los eventos adversos asociados con el dispositivo (77).

5. PEEP

En pacientes con SDRA, la disfunción del surfactante, los efectos de la gravedad en el pulmón edematoso y la lesión heterogénea predisponen al desreclutamiento pulmonar regional con colapso alveolar y cierre de las vías respiratorias pequeñas (78).

Se cree que la heterogeneidad mecánica resultante del pulmón, con diferencias regionales en la distensibilidad alveolar, es un factor importante de VILI en el SDRA (17). El colapso o la ocupación de una unidad alveolar necesariamente induce deformación de las unidades alveolares adyacentes a través del septum interalveolar. Como resultado, los alveolos adyacentes llenos de aire experimentan un insuflado no uniforme adicional; esta descripción es la que se atribuye a la inhomogeneidad pulmonar (39).

La PEEP puede compensar estas fuerzas, promoviendo el reclutamiento pulmonar y atenuando la heterogeneidad mecánica. La PEEP también se aplica de forma rutinaria para facilitar una oxigenación adecuada. Sin embargo, una PEEP

excesiva puede exacerbar la sobredistensión, predisponiendo potencialmente a lesión pulmonar por hiperinsuflación y compromiso hemodinámico.

El reclutamiento alveolar, obtenido mediante la PEEP o MR, se ha utilizado para mejorar la hipoxemia en pacientes con SDRA desde principios de la década de 1970, justo después de la primera descripción del síndrome. En la actualidad, el objetivo del reclutamiento alveolar no es solo mejorar la oxigenación, sino también prevenir el VILI al minimizar la apertura y el colapso alveolar tidal (atelectrauma) y reducir la heterogeneidad pulmonar (79).

Aparte del reclutamiento de unidades pulmonares que, hablando metafóricamente, "hacen crecer" el BL y ayudan a difundir el estrés y la tensión a través de la red aireada, uno de los principales beneficios de la PEEP baja a moderada aplicada en la fase temprana del manejo del SDRA es que puede proporcionar una contrapresión que redistribuya y traslade el edema alveolar desde el alvéolo a la matriz intersticial (79).

Evidencia y controversias

Cuatro grandes ECA (ensayos ART (80), ALVEOLI (81), ExPress (82) y LOV (83)) que reclutaron a 3264 pacientes compararon una PEEP más alta (aproximadamente 15 cmH₂O) con una PEEP más baja (aproximadamente 8 cmH₂O o 13 cmH₂O en el ensayo ART), y todos fallaron en mejorar la supervivencia con una PEEP más alta. Curiosamente, el ensayo ART informó una mayor mortalidad en presencia de niveles altos de PEEP. Además, un metaanálisis de 18 ECA utilizó una PEEP más alta, pero en una población seleccionada (n=4646 con SDRA moderado a severo) y mostró que la PEEP alta con MR puede aumentar la mortalidad (84).

La explicación de estas controversias puede estar asociada con dos factores importantes: carecer de métodos de cabecera para cuantificar el reclutamiento alveolar y, por lo tanto, aplicar la PEEP a una población no seleccionada, donde probablemente un grupo de pacientes presentará sobredistensión y daño pulmonar. Ya varios estudios

han descrito que las áreas de parénquima pulmonar normal sometidas a hiperinsuflación son las más lesionadas (85).

En consecuencia, las decisiones sobre el nivel de la PEEP se han basado en sustitutos, como la oxigenación arterial, la Pplat o el DP, pero ninguna estrategia de PEEP es generalizable a todos los pacientes con SDRA. Asimismo, los niveles elevados de la PEEP pueden provocar efectos hemodinámicos perjudiciales, lo que aumenta el cortocircuito, el espacio muerto y la poscarga del ventrículo derecho, además de reducir el gasto cardíaco. La suposición de que una PEEP más alta puede conducir a unidades pulmonares reclutadas no se observa a menudo, y puede dar como resultado una sobredistensión y una reducción de la distensibilidad pulmonar (85).

Esto destaca la heterogeneidad de la respuesta individual de los pacientes a las estrategias de PEEP y el creciente interés en los métodos para personalizarla. Esta heterogeneidad puede deberse a que el proceso de la enfermedad de cada paciente es diferente y si no se evalúa adecuadamente la respuesta ni se conoce el nivel de PEEP que se necesitaba para mantener los alvéolos abiertos, es posible presentar mayor lesión pulmonar en lugar de beneficios con la aplicación de estrategias de PEEP elevadas.

El debate acerca de qué nivel exactamente de PEEP usar ha estado presente desde la primera descripción de PEEP. Se tiene claro que es imprescindible monitorear la fisiopatología subyacente, la mecánica pulmonar y el grado de capacidad de reclutamiento para evaluar los efectos de la PEEP. Debido a que muchos de estos factores no se han tomado en cuenta, hay una gran cantidad de ensayos clínicos, donde la efectividad del reclutamiento sigue siendo controvertida (86).

En el escenario mecánico, la respuesta clínica adecuada sería mantener el mayor grado de reclutamiento con una cuidadosa selección de la PEEP, ya que áreas de sobredistensión pueden coexistir y mostrar un comportamiento de zonas potenciadoras de *stress* y lesión concomitante (87). El "PEEP ideal", por lo tanto, sería

el que maximiza el suministro de oxígeno, maximiza la CRS, minimiza el estrés inducido por la VMI y minimiza tanto la sobredistensión como el colapso.

A pesar del debate en curso sobre una PEEP más alta o baja, en la práctica clínica, los niveles de PEEP suelen ser moderados, alrededor de 8 a 10 cmH₂O, incluso en pacientes con SDRA grave (9). Desde un punto de vista fisiológico y clínico, en SDRA severo, donde la distensibilidad pulmonar es baja, tiene sentido intuitivo mantener el VT desde una presión de apertura más alta o una PEEP más alta. Sin embargo, la medida en que se tolerará una PEEP más alta depende en gran medida de la gravedad de la lesión pulmonar, su impacto en la circulación pulmonar y la reserva cardiovascular del paciente. Estos deben evaluarse con frecuencia al lado de la cama cuando se ajusta la PEEP. En parte, estos factores de influencia complejos y dinámicos han hecho que las estrategias de PEEP protocolizadas sean difíciles de estudiar (15).

Métodos para titular la PEEP

Las diferencias entre pacientes en cuanto a la gravedad y el patrón de la lesión pulmonar, la mecánica de los pulmones y la pared torácica, el VT, la posición, el esfuerzo respiratorio espontáneo, la función cardíaca, el volumen intravascular y el tono vascular pueden contribuir a los efectos variables de la PEEP.

Numerosos métodos emergentes están disponibles para ayudar a guiar la titulación de PEEP por parte de los médicos de cabecera. Sin embargo, en la actualidad, el único protocolo basado en la evidencia para establecer la PEEP es el propuesto por ARDS Network. No obstante, en este estudio, la combinación de PEEP y FiO₂ fue la misma para el brazo control y para el de estudio, además, no se permitieron las maniobras de reclutamiento (45).

En el paciente con SDRA, se han planteado múltiples estrategias para la titulación de PEEP sin llegar a determinar cuál es la mejor con un nivel de evidencia fuerte que la respalde. De nuevo, el uso de niveles de PEEP uniformemente bajos o altos

en todos los pacientes podría no estabilizar las unidades alveolares y no representa un enfoque personalizado para ventilar diferentes subtipos de SDRA (64).

La titulación individual de la PEEP, con el objetivo de utilizar niveles más altos de PEEP en pacientes más reclutables, ha sido una meta muy buscada. De hecho, los análisis de un ensayo reciente sugieren que los resultados pueden ser peores cuando la estrategia ventilatoria no está alineada con la morfología pulmonar (88).

En el pasado, se sugirió que establecer la PEEP 2 cmH₂O por encima del punto de inflexión inferior de la curva de volumen-presión mantendría el pulmón abierto; sin embargo, ahora se reconoce que, con esa técnica, el reclutamiento a menudo ocurre durante la inspiración (89).

Un enfoque simple es comenzar con la PEEP prescrita por una tabla de PEEP/FiO₂ y luego aumentar o disminuir la PEEP para lograr el DP más bajo posible (90). Una disminución del DP después de aumentar la PEEP necesariamente reflejará el reclutamiento y una disminución en el *strain* cíclico. Por el contrario, un aumento de la DP sugerirá un pulmón no reclutable, en el que la sobredistensión prevalece sobre el reclutamiento.

No obstante, existen varias inquietudes con respecto a la titulación de PEEP de acuerdo con el DP, que incluyen: (1) dependiendo del VT utilizado, el DP más bajo puede lograrse a diferentes niveles de PEEP; (2) a un CRS más alto, en comparación con un CRS más bajo, los niveles de PEEP más altos pueden lograr un DP más bajo; (3) la disminución del DP con PEEP puede estar asociada con un mayor reclutamiento; (4) los cambios en la distensibilidad de la pared torácica pueden afectar la medición del DP y (5) la presencia de un cierre de las vías respiratorias puede confundir la relación entre DP y PEEP (91).

Otro método de cabecera para evaluar el impacto de la PEEP es la relación reclutamiento:insuflación (R:I), que informa cuántas unidades pulmonares nuevas se reclutan en comparación con las unidades pulmonares existentes que se

sobredistienden para un cambio dado en la PEEP. Esto se puede calcular fácilmente con herramientas en línea (rtmaven.com), con valores > 0.5 que indican cantidades más altas de pulmón reclutado (92).

Matemáticamente, la relación R/I representa la proporción del volumen distribuido del pulmón reclutado en comparación con el volumen distribuido del “pulmón de bebé” con cambios en la PEEP. En otros términos, la relación R/I puede ayudar a los médicos a separar a los pacientes que pueden beneficiarse de una PEEP más alta (reclutamiento de alvéolos colapsados) versus unidades pulmonares con sobredistensión que ya están abiertas (lo que podría dañar el BL) (92).

Otra técnica para establecer la PEEP es medir la presión esofágica (como sustituto de la presión pleural) para estimar la Ptp al final de la espiración (Ptp exp). Luego, la PEEP se puede configurar para mantener la Ptp exp alrededor de 0. Este enfoque se comparó con la tabla original de PEEP-FiO₂ más baja de ARDS Network en un estudio de un solo centro, lo que llevó a grandes aumentos en la PEEP con mejoras concomitantes en la oxigenación e incluso un indicio de un beneficio en la mortalidad (93). Posteriormente, un estudio multicéntrico comparó este enfoque con una tabla de PEEP-FiO₂ más alta; esto condujo a niveles similares de PEEP entre los dos grupos y, tal vez como era de esperar, no se detectaron diferencias en los resultados clínicos (94).

La TC es una forma común de evaluar la idoneidad de la VMI, de hecho, se considera el estándar de oro para evaluar el efecto de una maniobra de reclutamiento y la idoneidad del nivel de PEEP aplicado en la ventilación del pulmón atelectásico. Sin embargo, las desventajas obvias de las TC repetidas, como los riesgos relacionados con el transporte y la exposición excesiva a la radiación, reduce la aplicación de la TC como herramienta para evaluar el reclutamiento (33).

Por otro lado, la EIT es un dispositivo de monitoreo en tiempo real que ha demostrado una buena correlación con la TC para evaluar los cambios en el volumen pulmonar reclutable. Es un método de imagen no invasivo y libre de radiación para evaluar la morfología pulmonar y guiar la estrategia ventilatoria. La EIT se puede

utilizar para valorar la PEEP y equilibrar los intereses contrapuestos de reclutar unidades pulmonares atelectásicas, mientras se limita la sobredistensión en aquellos que ya están aireados, mediante la evaluación de la pérdida de aireación y la sobredistensión (95). Aunque fisiológicamente prometedor, su disponibilidad es actualmente limitada y su uso se limita en gran medida a la investigación. Antes de que se adopte ampliamente para uso clínico, se necesitarían grandes estudios clínicos aleatorizados para demostrar las ventajas clínicas y la generalización.

La titulación de la PEEP es un determinante potencialmente importante de los resultados de los pacientes con SDRA y para el cual queda por definir la estrategia óptima. Los ensayos incluidos en los metaanálisis demuestran tanto el potencial de beneficio como el de daño de los protocolos de titulación de PEEP estudiados. Si bien se cree que es necesario cierto nivel de PEEP para evitar el desreclutamiento progresivo, se desconoce qué constituye la PEEP ideal para atenuar la lesión pulmonar y evitar la hiperinsuflación.

6. Maniobras de reclutamiento

Las MR (inflaciones sostenidas, suspiros intermitentes o aumentos escalonados de la presión de las vías respiratorias a valores más altos), a veces, se recomiendan en combinación con una PEEP más alta, con el objetivo de promover el reclutamiento de regiones previamente sin gas. Debido a que la presión requerida para abrir las unidades pulmonares colapsadas generalmente excede la presión de cierre, el aumento de presión transitorio con una MR teóricamente podría ser suficiente para lograr un aumento duradero en el volumen pulmonar al final de la espiración después de completar la maniobra (84).

El aumento resultante en el volumen pulmonar al final de la espiración con una MR puede mejorar el intercambio de gases, homogeneizar la distensión alveolar y disminuir el estrés y la tensión pulmonar; aunque la aparición y la duración de estos efectos son variables (96). Como maniobra de alta presión, las MR también pueden generar complicaciones relacionadas con la sobredistensión, incluido el barotrauma, el

retorno venoso reducido, el aumento de la resistencia vascular pulmonar y la insuficiencia ventricular derecha, lo que lleva al colapso hemodinámico.

Así mismo, se han descrito varias estrategias potenciales para realizar MR y difieren según la duración, los objetivos de presión, la frecuencia y la maniobra del ventilador. El prerrequisito para que las MR sean efectivas es la prevalencia de unidades pulmonares colapsadas, pero, por lo demás, funcionales; es decir, unidades que están “vacías” y sin gas debido a fuerzas de compresión externas o reabsorción completa de gas (24).

El uso rutinario de MR escalonado de alta presión (hasta $P_{plat} = 50-60$ cmH₂O) en pacientes con SDRA no se recomienda después de que un gran ECA (n=1010) encontró una mayor mortalidad en el grupo tratado con una MR combinada con una titulación decreciente de PEEP basada en la mejor distensibilidad (80). Además, un metaanálisis reciente mostró que con un VT bajo, el uso rutinario de PEEP o MR más elevados no redujo la mortalidad entre los pacientes con SDRA (84).

No obstante, las MR breves pueden tener un papel limitado en el intento de revertir la hipoxemia en situaciones en las que la desaturación probablemente se deba a la falta de reclutamiento; por ejemplo, después de la desconexión del ventilador, la aspiración, la broncoscopia o el cambio de posición del paciente. Si se realizan, las MR breves de alta presión solo deben hacerse con un plan para abortar la maniobra inmediatamente, si se produce inestabilidad cardiovascular.

De manera similar, el reclutamiento con ventilación oscilatoria de alta frecuencia (VAFO) no se recomienda de forma rutinaria para la mayoría de los pacientes con SDRA, ya que dos ensayos no mostraron una ventaja de supervivencia (97,98).

7. P_{plat}

Otra de las variables que se considera actualmente al momento de hablar de la ventilación mecánica protectora es la P_{plat}, la cual es la presión que se obtiene al realizar una pequeña pausa inspiratoria y permitir que las presiones de la vía aérea

terminal se igualen a la presión alveolar, además, representa la presión a nivel del alveolo al final de la inspiración.

Algunos estudios han demostrado que mantener Pplat bajas (por debajo de 30 cmH₂O) tiene relación con el desenlace en pacientes ventilados con SDRA. En un metaanálisis realizado en el 2002 por Eichacker y cols, que incluyó cinco estudios que abordaban el manejo ventilatorio con VT bajos y altos, se demostró que el haber mantenido Pplat elevadas (por encima de 30 cmH₂O) había influido en el aumento de la mortalidad en los grupos control de dos ensayos; por lo que se concluyó en dicho trabajo que mantener Pplat elevadas, independiente del VT que se maneje, podría causar peores desenlaces con VMI con lesión pulmonar aguda (99).

El grupo de trabajo LUNG SAFE que realizó un estudio multicéntrico de tipo cohorte prospectivo incluyendo 50 países reportó en sus resultados que un DP mayor a 13 cmH₂O y una Pplat mayor a 24 cmH₂O se asociaron directamente con una mortalidad mayor en pacientes con SDRA moderado a severo. Reveló, además, una aplicación subóptima de la ventilación de protección pulmonar. En particular, se consideró Pplat en solo el 40 % de los pacientes con SDRA y de estos, solo dos tercios recibieron ventilación en un modo de protección pulmonar con un VT \leq 8 ml/kg PCI y una Pplat \leq 30 cmH₂O (9).

Así el estrés del sistema respiratorio se ha predicho a partir de la Pplat, que se ha asociado con VILI y una mayor mortalidad. Sin embargo, siguen existiendo controversias sobre el nivel óptimo de Pplat para evitar VILI. En un estudio reciente, Villar et al. diseñaron una puntuación de resultado que combina Pplat, edad y PaO₂/FiO₂ (variables que se obtienen fácil y rutinariamente al lado de la cama), 24 horas después del SDRA, y encontró que Pplat < 27 cmH₂O se asoció con un mejor pronóstico (100).

8. Modo ventilatorio

Si la ventilación controlada por presión (PCV) puede reducir el VILI en comparación con la ventilación controlada por volumen (VCV), es un tema de debate.

Un metaanálisis (101) de ECA concluyó que la PCV no era superior a la VCV, con un riesgo relativo de mortalidad hospitalaria y en la UCI para la PCV frente a la VCV de 0,83 (IC del 95 %: 0,67–1,02; $p = 0,08$) y 0,84 (IC 95 % 0,71–0,99; $p = 0,04$), respectivamente.

Otra revisión sistemática que incluyó 34 estudios concluyó que, en el desenlace del paciente, es "poco probable que influya usar un tipo de respiración versus otro tipo para todos los pacientes" (102). Dado que el flujo, el DP y la FR determinan el PM y el factor por el cual la ventilación daña los pulmones, parece poco probable que la forma en que se entrega ese PM (es decir, el patrón de flujo) desempeñe un papel importante.

9. Sedación

En pacientes con SDRA sometidos a VMI, aunque la presión de soporte programada en el ventilador no sea alta, cuando los pacientes realizan fuertes esfuerzos respiratorios espontáneos, la Ptp puede aumentar significativamente, debido a la importante disminución de la presión intratorácica, lo que puede agravar la lesión pulmonar. Por lo tanto, la inhibición de los esfuerzos respiratorios espontáneos en pacientes con SDRA mediante sedación profunda puede reducir significativamente la Ptp inspiratoria (103).

Los estudios clínicos confirmaron que la sedación inhibe el centro respiratorio y reduce la amplitud de la respiración espontánea, especialmente, en el SDRA temprano (moderado a severo); la sedación profunda e incluso la PNM pueden mejorar en gran medida el pronóstico de los pacientes y reducir la incidencia de VILI (104).

En un estudio llevado a cabo en el 2020, Xie et al. concluyeron que la sedación profunda reduce significativamente el PM en pacientes con SDRA de moderado a grave, lo que reduce la aparición de VILI (105).

10. PNM

El beneficio fisiológico y de supervivencia postulado de la administración de PNM se centra en la reducción de la asincronía paciente-ventilador. Se plantea la

hipótesis de que la asincronía paciente-ventilador puede precipitar VILI, debido a la variable volumen tidal y DP que se genera, con un mayor riesgo de doble *trigger*. Esto puede conducir a más barotrauma, atelectrauma y biotrauma, lo que resulta en una liberación de mediadores inflamatorios y disfunción de órganos diana (106).

En 2010, Papazian et al. publicaron un ECA multicéntrico en 340 pacientes, que mostró que 48 horas de infusión de cisatracurio de forma temprana mejoró la supervivencia ajustada a los 90 días y aumentó los DLVMI en comparación con la sedación profunda sin parálisis en pacientes con SDRA moderado-grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg con $\text{PEEP} \geq 5$ cmH₂O) (107). Este ensayo fue el primer ECA importante que demostró un beneficio en la mortalidad con el uso del BNM en el SDRA temprano (106).

En otro estudio llevado a cabo en el 2013, Alhazzani et al. documentaron que, en pacientes con SDRA con relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inferior a 150 mmHg, el tratamiento precoz con infusión continua de cisatracurio durante 48 horas reduce la mortalidad a los 90 días; el barotrauma aumenta los DLVMI y el número de días fuera de la UCI sin aumentar el riesgo de debilidad adquirida en la UCI (108).

El mecanismo preciso que da lugar a mejores resultados no está claro. En cuanto a la mecánica pulmonar, una mejor sincronía puede conducir a un reclutamiento pulmonar más uniforme y una mejor distensibilidad, un mejor intercambio de gases y una mejor oxigenación sistémica. Con respecto a la inflamación pulmonar, es plausible que un mejor control de los volúmenes y presiones inspiratorias reduzca el volutrauma, mientras que un mejor control de los volúmenes y presiones espiratorias reduzca el atelectrauma; el resultado es menos inflamación pulmonar y sistémica (109).

A pesar de esta justificación fisiológica sólida y la evidencia de los ensayos mencionados, el uso clínico del BNM continuo en el SDRA no está muy extendido. El estudio LUNG SAFE demostró que el BNM se utilizó en, aproximadamente, el 7%, 18% y 38% de los pacientes con SDRA leve, moderado y grave, respectivamente (69).

Puede surgir cierta renuencia a utilizar la PNM debido a la preocupación por los efectos a largo plazo sobre la fuerza muscular (110) o por la necesidad de una sedación profunda concomitante. Además, las prácticas en la UCI han evolucionado desde estos ensayos, con énfasis en una sedación más ligera y un retorno más temprano a la respiración espontánea.

Adicionalmente, el reciente ensayo ROSE (n=1006) pone en duda la utilidad del BNM en todos los pacientes con SDRA moderado-grave. En este estudio, los pacientes con SDRA de moderado a grave se asignaron al azar a una infusión de cisatracurio y sedación profunda concomitante por 48 horas o a la atención habitual con objetivos de sedación más ligeros (111). El ensayo se detuvo antes de tiempo por futilidad y no mostró una diferencia en la mortalidad entre los grupos a los 90 días.

Entre las críticas que se mencionan sobre el ensayo ROSE: la ventilación en decúbito prono fue menos frecuente en el ensayo ROSE en comparación con el ensayo ACURASYS (15,8 frente a 44,8%); en el ensayo ROSE se utilizaron estrategias de PEEP más altas, con un efecto poco claro sobre la mortalidad. Además, el ensayo ROSE no evaluó específicamente la asincronía del ventilador y el 17% de los pacientes del grupo control recibieron bloqueo neuromuscular durante las primeras 48 horas, por lo que podría haber pacientes que todavía se beneficien del bloqueo neuromuscular para manejar la asincronía del ventilador.

Por ahora, la evidencia no es concluyente, por lo que se sugiere que los agentes bloqueadores neuromusculares no deben usarse de forma rutinaria en todos los pacientes con SDRA moderadamente grave, sino que deben reservarse para aquellos pacientes en los que existe una indicación específica; como en quienes la ventilación de protección pulmonar no es posible, debido a una asincronía severa entre el paciente y el ventilador o en aquellos con un DP alto persistente, o que son difíciles de oxigenar o ventilar (106).

11. Pronación

La posición prona se propuso para pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda y SDRA en la década de 1970. Los beneficios fisiológicos incluyen la mejoría en la oxigenación (al reclutar espacios aéreos), una mayor homogeneización de la tensión pulmonar y una disminución de la tensión del ventrículo derecho (112). Las fuerzas transpulmonares regionales se distribuyen más uniformemente en posición prono (113).

La pronación es una intervención clave para mejorar la correspondencia V/Q y evitar la aplicación regional de tensiones tidales por encima del umbral VILI, incluso cuando la FRC y el tamaño general del BL no mejoran con el cambio de posición (112).

A lo largo de los años, se realizaron varios ensayos que comparaban la posición prona con la supina, con diseños mejorados sobre la base del análisis crítico de los anteriores. Así, progresivamente, se seleccionaron más pacientes hipoxémicos, se incrementó la duración de los ciclos de ventilación en decúbito prono y se combinó la ventilación de protección pulmonar con la pronación.

Así, aunque varios ensayos pequeños y observaciones fisiológicas respaldaron el concepto de posicionamiento prono, el ensayo fundamental que informa la práctica actual fue el PROSEVA. Este ECA multicéntrico asignó al azar a 474 pacientes con SDRA moderado a grave ($P/F < 150$ mm Hg con FiO_2 de, al menos, el 60% y PEEP de, al menos, 5 cmH₂O) a posición prona durante al menos 16 horas por sesión (posterior a un periodo de 12 horas de estabilización) o a ventilación continua en posición supina. Tanto las tasas de mortalidad a los 28 días como a los 90 días se redujeron significativamente en el grupo de posición prona (la mortalidad a los 28 días fue del 16,0 % en el grupo prono y del 32,8 % en el grupo supino [$P < 0,001$], la mortalidad a los 90 días fue del 23,6 % en el grupo en decúbito prono frente al 41,0 % en el grupo en decúbito supino [$P < 0,001$]) (114).

Por lo tanto, la posición prona se convirtió en una de las estrategias más efectivas en pacientes con SDRA moderado-grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg) y es la piedra angular de las terapias complementarias en estos pacientes, ya que mejora la supervivencia en este grupo de pacientes, en el cual el beneficio de la pronación se observó en cualquier nivel de hipoxemia en el momento de la aleatorización y no se encontró correlación entre la magnitud de la respuesta de oxigenación de la primera sesión y la supervivencia del paciente, como lo demostró el estudio en mención (114).

Aunque la posición prona conduce con frecuencia a una mejora del intercambio de gases, la mejora de la supervivencia no depende de una mejor oxigenación (115). Es probable que esta mejoría en la supervivencia esté mediada por una disminución del VILI debido a una distribución más uniforme del volumen y las fuerzas de distensión en el pulmón. En consecuencia, debe aplicarse como tratamiento de primera línea a cualquier paciente con SDRA moderado a grave.

En el 2017, el European Society of Intensive Care (ESICM) y American Thoracic Society (ATS) brindaron recomendaciones para el uso de la ventilación en decúbito prono en el SDRA, basadas en metaanálisis de datos de pacientes individuales que incluyeron los cuatro ensayos más grandes (116,117,118,119). Recomiendan largas sesiones diarias de posicionamiento en decúbito prono en SDRA de moderado a grave (120).

En las guías de ESICM del 2023, se recomienda también el uso de la posición prona en comparación con la posición supina para pacientes con SDRA moderado a grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg y $\text{PEEP} \geq 5$ cmH₂O, a pesar de la optimización de los parámetros ventilatorios), de forma temprana posterior a la intubación (posterior a un periodo de estabilización) y en sesiones prolongadas (16 horas o más), para reducir la mortalidad (24). La posición prona continua, incluso si no hay una mejora inicial significativa en la oxigenación, se basa en el potencial de la posición prona para proteger el pulmón mediante la homogeneización del estrés pulmonar y mejorar potencialmente la trayectoria de recuperación.

Sin embargo, no hay ningún ensayo que compare realmente diferentes duraciones de la posición prona, así como tampoco hay alguno que pruebe estrategias distintas de la oxigenación para determinar cuándo interrumpir las sesiones de pronación. El criterio para supinar los pacientes se definió en el ensayo PROSEVA como una mejoría en la oxigenación durante al menos 4 horas en posición supina ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 150$ mmHg con $\text{PEEP} < 10$ cmH₂O y $\text{FiO}_2 < 60\%$).

Además de la diferencia en la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ entre la posición prona y la supina subsiguiente para guiar cuándo dejar la posición prona, el uso de parámetros de la mecánica respiratoria, por ejemplo, mantener el DP dentro de rangos seguros o marcadores de ventilación del espacio muerto, pueden tenerse en cuenta en la decisión de detener las sesiones. Así mismo, el efecto de sesiones prolongadas de pronación en pacientes que muestran una mejoría mínima en el intercambio de gases debe evaluarse más a fondo (24).

Es de destacar que, en el estudio LUNGSAFE, solo el 16,3% de los pacientes elegibles fueron tratados con pronación (69). Las dificultades logísticas, el miedo a las complicaciones y el reconocimiento insuficiente de los criterios de hipoxemia contribuyen a la implementación relativamente baja del posicionamiento en decúbito prono (121).

En resumen, la posición prona debe aplicarse como terapia de primera línea en SDRA moderado-grave, con el uso simultáneo de ventilación de protección pulmonar, con personal de experiencia y, en general, continuarse diariamente hasta que la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ se establezca por encima de 150 mmHg en posición supina. En pacientes con SDRA debido a COVID-19, el uso de la posición prona durante un período prolongado de tiempo (36 horas) fue seguro y se asoció con un impacto más pronunciado en la oxigenación en comparación con 16 horas de posición prona (122).

12. ECMO

Se ha propuesto la oxigenación por membrana extracorpórea veno-venosa (ECMO-VV) para pacientes con SDRA grave en función de dos posibles mecanismos: (1) proporcionar una oxigenación adecuada para prevenir o revertir la hipoxia tisular, y (2) permitir una reducción en la intensidad de la ventilación mecánica reduciendo sustancialmente el VILI.

Recientemente, el ECA EOLIA estudió el ECMO-VV temprano (n=249) en adultos con SDRA grave e hipoxemia significativa ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$ durante $> 6\text{h}$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50$ durante $> 3\text{h}$), o hipercapnia severa ($\text{pH} < 7.25$ con una $\text{PaCO}_2 \geq 60$ mmHg por $> 6\text{h}$), o que eran difíciles de ventilar de manera segura en comparación con el tratamiento convencional, en curso con ECMO de rescate, si es necesario (123).

Las fortalezas de este ensayo incluyen una alta adherencia a la ventilación protectora pulmonar convencional y una posición prona superior al 90 % en el grupo de control, así como ventilación ultraprotectora facilitada por ECMO-VV utilizada uniformemente en el grupo de intervención. La mortalidad fue menor en el grupo ECMO-VV (35 % versus 46 %), a pesar de una alta tasa de entrecruzamiento de rescate, aunque el efecto no alcanzó significación estadística nominal ($p = 0,09$). El punto final secundario clave de muerte o cambio a ECMO fue muy significativo, la mayoría de los otros puntos finales secundarios favorecieron al grupo ECMO y los eventos adversos se distribuyeron uniformemente (123).

ECMO-VV también ha demostrado ser eficaz en COVID-19, en un estudio en cinco países, donde se implementó esta estrategia terapéutica en 844 pacientes con una relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$ mmHg, se documentó que ECMO se asoció con reducción de mortalidad en comparación con la terapia convencional (riesgo relativo, 0,78; IC 95 %, 0,75–0,82) (124).

Los datos actualmente disponibles sugieren que los resultados en ECMO-VV son mejores cuando se usan en pacientes con SDRA grave que son más jóvenes, con etiología

reversible, pocas comorbilidades y cuando se emplean en centros con experiencia (125). En las guías de ESICM del 2023, se recomienda que los pacientes con SDRA grave, según lo definido por los criterios de elegibilidad del ensayo EOLIA, deben ser tratados con ECMO en un centro ECMO que cumpla con los estándares organizacionales definidos, siguiendo una estrategia de manejo similar a la utilizada en el ensayo EOLIA (24).

Actualmente, se está investigando si es una opción implementar la terapia ECMO de forma más temprana en los pacientes potencialmente candidatos. De hecho, después de la implementación de la terapia EMCO-VV, el llamado "reposo pulmonar" con una Pplat < 25 cmH₂O, que es altamente recomendado por ELSO, es en su mayoría factible. Además, se informó que las reducciones adicionales en el Pplat por debajo de 20 cmH₂O se asociaron con menos VILI y un mejor resultado del paciente (126).

La mayor duración de la ventilación mecánica antes del inicio de la terapia con ECMO podría estar asociada con tasas de mortalidad más altas después de la terapia con ECMO. Recientes análisis de regresión logística revelaron que un mayor retraso desde la intubación endotraqueal hasta el inicio de ECMO se asocia de forma independiente con la mortalidad a los 6 meses (127). En otros informes, por el contrario, la mera duración de la ventilación antes de la implantación de ECMO no se asoció con un aumento de la mortalidad. Más importante parece ser la intensidad de la ventilación y, en particular, incluso las duraciones cortas de ventilación de alta intensidad pueden causar lesiones pulmonares (128).

13. Umbrales de oxigenoterapia

Los umbrales de oxígeno óptimos en el contexto del SDRA se han convertido en un tema que ha recibido mucha atención en los últimos años. Los objetivos de oxígeno liberales (hiperoxia/hiperoxemia), los objetivos de oxígeno conservadores y la hipoxemia permisiva se han evaluado con resultados contradictorios. Es probable que los hallazgos inconsistentes estén relacionados con poblaciones heterogéneas que se evalúan con diferentes intensidades de enfermedad y lesiones de órganos presentes.

En los últimos años, se propuso una estrategia de hipoxemia permisiva (SatO₂ 82-88%) en pacientes con SDRA grave, con el objetivo de minimizar los efectos nocivos de las altas concentraciones inspiratorias de oxígeno aceptando una SatO₂ baja y optimizando el gasto cardíaco para mantener un suministro de oxígeno adecuado.

Por su parte, una revisión Cochrane no logró identificar ningún estudio relevante que evaluara la hipoxemia frente a la normoxemia en pacientes ventilados con SDRA (129). Además, en un análisis retrospectivo de pacientes con SDRA, una PaO₂ más baja durante la ventilación mecánica (mediana < 72 mmHg) se asoció con una mayor incidencia de deterioro cognitivo a largo plazo y trastornos psiquiátricos en comparación con una PaO₂ más alta (mediana 86 mmHg, $p < 0,02$) (130).

En el ensayo ICU-ROX, 965 pacientes bajo VMI fueron aleatorizados a una estrategia conservadora de oxígeno (91%–96%) en comparación con un enfoque liberal (91%–100%). Con la excepción de los pacientes ingresados con lesión cerebral anóxica después de un paro cardíaco (a quienes les fue peor en general), no hubo diferencia en la mortalidad o los días sin ventilador entre las estrategias conservativas versus liberales (131).

Las limitaciones del estudio incluyen la preocupación por la heterogeneidad del efecto del tratamiento en la población con ventilación mecánica (es decir, daño potencial del oxígeno liberal en la cohorte de encefalopatía anóxica versus beneficio potencial en la cohorte séptica). También es importante señalar que el "brazo liberal" del ensayo ICU-ROX no fue uno de "hiperoxia". Además, estos ensayos no se centraron en pacientes con SDRA (131).

El ensayo HOT-ICU aleatorizó a 2928 pacientes en estado crítico con insuficiencia respiratoria hipóxica (57%–59% con VMI, 13% con SDRA) a un objetivo de oxígeno más bajo (PaO₂ 60 mm Hg) versus un objetivo de oxígeno más alto (PaO₂ 90 mmHg). No se encontraron diferencias en la mortalidad a los 90 días ni en ninguno de los resultados secundarios evaluados (132).

Dado que tanto la oxigenación tisular inadecuada como la administración excesiva de oxígeno (con expresión de especies reactivas del oxígeno) pueden ser perjudiciales, un cuidadoso equilibrio basado en el control preciso de la oxigenación arterial, incluida la aceptación de un umbral "seguro", puede evitar daños nocivos de la hipoxia, así como lesiones asociadas a la hiperoxia. Por lo tanto, se recomienda un objetivo de oxigenación arterial conservadora ($PaO_2 = 65-75$ mmHg, $SaO_2 = 90-95$ %), que debe incluirse en una estrategia general de "prevención de insuficiencia orgánica" (14).

Capítulo VII. DP

1. Definición y medición

DP es la diferencia entre la P_{plat} y la PEEP. A su vez, la distensibilidad del sistema respiratorio (CRS) es el cociente entre V_T y el DP. Ergo, por simple aritmética, el DP es el cociente entre el V_T y el CRS del paciente ($DP = V_T/CRS$). Por lo tanto, este representa el V_T corregido para la CRS del paciente (133).

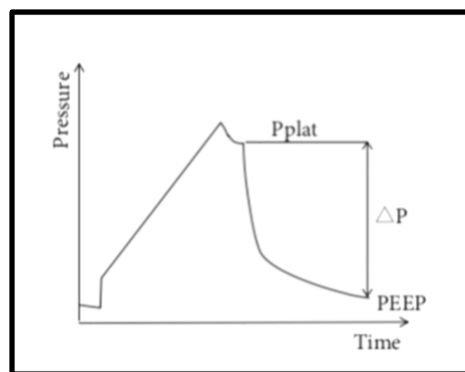


Figura 4. Curva presión - volumen. $DP = P_{plat} - PEEP$. Tomado de Crit Care, Haudebourgh et al. (2022) (134).

Cuando se establece el V_T , cuanto menor sea el DP, mayor será la CRS. Así, el DP se define como la presión de distensión por encima de la PEEP requerida para generar

el VT. Es generado por las fuerzas elásticas desarrolladas durante la insuflación tidal. Por lo tanto, el DP se ve afectado por la magnitud de la insuflación tidal y las elastancias del pulmón y la pared torácica (135).

Por lo tanto, este valor es determinado con la finalidad de ajustar los valores de VT para la distensibilidad del sistema respiratorio; como la distensibilidad del sistema respiratorio está directamente relacionada con la cantidad de tejido pulmonar funcional (EELV), el DP refleja la relación del VT con el EELV (*strain* dinámico); así el DP sería una manera fácil de obtener mediciones del *strain* dinámico al lado de la cama (136).

De modo que el DP normaliza el VT a un sustituto del pulmón aireado, en lugar del tamaño pulmonar teórico, como es el caso cuando el VT está relacionado con el PCI. El concepto de “pulmón de bebé” en SDRA se definió como la fracción de parénquima pulmonar que aún conserva una insuflación normal. Su tamaño depende de la gravedad del ARDS y se relaciona con la CRS. Por lo tanto, el DP se asocia con la gravedad del SDRA, ya que reflejaría la porción del pulmón disponible para recibir la ventilación (134).

La elastancia (y su inversa, la distensibilidad) del pulmón refleja el tamaño funcional del pulmón. Debido a que la elastancia específica del pulmón del bebé no se ve afectada por el SDRA (es decir, las regiones pulmonares no afectadas mantienen sus propiedades mecánicas normales), los aumentos en la elastancia general del pulmón reflejan la pérdida de volumen pulmonar: la elastancia aumenta a medida que disminuyen el número de unidades pulmonares (ácinos) disponibles para participar en la ventilación corriente.

Así, el DP está fisiológica y matemáticamente acoplado con el VT, la elastancia y la gravedad de la enfermedad, así como su capacidad para predecir el pronóstico de los pacientes se basa en que las variables que lo definen (VT, PEEP, CRS) son en sí mismas altamente predictivas para la supervivencia (137).

2. DP dinámico

Si bien es cierto, no hay consenso sobre cómo medir la Pplat, Mezidi et al. destacaron cómo la Pplat y, por lo tanto, el DP dependen de la duración de la pausa al final de la inspiración. Para obtener medidas apropiadas (es decir, verdaderamente estáticas), se requieren pausas de hasta 2 s, en comparación con 0,5 s. Sin embargo, la ventilación mecánica es un proceso dinámico que no suele incluir pausas tan prolongadas (138).

Siempre que el DP se defina como Pplat-PEEP, cuanto más larga sea la pausa, más fiable será la medición. Pero, si se pretende que DP refleje el aumento máximo de la presión alveolar durante la ventilación en curso, entonces, una pausa prolongada probablemente lo subestimaré. De hecho, después de una pausa al final de la inspiración, la presión de las vías respiratorias cae inicialmente a P1, mientras que el flujo de aire cae a cero (figura No 5). A partir de entonces, la presión desciende aún más hasta alcanzar la Pplat, principalmente, debido a la redistribución de gases y la relajación del estrés del tejido pulmonar. P1, pero no Pplat, incluye este último gradiente de presión en las vías respiratorias que se disipa “artificialmente” durante las pausas prolongadas al final de la inspiración (139).

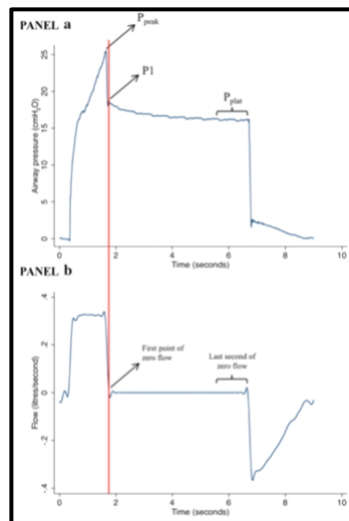


Figura 5. Cómo medir P1. Trazos representativos de las curvas presión-tiempo (a) y flujo-tiempo durante una pausa inspiratoria. P1 es el punto en la curva presión-tiempo correspondiente al

primer punto de flujo cero (línea roja) al comienzo de la pausa inspiratoria. Tomado de Intensive Care Med, Santini et al. (2017) (139).

La disminución de la presión de P1 a Pplat es el resultado de dos mecanismos: (1) las propiedades viscoelásticas de los tejidos de la pared torácica y los pulmones, y (2) el fenómeno *pendelluft*. Dado que el equilibrio inspiratorio estático se alcanza en el momento de la meseta de presión, resulta que, en sentido estricto, solo el DP calculado con la meseta de presión refleja realmente las propiedades elásticas del pulmón (138).

Por otro lado, el pulmón en el SDRA heterogéneo se caracteriza por desiguales constantes en el tiempo. Por lo tanto, resulta que, en sentido estricto, solo DP calculado con P1 (“DP dinámico”) refleja la carga elástica general y también las propiedades viscoelásticas de los tejidos de la pared torácica y los pulmones. Con base en estos datos, no se aconseja utilizar pausas inspiradoras prolongadas, ya que puede causar una infraestimación de las presiones que se manejan en el sistema respiratorio (138).

De este modo, en pacientes intubados durante ventilación mecánica controlada y en ausencia de asincronías, el DP se puede calcular fácilmente en estas condiciones cuasiestáticas (breve pausa inspiratoria de 0.2-0.3 s para medir la Pplat) como la Pplat menos la PEEP total. Sin embargo, aunque esta medida es fiable en pacientes completamente pasivos, puede dar lugar a errores debido al efecto de los músculos respiratorios en pacientes con ventilación asistida (140).

3. DP_{tp}

La P_{tp}, la fuerza de distensión del pulmón, es la diferencia entre la presión de las vías respiratorias (PAW) y la presión pleural (PPL) (la PPL estimada por la presión esofágica (PES)). Durante la ventilación mecánica controlada, la presión pleural varía de regiones pulmonares no dependientes a dependientes del pulmón. El gradiente absoluto de P_{tp} en posición supina depende, principalmente, del peso del pulmón, así como de la forma y las propiedades mecánicas del pulmón y la pared torácica. PES es una estimación razonable de PPL en la zona entre las regiones pulmonares no dependientes y dependientes (141).

El DPtp (la diferencia entre la Pplat de las PAW menos PEEP y la Pplat esofágica menos la presión esofágica al final de la espiración) medido a través de un balón esofágico, al tener en cuenta la elastancia de la pared torácica, podría reflejar mejor el estrés pulmonar y ser la forma más segura de titular la ventilación mecánica (133).

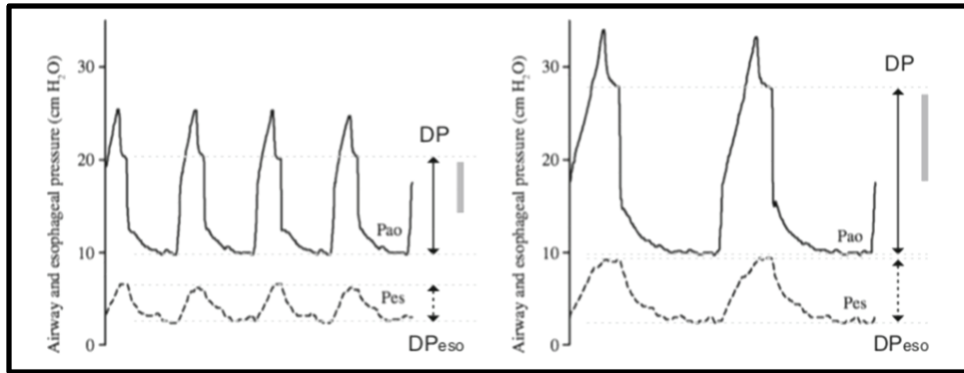


Figura 6. Cómo medir el DPtp. Presiones en las vías aéreas (Pao) y esofágicas (Peso) en un paciente con neumonía + SDRA bajo VMI con un VT de 6 cc por kg PCI (izquierda) y 12 cc por kg PCI (derecha) con PEEP similar. El DPtp (mostrada como barras grises) es la diferencia entre el DP a nivel de las vías respiratorias (flechas continuas) y el DP esofágico (flechas punteadas). Tanto el DP a nivel de las vías respiratorias como el DP esofágico aumentaron al usar un VT más alto. Tomado de Crit Care, Buggedo et al. (2017) (133)

Las diferencias entre el DPtp y el DP de las vías respiratorias se deben, principalmente, a aumentos en la elastancia de la pared torácica. El DP de las vías respiratorias puede variar desde diferencias mínimas (paciente delgado, neumonía) hasta una gran sobreestimación (obesidad mórbida, hipertensión abdominal) del DPtp. Sin embargo, en el paciente sin actividad ventilatoria espontánea, el DPtp siempre será menor que el DP de las vías respiratorias (142).

Se han sugerido los siguientes parámetros como objetivos potenciales para la ventilación mecánica individualizada cuando se usa Ptp: (1) Ptp al final de la inspiración (pulmón no dependiente) por debajo de 15–20 cmH₂O; (2) DPtp por debajo de 10–15 cmH₂O; (3) PEEP establecido con la Ptp (pulmón dependiente) al final de la espiración igual a 0–6 cmH₂O; y (4) Ptp durante las maniobras de reclutamiento que no exceda los 25 cmH₂O (143).

Por consiguiente, desde una perspectiva fisiológica, se debe medir el DP_{tp}. Sin embargo, se mide el DP con más frecuencia porque es más fácil al lado de la cama. Además, los resultados de un estudio observacional reciente que incluyó pacientes con SDRA mostraron que DP_{tp} no mejoró la predicción de mortalidad a los 60 días en comparación con la medición del DP de forma convencional (144). Este resultado sugiere que la presión de conducción de la pared torácica también puede estar asociada con la gravedad y el resultado de la enfermedad. Desde un punto de vista práctico, suponiendo que la distensibilidad de la pared torácica no cambie sustancialmente durante el ingreso en la unidad de cuidados intensivos, las diferencias en el DP pueden reflejar cambios en el DP_{tp}.

4. Evidencia clínica

El análisis de mediación de estudios con alto versus bajo VT y PEEP sugiere que el DP, más que el VT, es el mejor predictor de VILI, como se infiere por el aumento de la mortalidad. Esto no es sorprendente, ya que tanto el VT como la elastancia del sistema respiratorio (que dan como resultado el DP) pueden contribuir de forma independiente a la mortalidad (37).

La asociación entre el DP y los resultados se describió por primera vez en 2002. En una cohorte observacional prospectiva de 235 pacientes con SDRA, Estenssoro et al. mostraron que el DP durante la primera semana discriminó consistentemente entre supervivientes y no supervivientes, junto con otras variables, como la relación PaO₂:FiO₂ y el score SOFA (145).

Más de una década después, la mejor evidencia del DP fue descrita por Amato et al., en un análisis estadístico complejo e innovador de varios ensayos aleatorios controlados (n = 9) que evaluaron el uso de ventilación con VT bajo o PEEP más alta en 3500 pacientes con SDRA. Los resultados de este análisis mostraron que, durante la ventilación controlada, los niveles más altos de DP se asociaron de forma independiente con la mortalidad (DP > 14 cmH₂O), independientemente del nivel de la PEEP, VT o P_{plat}. Esta asociación existió a pesar de que todas las configuraciones del ventilador

eran de protección pulmonar ($P_{plat} \leq 30$ cmH₂O y $VT \leq 7$ mL/kg PCI). Además, se demostró que el DP media la asociación entre VT y mortalidad o entre la PEEP y mortalidad. De manera similar, un DP más alto también se ha asociado con el desarrollo de SRDA en pacientes sin evidencia clínica de lesión pulmonar en el momento de la intubación (136).

Desde este artículo, varios autores han replicado esta hipótesis en diferentes escenarios clínicos, hasta el punto de sugerir que el DP puede ser una meta en sí misma (146). De esta manera, se ha logrado conseguir un parámetro que permita fabricar una estrategia para ajustar el VT al tamaño pulmonar residual funcional por medio de la distensibilidad del paciente. Por lo tanto, lo que se conoce hasta hoy es que establecer parámetros que permitan disminuir el DP puede desempeñar un papel importante en la búsqueda de mejores resultados en pacientes que requieren VMI.

Así, cada mas vez estudios sugieren la importancia de usar el DP para titular el VT o PEEP en pacientes con SDRA. Suponiendo un CRS similar, el DP está directamente correlacionado con VT. Con CRS baja, se requiere un VT reducido para mantener el DP dentro de un rango seguro.

En el estudio LUNG SAFE, el cual fue un estudio observacional grande como se mencionó previamente, el DP de más de 14 cmH₂O (y no VT) se asoció con un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria en pacientes con SDRA moderado y grave (9). Con los datos de este estudio, se podría suponer que existe un potencial significativo de mejora al corregir los factores modificables asociados con una mayor mortalidad, incluido el DP.

Por otra parte, en un análisis secundario de 787 pacientes con SDRA inscritos en dos ECA independientes, se encontró que los modelos de Cox mostraron que el DP, la P_{plat} y la distensibilidad eran factores independientes de mortalidad al día 90, pero que la PEEP y el VT no estaban asociadas con la muerte (147).

En otro análisis secundario más reciente de cinco ECA, mostró que el beneficio de mortalidad de reducir el VT en pacientes con SDRA solo se observó en aquellos pacientes con alta elastancia del sistema respiratorio (baja distensibilidad), lo que sugiere que el estrés pulmonar, en lugar de la insuflación pulmonar *per se*, fue el determinante de VILI. Cuando el DP fue bajo (<15 cmH₂O), no hubo diferencia en la mortalidad entre el VT alto (12 mL/kg PCI) y el VT bajo (6 mL/kg PCI). Por lo tanto, establecer VT de acuerdo con DP puede permitir una mayor reducción de VT cuando genera un estrés pulmonar excesivo (137).

De manera similar, permitir un VT más alto en pacientes con baja elastancia (alta distensibilidad) puede promover el reclutamiento, disminuir el espacio muerto alveolar, atenuar el impulso respiratorio, minimizar la necesidad de sedación, facilitar la respiración espontánea y reducir el riesgo de asincronías (134).

Con respecto a SDRA secundario a infección por SARS-CoV-2, se ha publicado también evidencia en cuanto a la relación del DP con mortalidad. En un estudio observacional multicéntrico, en paciente con SDRA por COVID-19 bajo VMI controlada (n= 241, sedados y paralizados), Boscolo et al. documentaron que la asociación entre la DP (calculado en las primeras 24 horas) y la mortalidad en la UCI fue lineal (valor de p para la no linealidad = 0,68), y el aumento de la DP de 10 a 14 cmH₂O provocó una probabilidad significativamente mayor de muerte en la UCI (45% de incremento) (OR 1,45, IC del 95 %: 1,06-1,99) (148). En otro estudio retrospectivo de Yildirim et al. (149) en pacientes con COVID-19, se encontró que un mayor DP se asoció con una mayor mortalidad.

Informes recientes también han confirmado que un DP elevado suele estar fuertemente asociado con tasas de mortalidad más altas y más complicaciones posoperatorias entre los pacientes quirúrgicos (150). Asimismo, en pacientes con neumonía grave sin SDRA, un mayor DP se asoció con una mortalidad mayor a los 28 días (151). Por lo tanto, el DP podría usarse como un método no invasivo para predecir lesiones pulmonares en pacientes con y sin SDRA.

Uno de los problemas al establecer la VMI en pacientes con SDRA es la sobrecarga del VD, que se relaciona con el reclutamiento y la sobredistensión pulmonar. También se ha informado que se asocia de forma independiente con un mal pronóstico (152). Además, en un estudio observacional prospectivo en 226 pacientes (SDRA moderado a grave) ventilados con una Pplat limitada a 30 cmH₂O y evaluados con ecocardiografía transesofágica, se detectó cor pulmonale en 49 pacientes (22%); y se documentó que un DP más alto fue un factor independiente asociado con cor pulmonale (153). Más recientemente, se ha informado que un DP \geq 18 cmH₂O, una relación PaO₂:FiO₂ <150 mmHg y una PaCO₂ \geq 48 mmHg promueven la insuficiencia del VD en pacientes con SDRA causado por neumonía (154).

También, existen informes que describen la asociación del DP con la función diafragmática. En 107 pacientes en VMI, Goligher et al. encontraron una asociación entre un mayor DP, la disminución del grosor y la actividad contráctil medida por ultrasonido del diafragma (146).

En un estudio realizado por Del Sorbo et al. (155), se reportó que el DP más bajo puede proporcionar una mejor ventilación de protección pulmonar para los pacientes en ECMO. De igual manera, en otro estudio en pacientes con SDRA grave que recibieron oxigenación con ECMO, el DP más elevado durante los primeros tres días de apoyo con membrana extracorpórea se asoció de forma independiente con mayor mortalidad (156).

Además, en un metaanálisis de nueve estudios, incluidos más de 500 pacientes que recibieron ECMO para la hipoxemia refractaria, Serpa et al. demostraron que el DP durante los primeros 3 días de ECMO tenía una asociación independiente con la mortalidad hospitalaria. Aunque el soporte de ECMO permitió disminuir el VT a 4 mL/kg PCI y el DP en casi 4 cmH₂O, los no sobrevivientes aún mostraron una mayor DP durante ECMO ($14,5 \pm 6,2$ versus $13,3 \pm 4,8$ cmH₂O en los sobrevivientes, $p = 0,048$) (157).

La frecuencia de la insuflación tidal también puede contribuir a producir VILI. Sin embargo, datos recientes de un análisis retrospectivo de 4549 pacientes de seis ECA han demostrado que el impacto de la disminución del DP en la reducción de la mortalidad es cuatro veces más fuerte en comparación con el efecto de la disminución de la FR. En otras palabras, es probable que la reducción del DP en un cmH₂O se asocie con un beneficio, a menos que sea necesario aumentar la FR en cuatro o más respiraciones/min debido a la acidosis respiratoria. En este caso, en condiciones isocápnicas, el efecto global sería nulo. Por lo tanto, los efectos nocivos de la hipercapnia, como el aumento del riesgo de insuficiencia ventricular derecha, deben equilibrarse con la mejora de la ventilación por minuto mediante el aumento de la FR (158).

Debido a que el DP se considera actualmente como el mejor predictor de VILI en pacientes con SDRA, se debe monitorear durante la práctica rutinaria diaria en pacientes con SDRA y evaluarse de manera crítica para determinar si se deben realizar reducciones en el VT por debajo de 6 ml/kg PCI cuando el DP excede los 15 cmH₂O. Por supuesto, el umbral es actualmente un tema de debate y aún debe evaluarse dentro de los ensayos clínicos.

Se ha postulado que establecer el VT guiado por el DP podría proteger mejor los pulmones en pacientes en estado crítico. La estrategia de ventilación guiada por el DP puede convertirse en una nueva estrategia de ventilación para pacientes con VMI. Sin embargo, queda por determinar si este método es una mejor manera de establecer estrategias de ventilación. Recientemente, se publicó un ECA piloto que estableció que un enfoque de ventilación dirigido por el DP era seguro y factible (159).

En este sentido, Li et al. realizaron un metaanálisis para evaluar el efecto de la estrategia de ventilación guiada por DP en los pacientes en VMI versus la estrategia de ventilación de protección pulmonar, en el que se incluyeron siete estudios controlados aleatorizados (n=1405 pacientes), y cinco estudios informaron un cociente de RR ajustado de mortalidad. En comparación con el grupo de control, el grupo de ventilación guiada por DP se asoció con una disminución de la mortalidad (RR 0,56; intervalo de

confianza [IC] del 95 %, 0,39-0,79; $p=0,001$; $I^2 = 23$ %) utilizando un modelo de efectos fijos sin heterogeneidad significativa. El grupo de control tuvo un nivel de DP significativamente más alto que el grupo guiado por DP (DM -3,03, IC del 95 %, -5,72 – -0,34, $I^2=100$ %, $p=0,03$); PaO_2/FiO_2 fue significativamente mayor en el grupo guiado por DP que en el grupo control (DM 43,37; IC 95%, 12,58-74,15; $I^2=97$ %, $p=0,006$). Además, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la distensibilidad respiratoria, las complicaciones, la Pplat, la duración de la ventilación mecánica y la duración de la estancia hospitalaria entre el grupo guiado por el DP y el grupo de control (160).

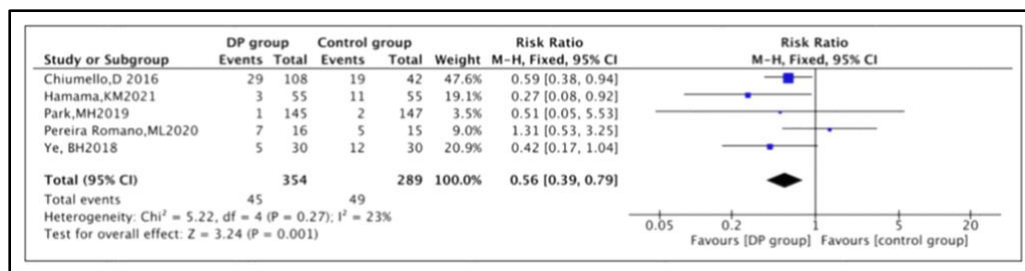


Figura 7. Forest plot de mortalidad para el cociente de riesgos combinados del grupo de DP frente al grupo control (grupo de ventilación protectora pulmonar) de los estudios elegibles. Tomado de Eur Rev Med Pharmacol Sci, Li et al. (2022) (160)

5. Limitaciones

Primero, vale señalar que la evidencia original en apoyo al DP, como mediador de la mortalidad, se deriva de una serie de estudios que se analizaron retrospectivamente a través de un procedimiento estadístico muy sofisticado (análisis de mediación). El análisis de mediación "causal" multinivel de los datos de los ensayos individuales mostró que una reducción del DP posterior a la aleatorización es una variable independiente (mediadora) asociada con la supervivencia.

Aunque tanto la aleatorización (es decir, la asignación al grupo de tratamiento de VT inferior) como un cambio en el mediador (una reducción del DP) tuvieron un efecto significativo en la supervivencia, cuando se analizaron juntos, solo una reducción en el DP (no la aleatorización) explicó de forma independiente el beneficio de

supervivencia (mediación completa). En otras palabras, una reducción del DP "medió" la mayoría de los efectos atribuidos a la aleatorización con una supervivencia que superó el efecto principal de la asignación al grupo de tratamiento (37).

Sin embargo, la "mediación causal" no establece un vínculo causal directo entre el establecimiento de un DP específico y el resultado, ya que el DP se acopla matemáticamente con el volumen tidal y la elastancia ($DP = VT \times E$). Por lo tanto, un cambio en la elastancia, que puede seguir a una intervención, indica un cambio en la mecánica pulmonar que trasciende el establecimiento de un valor específico de DP.

Cuando la Pplat, el VT y la PEEP se establecen dentro de los estrechos rangos de una ventilación protectora, el DP *per se* puede no ofrecer ninguna ventaja adicional sobre los índices de la mecánica pulmonar, como la elastancia, la distensibilidad o la Pplat, como demostraron Guerin et al. (147).

Un inconveniente de usar el DP de forma aislada es que no tiene en cuenta el papel del PEEP. Por ejemplo, un nivel teóricamente "seguro" de DP de 12 cmH₂O podría volverse dañino, si el PEEP es de 20 o 0 cmH₂O, dependiendo de la condición clínica.

En cuanto a otros parámetros mecánicos, vale señalar que el DP debe estar referido al pulmón y no al sistema respiratorio, por lo que una desventaja de programar el VT con el DP es que la Pplat, uno de los componentes para su cálculo y este, es influenciado por la caja torácica. La única manera que se dispone para discriminar la presión que se ejerce sobre el pulmón y sobre la caja torácica es midiendo la presión pleural.

No obstante, como ya se mencionó, la única manera de determinar la presión pleural es por medio de un catéter esofágico con sus múltiples limitaciones y controversias asociadas a la técnica de uso y resultados (161). Por esto, dos pacientes con el mismo DP pueden tener diferente riesgo de VILI; un mejor indicador del *stress* dinámico en el pulmón puede ser el DP_{tp} tomando en cuenta la presión pleural (162).

Otra limitación es que la utilidad está restringida a pacientes sometidos a ventilación mecánica controlada y sin esfuerzos respiratorios espontáneos. Durante la ventilación espontánea, las mediciones del DP subestimarán la presión de distensión pulmonar real del sistema respiratorio y, por lo tanto, son inadecuadas (163).

Capítulo VIII. Poder mecánico

1. Conceptos básicos

Desde hace pocos años, se han realizado estudios con tomografía pulmonar en animales para determinar la interacción entre la carga de energía cíclica generada por el ventilador mecánico y el sistema respiratorio relacionado con la aparición de VILI (47). Se han aplicado conceptos de ingeniería para entender los fenómenos ocurridos con diferentes niveles de volumen tidal (*strain* dinámico), distintas presiones transpulmonares (*stress* dinámico) y diferentes niveles de PEEP (*stress* y *strain* estáticos) en el pulmón ventilado (42).

El concepto de PM en el contexto de la VMI se puede derivar de la primera ley de la termodinámica y del principio de que la energía no puede crearse ni destruirse. Durante la ventilación mecánica, la energía cambia de energía eléctrica a potencial, cinética y térmica, a medida que se genera la presión para mover el volumen de aire conocido como VT hacia los pulmones. Es esta transferencia de energía la que puede afectar el parénquima pulmonar por medio de cambios estructurales a nivel celular y tisular que pueden contribuir a la lesión pulmonar (71).

Se describe, entonces, en la fórmula: (i) la energía entregada para expandir el pulmón y la pared torácica (vencer la elastancia), la energía entregada para movilizar el gas en la vía aérea (vencer la resistencia) y la energía necesaria para mantener el pulmón abierto al final de la espiración (energía determinada por el PEEP). Si cada uno de estos elementos se multiplica por el VT, se obtiene la energía administrada en cada respiración y si se multiplica por la FR, se obtiene el PM; de esta manera, se puede

determinar la energía entregada desde el ventilador a los pulmones por unidad de tiempo (38).

La cantidad de energía transferida desde el ventilador al paciente durante un solo ciclo de inspiración se mide en Joules (J) y se denomina energía mecánica (alternativamente trabajo mecánico), mientras que la potencia se define como la cantidad de energía transferida por unidad de tiempo (J/min). En física, la energía mecánica es la suma de las energías potencial y cinética. Este concepto teórico es aplicable a la fisiología respiratoria. En este contexto, la energía mecánica depende de la posición donde comienza el esfuerzo inspiratorio dentro de la curva P-V del sistema respiratorio y de la fuerza impulsora ejercida por los músculos respiratorios para generar el movimiento de la pared torácica (71).

El VILI conlleva una mortalidad atribuible significativa en el SDRA. Aunque todas las variables ventilatorias contribuyen a VILI, las guías se enfocan casi exclusivamente en el VT y el DP. En el 2016, Gattinoni formaliza el concepto del PM con el objetivo de (1) cuantificar la contribución de la FR y la PEEP a la potencia total entregada por el ventilador; y (2) agregar estas variables en una sola medida física, cuyo valor podría relacionarse con el riesgo de VILI (61).

2. Cálculo del PM

Existen al menos dos formas diferentes de calcular el PM (energía por respiración multiplicada por la frecuencia respiratoria) con diferentes grados de complejidad. El primer método se basa en un análisis de curvas P-V (presión-volumen) cuasiestáticas del sistema respiratorio (medición directa). La estimación del PM con este método depende, en gran medida, de la técnica utilizada para realizar la curva P-V, y se calcula el área de inspiración dinámica de la curva durante el ciclo respiratorio. En condiciones de flujo bajo, la influencia de las propiedades resistivas se reducirá y las propiedades elásticas del sistema respiratorio serán el componente principal del cálculo de la energía mecánica.

Con este método, no se considera la tensión (strain) estática generadora de energía potencial en el sistema respiratorio (PEEP), además de que es difícil de implementar en un entorno clínico y no proporciona información sobre las contribuciones de los parámetros individuales del ventilador al PM.

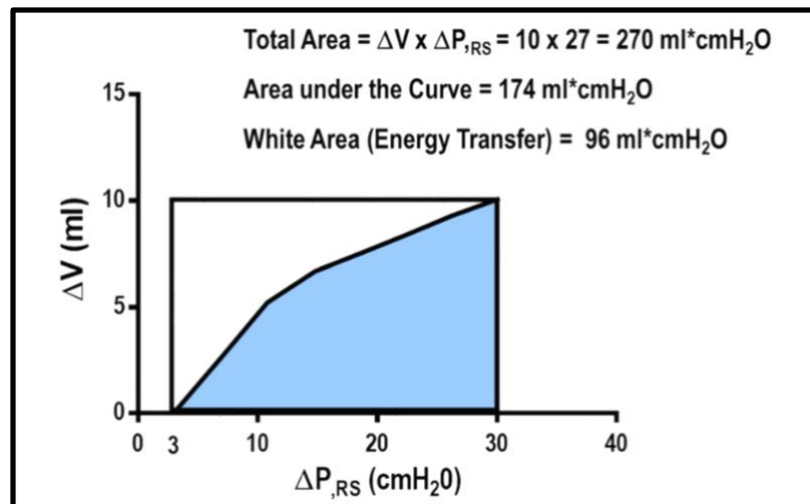


Figura 8. Medición de PM mediante el análisis de la curva P-V. Curva P-V experimental cuasiestática de 3 a 30 cmH₂O realizada con un ventilador mecánico flexiVent® (SCIREQ, Montreal, QC, Canadá). Se determinó el área total, obtenida al multiplicar la diferencia de volumen (ΔV) por la diferencia de presión (ΔP_{RS}) durante la maniobra (270 mL cmH₂O). Luego, se calculó el área bajo la curva P-V (174 mL cmH₂O) y se restó del área total, lo que da como resultado el área blanca (96 mL cmH₂O o 9.4 mJ).

Tomado de Intensive Care Med Exp, Silva et al. (2019) (38)

Para facilitar la medición del PM, varios investigadores han derivado ecuaciones de PM a partir de ciertos principios, comenzando con la ecuación del movimiento modificada: $P_{aw} = V/C + dV/dt \times R + PEEP$. La ecuación de movimiento relaciona la presión medida en las vías respiratorias (P_{aw}) con el volumen de los pulmones, el cambio en el volumen pulmonar con respecto al tiempo y la presión pulmonar al final de la espiración. C representa la distensibilidad mecánica del pulmón, que es la relación entre el cambio en el volumen pulmonar y la presión alveolar (P_{plat}), por lo tanto, $C = dV / (P_{plat} - PEEP)$. El término de resistencia (R) representa la resistencia de las vías respiratorias al flujo de aire: $R = (P_{aw} - P_{alv} / (dV / dt)$. En aras de la simplicidad

computacional, se supone típicamente que tanto C como R tienen valores constantes sobre la inspiración (38).

Así, el segundo método para el cálculo del PM incluye tanto las propiedades resistivas (tubo endotraqueal/vías aéreas y resistencia tisular) como la variación del volumen pulmonar correspondiente al nivel de PEEP. La mayor ventaja, según los autores que desarrollaron esta descripción matemática del PM, es que permite cuantificar la contribución relativa de sus diferentes componentes (VT, FR, ΔPRS , PEEP, I:E, flujo de aire) y puede predecir los efectos de sus cambios.

La partición de los componentes del PM se realizó aumentando un parámetro y manteniendo los demás constantes. Como señalaron los propios autores, los efectos de cada componente sobre el PM no siempre son predecibles en la práctica clínica, porque, en varias condiciones, cambiar un parámetro necesariamente modificará otros (38).

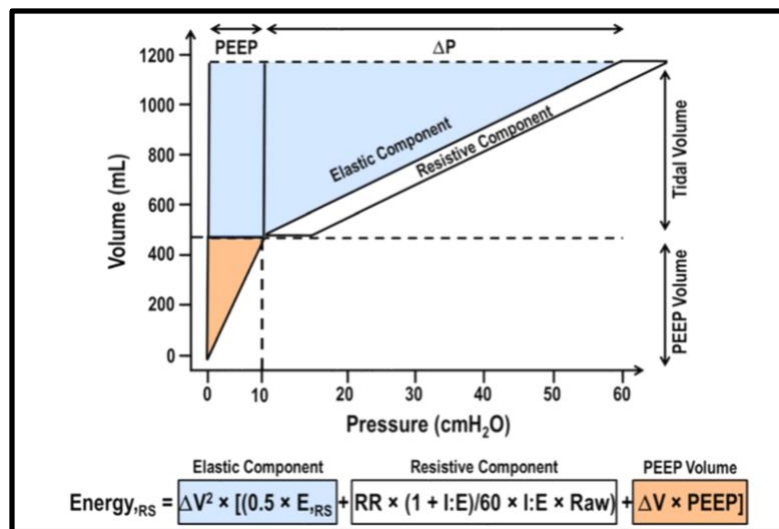


Figura 9. Cálculo del PM que incluye las propiedades resistivas y la variación del volumen pulmonar correspondiente al nivel de PEEP. Todos los componentes se representan debajo de la figura esquemática: elástico, resistivo y PEEP. Tomado de Intensive Care Med Exp, Silva et al. (2019) (38)

La ecuación de referencia mencionada para calcular el PM de Gattinoni et al. representa el cálculo más preciso. Se basa en la ecuación clásica de movimiento y multiplica cada componente de presión (elástica, resistiva y estática) por el VT (es decir, expresando el trabajo o la energía del sistema), y luego por la FR para obtener la potencia en Joules/minuto; sin embargo, esta es complicada de aplicar al lado de la cama porque incluye todas las variables fisiológicas respiratorias.

$$\text{Power}_{rs} = \text{RR} \cdot \left\{ \Delta V^2 \cdot \left[\frac{1}{2} \cdot \text{EL}_{rs} + \text{RR} \cdot \frac{(1 + I : E)}{60 \cdot I : E} \cdot R_{aw} \right] + \Delta V \cdot \text{PEEP} \right\}$$

Figura 10. Ecuación de referencia para calcular el PM según Gattinoni. Tomado de Intensive Care Med, Gattinoni et al. (2016) (61)

No obstante, algunas variables como la resistencia de las vías respiratorias y de los tejidos o la elastancia del sistema respiratorio son complejas de medir en el marco de la rutina clínica. Además, la aplicación de esta fórmula requiere PNM y VCV.

Debido a lo anterior, los mismos autores propusieron una ecuación más simple que, partiendo de los valores medidos de presión pico, Pplat y PEEP, era matemáticamente idéntica a la original, permitiendo calcular el PM con los datos mostrados por el ventilador. Así, el PM se puede calcular de la siguiente manera: PM (J/min) = 0.098 x VT x FR x (PIP – DP/2); esta requiere una pausa inspiratoria y se deriva de una simplificación matemática de la fórmula de PM original, con la ventaja de que el cálculo comienza a partir de la presión pico, la Pplat y la PEEP, lo que permite un cálculo mucho más rápido al lado de la cama (0,098 es un factor de conversión de cmH2O/l/ min⁻¹ en J/min) (164).

Como se indica en el artículo original que describe la fórmula, siendo matemáticamente idéntica a la ecuación original, adolece de las mismas limitaciones: la distensibilidad del sistema respiratorio se considera lineal en el rango de presión y volúmenes consideradas (164).

Sin embargo, la forma de calcular el PM puede diferir según el modo de ventilación mecánica (PCV o VCV), incluso cuando la configuración del ventilador es la misma, debido a que las diferentes características de la curva de flujo en los dos modos implican que no es posible aplicar las mismas ecuaciones para estas dos configuraciones ventilatorias. Por lo tanto, el cálculo original del PM se adaptó posteriormente para diferentes entregas de flujo (VCV y PCV) y se desarrollaron varias simplificaciones para facilitar el cálculo y la aplicación durante la rutina diaria.

Power Equation - PCV
$Power = RR \cdot [V_T \cdot (P_{PEEP} + \Delta P_{insp})]$
Becher
$Power = RR \cdot \{V_T \cdot (P_{PEEP} + \Delta P_{insp}) - \Delta P_{insp}^2 \cdot C \cdot [0.5 - \alpha + \alpha^2 \cdot (1 - e^{-1/\alpha})]\}$
Where $\alpha = R \cdot C / t_{slope}$
van der Meijden
$Power = RR \cdot \{V_T \cdot [P_{PEEP} + \Delta P_{insp} \cdot (1 - e^{-1/\beta})]\}$
$= RR \cdot \{V_T \cdot (P_{PEEP} + \Delta P_{insp}) - V_T \cdot \Delta P_{insp} \cdot e^{-1/\beta}\}$
Where $\beta = R \cdot C / t_{insp}$
Mechanical Power Equation - VCV
Gattinoni
$Power = RR \cdot \left\{ V_T \cdot \left(\frac{V_T}{2 \cdot C} + \frac{V_T}{t_{insp}} R + P_{PEEP} \right) \right\}$
Giosa
$Power = RR \cdot \{V_T \cdot (P_{max} + F/6 + P_{PEEP})/2\}$
Equation of Motion
$P_{aw} = \frac{V}{C} + \frac{dV}{dt} R + P_{PEEP}$

Tabla 3. Ecuaciones para el cálculo del PM para PCV y VCV. Tomado de Am J Med Sci, Paudel et al. (2021) (71).

En general, las ecuaciones que se describen, a continuación, tienen como objetivo aproximar el área geométrica de la curva dinámica de P-V a partir de las variables que se suelen medir al lado de la cama.

Para la PCV, se sugirieron dos ecuaciones precisas, pero requieren el conocimiento de las resistencias y la distensibilidad del sistema respiratorio que no se determinan dentro de la rutina diaria. Sin embargo, Becher et al. (165), recientemente, sugirieron una ecuación simplificada para el cálculo de PM en pacientes con PCV, la suposición principal en esta ecuación es que las resistencias de las vías respiratorias se consideran constantes a lo largo de la insuflación, lo que no es necesariamente cierto, ya que las resistencias también son una función del flujo, que varía durante la

ventilación controlada por presión (funciona bajo el supuesto de que la onda de presión entregada es perfectamente cuadrada); en el artículo original la suposición demostró ser razonablemente válida (Ecuación 1, figura 11).

Por otro lado, Chiumello et al. (164) comunicaron cálculos de PM al pie de cama durante la VCV y PCV con fórmulas sustitutas que se aproximan al método de cálculo de referencia lo suficientemente bien como para justificar su uso más generalizado (dado que no requieren más que las variables que ya muestra el ventilador mecánico).

Estas ecuaciones parecen ser precisas y fáciles de aplicar durante la práctica clínica diaria (límites de concordancia dentro de 2 J/min). Con el mismo objetivo, Giosa et al. (166) describieron una ecuación “sustituta” para VCV aún más simple que no requería una pausa inspiratoria, para permitir la visualización continua por parte del ventilador sin ninguna acción por parte del médico (Ecuación 2, figura 11).

Esta es de gran utilidad clínica, ya que permite calcular rápidamente el PM incluso en entornos donde no es posible realizar una retención inspiratoria (quirófano, transporte de pacientes) o no es factible (número elevado de pacientes o escasez de personal). Cabe destacar que el valor fijo para las resistencias asumido por la ecuación sustituta muy probablemente subestima el PM “real” a tasas de flujo inspiratorio altas, ya que las resistencias calculadas tienden a aumentar debido al componente de movimiento turbulento. Sin embargo, Giosa et al. encontraron que incluso duplicando la resistencia hasta 20 cmH₂O s/L, el sesgo de subestimación se mantuvo bastante bajo, del orden de 1,3 J/min (166).

$$\begin{array}{l}
 1. \\
 MP_{\text{Surrogate}} = 0.098 \times V_t \times RR \times (\Delta P_{\text{insp}} + PEEP) \\
 2. \\
 MP_{\text{Surrogate}} = \frac{VE \times (P_{\text{Peak}} + PEEP + \frac{\text{Inspiratory Flow}}{6})}{20}
 \end{array}$$

Figura 11. Ecuaciones simplificadas para el cálculo del PM en PCV (1) y VCV (2). Tomado de Crit Care, Hoppe et al. (2023) (167)

El papel de cada componente del PM en la generación de VILI todavía se debate. La principal controversia se relaciona con si la PEEP debe excluirse del cálculo del PM, dado que la PEEP es una presión estática (es decir, no asociada con un cambio de volumen dinámico). Si bien esta objeción puede parecer plausible, se debe considerar que la PEEP genera un volumen cuando se aplica por primera vez al sistema respiratorio, y la energía requerida para mover el pulmón desde su nueva posición de energía es igual a la suma de la energía interna del sistema respiratorio ($VT \times PEEP$) y la energía necesaria para alcanzar el volumen inspiratorio deseado ($VT \times \Delta P$). En otras palabras, es la presión absoluta, no solo el cambio de presión, lo que determina VILI (168).

Esto se ha demostrado en modelos en los que el aumento de la PEEP, mientras se mantienen constantes los otros componentes del PM (p. ej., VT, FR), provocó un aumento proporcional de la VILI (169).

El importante papel de la PEEP en el PM debería quedar más claro si se consideran las características físicas de un sistema elástico. La fuerza necesaria para extender una estructura elástica es directamente proporcional a la extensión del desplazamiento, como lo muestra la ley de Hook: $F = k \cdot x$. Donde F es la fuerza, x es el desplazamiento y k una constante relacionada con las características intrínsecas del sistema.

A partir de eso, está claro cómo la fuerza (y, por lo tanto, la energía) necesaria para desplazar un cuerpo elástico (es decir, el pulmón) depende estrictamente del grado de desplazamiento de la condición de reposo (FRC) ya presente en el sistema en la línea de base (donde el pulmón ya tiene cierto *stress* y *strain*).

Por lo tanto, el nivel de PEEP aplicado multiplicado por el VT representa el nivel de energía por superar para generar cada insuflación. De hecho, la energía no es el

producto de la variación de presión por el cambio de volumen, sino el producto de la presión absoluta por el cambio de volumen (168).

Aunque la PEEP tiene menos peso en los cálculos del PM que el VT, la presión en las vías aéreas o el flujo de aire inspiratorio, los autores justifican su presencia en la fórmula del PM porque está asociada a la fracción potencial de la energía mecánica, que por definición debe tomarse en cuenta para el cálculo de la energía mecánica total (170).

Sin embargo, el efecto del nivel de la PEEP va más allá de la simple entrada en el cálculo del PM. Al cambiar el volumen pulmonar al final de la espiración, la PEEP tiene la capacidad de modificar el área de superficie pulmonar capaz de recibir el estrés liberado por el ventilador mecánico. De hecho, el efecto del PM sobre la mecánica del sistema respiratorio puede depender de la capacidad de reclutamiento de los pulmones del paciente.

Si un aumento de la PEEP provoca una disminución del DP y de la elastancia del sistema respiratorio, el PM finalmente disminuirá y viceversa; si un aumento del nivel de la PEEP no logra reducir o incluso aumenta el DP y la elastancia del sistema respiratorio, el PM aumentará debido al deterioro de la mecánica del sistema respiratorio debido a la sobredistensión de las unidades alveolares.

3. Evidencia clínica

Es importante destacar que el PM combina los efectos de diferentes variables y el cambio de alguna variable puede no proteger necesariamente los pulmones, ya que se puede aumentar el PM suministrado a los pulmones con el cambio de otra variable. En detalle, un VT reducido no necesariamente se traduce en protección pulmonar, si se aumenta la FR para compensar la disminución del VolMin o los aumentos de PEEP pueden no ser protectores, si no van acompañados de una disminución del DP.

Aunque el concepto de PM en VMI no es nuevo (171), su asociación con VILI fue descrita por primera vez por Cressoni et al. (172) en un estudio porcino que sugiere

que el VILI se desarrolló solo cuando el PM transpulmonar administrado superó los 12,1 J/min. Este estudio fue seguido por muchos otros estudios en animales y humanos que sugirieron una asociación entre el PM y VILI y resultados clínicos.

Varios estudios que incluyeron pacientes con SDRA y sin SDRA han demostrado la asociación entre PM y mortalidad. Sin embargo, el PM se compone de fuerzas resistivas, estáticas y dinámicas que generan tensión tisular, y no está claro si cada una de estas fuerzas contribuye a la lesión pulmonar durante la VMI.

Year	Authors	Type of Study	Country	Subject characteristics	Number of Subjects	Clinical Events	Conclusion
2016	Guerin et al.	Secondary analysis of data from 2 RCTs	ACURASYS trial – France PROSEVA – France and Spain	Both studies had similar characteristics: Early ARDS PaO ₂ /FiO ₂ < 150 mm Hg PEEP > 5 Ventilated by 6 ml/kg ideal body weight strategy	787	Mechanical power was compared between the survivors and non-survivors at day 90.	Mechanical power > 12 J/min was associated with worse probability of 90 days survival.
2017	Serpa Neto et al.	Retrospective cohort study	Stored database from Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, USA	Adults on mechanical ventilation for at least 48 h	3846	In-hospital mortality and its association with highest MP after 24 h.	Higher MP after the first 48 h of ventilation is independently associated with higher in-hospital mortality. Higher MP was also associated with higher ICU, 30-days and 1-year mortality along with less ventilator-free days and longer ICU and hospital length of stay.
2018	Serpa Neto et al.	Post hoc analysis	Stored data from 59 hospitals in USA.	Adults on mechanical ventilation for at least 48 h	8207 (Also includes the 3846 patients included in Serpa Neto study from 2017)	Primary outcome: In-hospital mortality.	MP was independently associated with in-hospital mortality. Also associated with ICU mortality, 30-day mortality, ventilator-free days, ICU and hospital length of stay. Consistent increase in the risk of death with MP higher than 17 J/min
2018	Fuller et al.	Secondary analysis of data from LOV-ED study	USA	Mechanically ventilated patients in the Emergency Department without ARDS at presentation.	1705	Primary Outcome: mortality. Secondary outcome: incidence of ARDS.	MP was independently associated with development of ARDS.
2019	Xie et al.	Observational	China	Moderate to severe ARDS	83	28-day mortality.	MP was significantly low among the survivors compared to non-survivors at 02448 and 72 h. ROC curve analysis showed that the MP at 0 and 72 h had a predictive value for the 28-day mortality.
2019	Li et al.	Observational cohort study	China	Moderate to severe ARDS	95	28-day survival. TGF-1 & CTGF levels. Association between MP and development of Pulmonary fibrosis.	MP and the expression levels of serum TGF-1 & CTGF were significantly higher in the patients that developed Pulmonary fibrosis (PF) compared to those who did not develop PF. There was a significant positive correlation between MP and serum TGF-1 & CTGF. Significant higher 28-day mortality among patients in high MP group (> 17 joules/min) compared to low MP group.

Year	Authors	Type of Study	Country	Subject characteristics	Number of Subjects	Clinical Events	Conclusion
2019	Parhar et al.	Observational cohort study	Canada	Patients admitted to ICU, requiring MV \geq 24 h and had PF ratio \leq 300 mmHg	986	28-day and 3-year mortality, 28-day ventilator free days, 28-day ICU free days, ICU mortality, ICU & Hospital length of stay.	MP > 22 J/min was associated with increased 28-day hospital & 3-year mortality. MP > 22 J/min was associated with lower vent free days, ICU free days and ICU mortality.
2019	Zhang et al.	Secondary analysis of data from RCTs	USA	Data from 8 different ARDS-Net trials was used. Patients on mechanical ventilation with a diagnosis of ARDS (PF ratio \leq 300 mmHg)	5159	90-day mortality. Predictive values of various ventilator parameters for 90-day mortality was compared.	MP normalized for lung compliance had the highest predictive value for 90-day mortality.
2019	Das et al.	Computational study	Brazil	Patients on mechanical ventilation with diagnosis of ARDS.	25	VILI indices were compared for their correlation with mortality	MP had a strong correlation with mortality.
2020	COVID-ICU (Schmidt et al.)	Prospective cohort study	France, Belgium and Switzerland	COVID patients admitted to the ICU and required invasive or non-invasive mechanical ventilation	1987	90 day mortality	There was no significant difference in mean delivered MP among survivors (26.1) and non-survivors (27.2 with $p = 0.120$).
2020	Tonna et al.	Observational cohort from 3 RCTs from ARDS network	USA	Data from 3 different ARDS-Net trials. Patients on mechanical ventilation with a diagnosis of ARDS (PF ratio \leq 300 mmHg)	2452	60-day mortality.	Increasing quintiles of mechanical power were significantly associated with mortality
2020	Umer et al.	Prospective cohort study	Canada	Data from the Toronto Intensive Care Observational Registry	7876	ICU mortality	Exposure to mechanical power greater than 17 J/min was associated with increased hazard of death.
2020	Coppola et al.	Retrospective analysis of previously published data	Original studies performed in multiple countries including Italy, Germany and Chile.	Data from 7 published studies	222	ICU mortality	MP was not different between the survivors and non-survivors. However, MP adjusted for well-inflated tissue and respiratory compliance were associated with ICU mortality.

Tabla 4. Estudios retrospectivos, observacionales y análisis secundarios de datos de estudios controlados aleatorizados en humanos que han relacionado el PM alto con VILI y peores resultados clínicos, incluyendo mortalidad. Tomado de Am J Med Sci, Paudel et al. (2021) (71)

En un estudio reciente, Wu et al. documentaron por primera vez que, en los pacientes bajo VMI con el diagnóstico de neumonía severa con ($n = 106$) o sin SDRAs ($n = 207$), el PM serial fue mayor en los no sobrevivientes que en los sobrevivientes desde el día 1 hasta el día 11 de la admisión a UCI. Estos hallazgos indican que el PM se asocia con la mortalidad a los 28 días en pacientes ventilados con neumonía grave, tanto en los grupos con SDRAs como sin SDRAs; además, el PM tuvo un mejor valor predictivo para la mortalidad a los 28 días que el DP (173).

4. ¿Todos los elementos del PM tienen el mismo impacto clínico?

El cálculo del PM comprende múltiples componentes, lo que dificulta que el médico establezca prioridades entre diferentes configuraciones del ventilador. Si la energía es alta, por ejemplo, ¿cuál de los cinco o seis parámetros del ventilador se debe cambiar primero? ¿Todos los elementos tienen el mismo peso?

En un estudio, Gattinoni et al. realizaron varios cálculos cambiando una variable a la vez del PM mientras mantenían todas las demás constantes. Demostraron que duplicar el VT lleva a que el PM se cuadruplica; duplicar la FR conduce a un aumento de 1,4 veces, y duplicar la PEEP a un aumento del doble del PM (61).

El PM también aumentó en un 37 % cuando el flujo de aire inspiratorio se incrementó en un 20 % en el mismo estudio mencionado anteriormente. El flujo de aire inspiratorio está estrechamente relacionado con fuerzas de cizallamiento en la parte superior de las células dentro de los bronquios respiratorios. Además, algunos informes han asociado los perfiles de flujo inspiratorio con el intercambio de gases, el trabajo respiratorio y las funciones cardiovasculares.

Este posible efecto del flujo de gas excesivo sobre la lesión pulmonar ha atraído menos atención que los factores enumerados hasta ahora. Sin embargo, tanto las consideraciones teóricas como la evidencia experimental (174) sugieren que, durante la VMI, no se puede descuidar la importancia del flujo. De hecho, el flujo puede considerarse como la velocidad a la que se produce una tensión determinada en el pulmón (*strain*).

Como el parénquima pulmonar se comporta aproximadamente como un cuerpo viscoelástico, cuanto mayor es la tasa de tensión, mayor es la resistencia que se desarrolla dentro de la matriz extracelular. Este proceso requiere energía, que es proporcional a la tasa de tensión y se disipa en el parénquima pulmonar. Esta energía disipada aumenta con la FR y la falta de homogeneidad pulmonar (37).

El otro parámetro infravalorado durante la práctica clínica es la FR. Los estudios en modelos experimentales sugieren que la FR elevada empeora el VILI, pero se desconoce la contribución relativa de la FR frente a otros factores. Este es un tema importante porque los médicos, a menudo, enfrentan el dilema de optimizar la estrategia ventilatoria cuando un componente afecta negativamente a otro componente de la protección pulmonar.

Por ejemplo, la disminución de la DP puede requerir mayores FR para mantener una eliminación adecuada de CO₂, con consecuencias netas desconocidas sobre los resultados clínicos. La evidencia reciente reveló que dos estrategias de ventilación (VT alto + Pplat 34 cmH₂O + DP 29 cmH₂O versus FR 40 + Pplat 17 cmH₂O + DP 9 cmH₂O) causaron el mismo grado de lesión pulmonar después de 48 horas, lo que sugiere que también el aumento de la frecuencia respiratoria podría causar un aumento de la lesión pulmonar importante (170).

Esto es consistente con los resultados de los estudios en animales realizados por Cressoni et al., en los cuales aumentaron el PM aumentando continuamente la FR de cerdos sanos, lo que resultó en VILI más grave en cerdos sanos con alta FR. Por lo tanto, este estudio confirmó *in vivo*, que la FR excesiva durante la ventilación mecánica en pacientes con SDRA de moderado a grave también causó VILI al aumentar la PM, lo que consecuentemente aumentó la mortalidad (172).

Sobre un análisis de 4549 pacientes con SDRA de una base de datos, Costa et al. encontraron que, entre las variables del ventilador que forman parte de la fórmula del PM, solo el DP y la FR tenían asociaciones significativas con la mortalidad. Estas dos variables combinadas según la fórmula $4 \times DP + FR$ fueron al menos tan informativas como el PM (figura 12) (158).

Además, el impacto del DP sobre la mortalidad fue cuatro veces mayor que el de la FR (el tamaño del efecto del aumento de un cmH₂O en el DP fue cuatro veces mayor que el aumento de una respiración/min en la FR). Las estrategias ventilatorias con VT más bajo y FR más alta pueden ser beneficiosas para pacientes con baja CRS (pacientes con más compromiso pulmonar, y con alto espacio muerto alveolar), pero no en pacientes con una CRS alta.

Aunque todavía son susceptibles de confusión residual, estos hallazgos sugieren que no solo es importante el grado de *stress* y *strain* por respiración (capturado por el DP), sino también la frecuencia con la que se repite el *stress/strain* (capturado por la FR) (158).

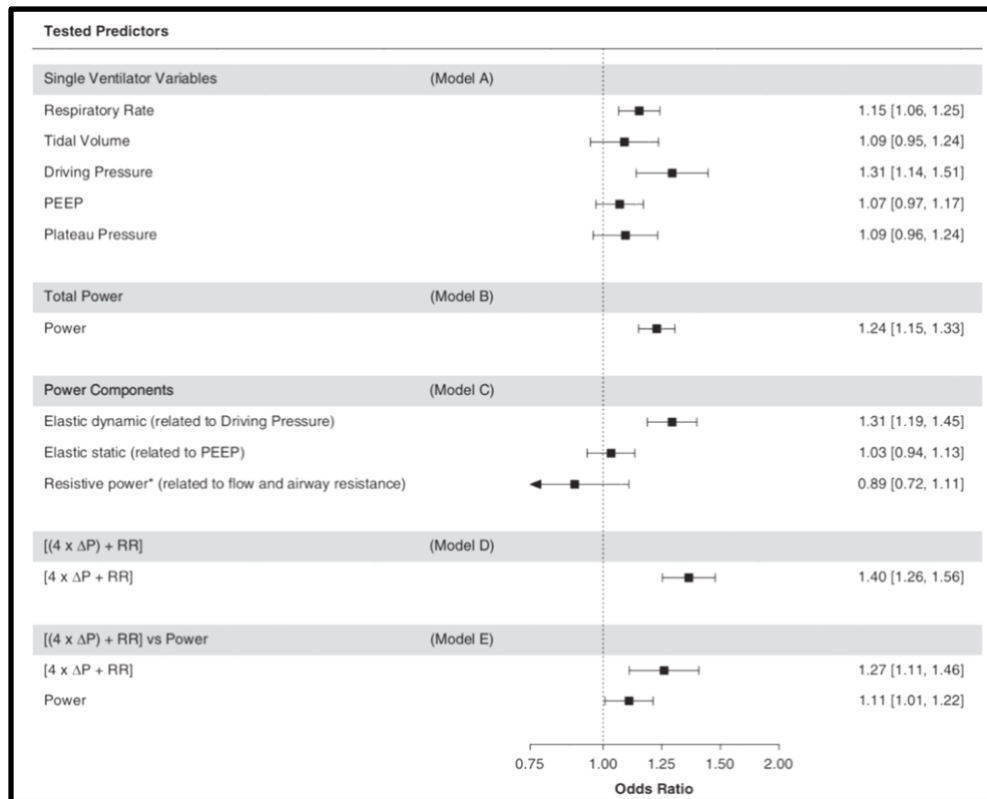


Figura 12. Forest plot de las razones de probabilidad (OR) para muerte en relación con el promedio de la población después del ajuste de siete covariables (ensayo, brazo de estudio, CRS, relación ventilatoria, pH arterial, PaCO₂, PaO₂/FiO₂) en el modelo de base. En el modelo A, se prueba si las variables individuales del ventilador (FR, VT, DP, PEEP y Pplat) se asociaron significativamente con la mortalidad. Nótese que el DP y la FR fueron las únicas variables del ventilador asociadas significativamente con la mortalidad. En el modelo B, se evalúa si el PM solo se asoció con la mortalidad. El PM total se asoció con la mortalidad. En el modelo C, se prueba si los tres componentes del PM (es decir, componentes elástico-dinámico, elástico-estático y resistivo) estaban asociados con la mortalidad después de una inclusión forzada en el modelo multivariable. Solo el componente elástico-dinámico se asoció significativamente con la mortalidad. En el modelo D, se prueba si la combinación lineal del DP y la FR [4 x DP + FR], ponderada de acuerdo con sus tamaños de efecto relativos en el modelo A, se asoció significativamente con la mortalidad. En el modelo E, se realizó un modelo multivariable combinando los modelos B y D para evaluar la asociación independiente de cada variable con el riesgo de mortalidad. La combinación lineal de DP y FR tuvo una asociación más fuerte con la mortalidad que el PM total, lo que demuestra que un modelo con estas variables supera las predicciones proporcionadas por el PM. Tomado de Am J Respir Crit Care Med, Costa et al. (2021) (158)

Así, el PM se asoció con la mortalidad durante la ventilación mecánica controlada en el SDRA, pero esto se debió, principalmente, a su componente elástico-dinámico ($0.098 \times VT \times FR \times 0.5 \times DP$) después de ajustarlo a la gravedad de la enfermedad. La adición de los otros dos componentes: el elástico-estático ($0.098 \times VT \times FR \times PEEP$) y el resistivo ($0.098 \times VT \times FR \times P_{pico} - P_{plat}$) degradó la asociación del PM con la mortalidad (158).

Estos hallazgos son compatibles con la hipótesis de que la carga cíclica de los pulmones debido a tensiones mecánicas oscilatorias es más dañina que la carga estática, y también está en línea con que las variables del ventilador utilizadas en el cálculo del PM, solo el DP y la FR, se asociaron de forma independiente con la supervivencia. Estas dos variables juntas fácilmente disponibles al lado de la cama fueron comparables con el PM en términos de predicción de mortalidad.

5. Umbrales de seguridad del PM

Otros aspectos importantes son sobre la definición de un PM seguro y los umbrales de seguridad superior e inferior apropiados, no existe aún un consenso claro sobre los umbrales que podrían definirse como un límite seguro de PM aplicado a un paciente.

Experimentalmente, se determinó en cerdos de 30 kg, que un umbral seguro estaba entre un límite superior de 12 J/min y un umbral inferior de 4-7 J/min. En otros estudios, basados en las características de la TC del pulmón, se determinó que un PM superior a 12 J/min podría generar VILI, independientemente de las diferentes combinaciones de cada componente (172).

Así mismo, en un análisis secundario de pacientes inscritos en dos ECA publicados anteriormente (Acurasys y Proseva), Guerin et al. intentaron definir un umbral seguro para el PM, y encontraron que el PM por encima de 12 J/min se asoció con una supervivencia menor en pacientes con SDRA y bajo ventilación mecánica de protección pulmonar (147).

En un estudio retrospectivo de dos grandes bases de datos de MIMIC-II y eICU (análisis post hoc) que incluyó a 8207 pacientes críticos en UCI bajo VMI en 59 hospitales de los EE. UU., Serpa et al. informaron que un PM superior a 17 J/min, calculado en el segundo día después de la admisión en la UCI, se asocia de forma independiente con una mayor mortalidad hospitalaria, incluso cuando se utilizaba un VT bajo (175).

Al igual en un estudio realizado por Ortiz et al., donde se analizaron datos de dos cohortes, se encontró que el PM superior a 17 J/min se asocia con un aumento en la mortalidad en la UCI, mortalidad a los 30 días, menos número de DLVMI y mayor duración de la estancia hospitalaria. Incluso con un bajo VT, un alto PM se asoció con mortalidad hospitalaria (OR 1,70 (1,32- 2,18) $p < 0,001$) (176).

Asimismo, Parhar et al., en un estudio publicado en el 2019, documentaron que el PM > 22 J/min (y sus determinantes Pplat y DP) no solo se asoció con una mayor mortalidad a los 28 días, sino también a los 3 años en pacientes con SDRA (177). De manera similar, en pacientes tratados con ECMO, el MP $> 14,4$ J/min, durante los primeros 3 días, fue la única variable ventilatoria asociada de forma independiente con la mortalidad hospitalaria a los 90 días (178).

Sin embargo, estos son solo valores promedio y, en teoría, la distribución del PM dentro del ciclo respiratorio puede desempeñar un papel igualmente importante. De hecho, el PM se concentra al comienzo de la inspiración durante la ventilación con presión de soporte; mientras que, en la ventilación controlada por volumen, la distribución del PM se distribuye de manera más equitativa a lo largo del tiempo inspiratorio. Además, la disipación del PM durante la espiración puede ser más uniforme si el flujo espiratorio es constante (179).

Por su parte, Sánchez et al. (180) analizaron la correlación entre el PM y los DLVMI, así como la capacidad de predicción para DLVMI. Estudiaron a 40 pacientes ingresados a la UCI que requirieron de VMI por más de 24 horas; calcularon el PM en las primeras 24 horas de estancia en UCI y determinaron los DLVMI, estancia y

mortalidad en UCI. Concluyeron que el PM y los DLVM tienen correlación inversa de magnitud intermedia, con adecuada capacidad predictiva para DLVMI con un punto de corte en 13 Joules/min.

6. PM normalizado

La falta de homogeneidad del pulmón se asocia con una distribución no homogénea de las fuerzas y, obviamente, del PM, lo que podría dar progresión a VILI. Para un PM determinado, la intensidad de la ventilación aumenta en el tejido pulmonar con menos áreas ventiladas y en la interfase entre áreas pulmonares con diferentes propiedades mecánicas. Esto sugiere que el área total del tejido pulmonar bien insuflado, así como el tejido pulmonar no homogéneo mal insuflado o no insuflado del todo, es un parámetro potencial importante para la normalización del PM.

Así, valores similares de PM podrían resultar en diferentes efectos sobre el sistema respiratorio, según la dimensión del pulmón ventilado (es decir, el tamaño BL) y la relación entre el pulmón y la elastancia de la pared torácica (es decir, Ptp). De hecho, para valores similares de PM, se podría entregar una energía mayor o menor respectivamente en el caso de una superficie pulmonar ventilada más pequeña o grande.

Zhang et al., al normalizar el PM al peso corporal predicho como sustituto del tamaño pulmonar, en un estudio que analizó 5159 pacientes (datos individuales de ocho ensayos controlados aleatorizados realizados por ARDSNet), informaron que el PM normalizado predice mejor la mortalidad hospitalaria en los casos de SDRA moderado y severo que el PM absoluto, el VT, la Pplat o el DP. Por lo que los autores concluyen que el resultado de sus análisis respaldaba la hipótesis de que el efecto del PM en VILI puede depender del tamaño pulmonar funcional (181).

Desafortunadamente, aunque la normalización del PM al peso corporal predicho es un método fácil, en los pacientes con SDRA, el tamaño de los pulmones no es proporcional al peso corporal como se mencionó en secciones previas.

Si el PM debe normalizarse teniendo en cuenta la superficie pulmonar disponible que la absorberá, es un tema de debate. Aunque la pregunta sigue sin respuesta, se dispone de algunas ideas a partir de análisis *post hoc*. La primera deriva del hecho de que el PM puede normalizarse a la masa de tejido pulmonar disponible para la ventilación; para este parámetro, se propuso la nomenclatura “intensidad” (distribución de la potencia por unidad de superficie pulmonar).

Para un PM dado, la intensidad es mayor en pulmones con menos áreas ventiladas, así como en la interfase entre zonas pulmonares con diferentes propiedades mecánicas (38). Esto está en consonancia con el hecho de que el VT, cuando se normalizó al PCI, mostró una mayor precisión que el valor absoluto. La intensidad puede aumentar si el PM aumenta sin cambios en el área de superficie pulmonar y/o en presencia de falta de homogeneidad regional en la aireación. Sin embargo, la intensidad puede reducirse o permanecer inalterada si tanto la potencia como el área de superficie pulmonar aumentan (p. ej., en presencia de reclutamiento pulmonar) (64).

Si la superficie pulmonar capaz de acomodar la transferencia de PM es grande, es menos probable que ocurra VILI. Por otro lado, si la superficie pulmonar es pequeña, es más probable que se desarrolle VILI para el mismo PM entregado. No solo la superficie pulmonar es importante para la progresión de VILI, sino también las interfases abiertas/cerradas, que se han asociado con una alta captación de [(18F)FDG], que aumenta proporcionalmente a la gravedad de la afección pulmonar. Por lo tanto, tanto el área total por ventilar como el compartimiento no homogéneo mal insuflado o desinsuflado representan parámetros importantes que deben monitorearse y usarse para la normalización de la transferencia del PM (182).

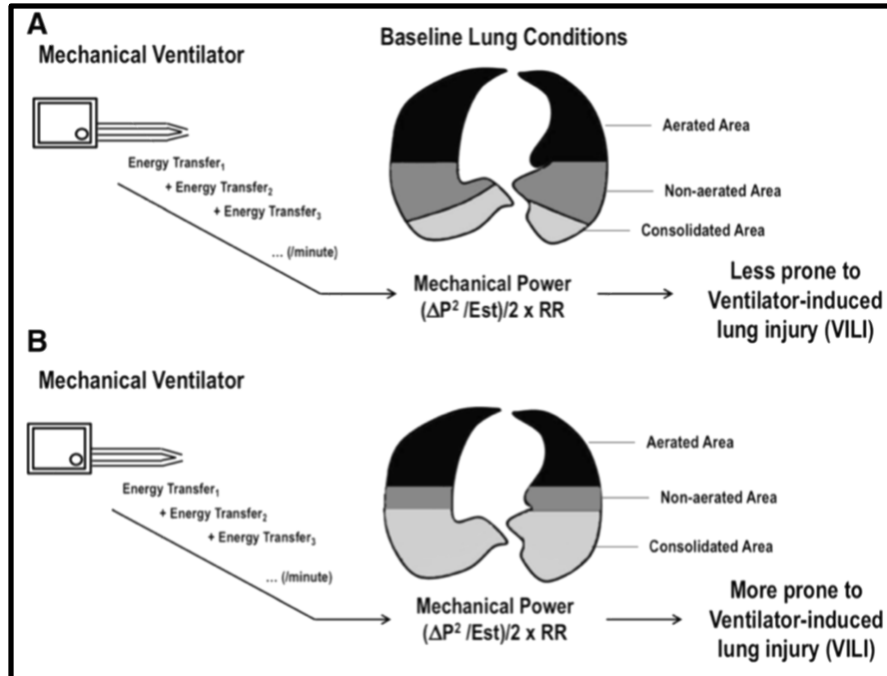


Figura 13. Interacción del PM según las condiciones pulmonares. Si la superficie pulmonar (que abarca áreas aireadas y no aireadas) capaz de acomodar la transferencia de energía es alta, es menos probable que ocurra VILI (A). Por el contrario, si la superficie pulmonar es baja, es probable que se desarrolle VILI para la misma PM entregada por el ventilador. Tomado de Intensive Care Med Exp, Silva et al. (2019) (38)

Por lo tanto, impresiona que el paso adicional para el uso clínico del PM es su “normalización” al tamaño del pulmón, ya que, para mover el sistema respiratorio de un elefante o un ratón, obviamente se requerirá energía diferente, y esto afectará los umbrales de seguridad. Sin embargo, el escalamiento debe aplicarse a humanos de diferentes edades, sexos y dimensiones pulmonares. Actualmente, este problema sigue sin resolverse, aunque se han hecho intentos de normalizar el PM para el peso corporal, la capacidad residual funcional y la distensibilidad (38).

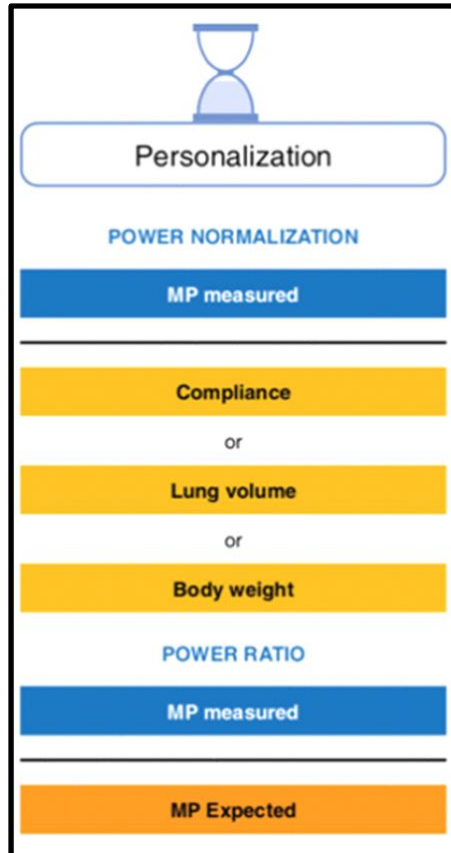


Figura 14. PM normalizado en función de valores antropométricos o valores funcionales como la distensibilidad o la capacidad residual funcional. Tomado de Intensive Care Med, Gattinoni et al. (2023) (179)

Se ha informado que el PM normalizado al tejido bien insuflado y a la CRS se asoció de forma independiente con la mortalidad de los pacientes que sufrían SDRA (183). Probablemente, porque la CRS y la cantidad de tejido bien inflado debería reflejar mejor la cantidad de tejido pulmonar aireado expuesto a la carga de energía durante la ventilación mecánica, debido a que el tamaño pulmonar funcional no siempre es proporcional al PCI en pacientes con SDRA; por ejemplo, el pulmón severamente comprometido puede tener un tamaño pulmonar funcional más pequeño independientemente de la altura del paciente.

7. PM y su relación con el destete

La ventilación mecánica es una importante medida de apoyo para salvar la vida de los pacientes en la UCI; sin embargo, la VMI prolongada puede provocar complicaciones como neumonía, barotrauma o atrofia diafragmática (184).

Simultáneamente, los retrasos en el destete se asocian con un mayor riesgo de morbilidad, mortalidad y estancia hospitalaria prolongada. Por lo tanto, la evaluación precisa del momento del destete, después de la mejora de la etiología, es de suma importancia en el manejo de pacientes con ventilación mecánica invasiva.

Estudios recientes concluyeron que el PM y el PM normalizado a la distensibilidad pulmonar dinámica (Cdyn-MP) antes de la primera prueba de respiración espontánea (SBT) se asociaron de forma independiente con los resultados del destete en pacientes traqueotomizados con ventilación mecánica prolongada y fueron marcadores de identificación del fracaso del destete en pacientes de alto riesgo (185).

Yan et al., en un estudio retrospectivo basado en la base de datos MIMIC-IV (n=3695), documentaron que el PM está asociado con los resultados del destete en paciente bajo VMI y es un predictor independiente del riesgo de fracaso del destete (PM > 11.3 J/min). El PM normalizado a CRS y al PCI mostraron una mayor capacidad en la predicción de destetes fallidos en comparación con el PM no ajustado (186).

Esto indica que Cdyn-MP y PCI-MP pueden reflejar mejor el tamaño pulmonar funcional y el estado fisiopatológico de los pulmones durante el destete en pacientes con ventilación mecánica. Además, son mejores representantes de la energía real entregada por el ventilador a los pulmones, por lo que tienen un mayor valor predictivo para los resultados del destete.

8. Limitaciones

El conocimiento actual sobre el concepto del PM tiene limitaciones que deberían ser abordadas en futuros estudios. Una de estas es que la mayoría los estudios hasta la fecha se han centrado en VCV. Por lo que sería de interés investigar los efectos de otros modos de ventilación, en particular la ventilación asistida y PCV. Durante la ventilación asistida, el ventilador mecánico proporciona energía mecánica junto con los músculos respiratorios.

Además, nuevos estudios teóricos y experimentales han dissociado el PM impartido por el respirador mecánico y por los músculos respiratorios durante la ventilación mecánica asistida. Sin embargo, se necesitan más estudios para determinar definitivamente el PM durante la ventilación asistida (38). Otro obstáculo para el uso del PM es que no existe una fórmula única y uniformemente aceptada para la estimación del PM al lado de la cama y la mayoría de los ventiladores para adultos en la actualidad disponibles no proporcionan tal medida.

Además, a partir del cuerpo de literatura actual, no está claro con qué frecuencia la entrega del PM requeriría evaluaciones. No está claro si representar un ciclo de ventilación mecánica de 24 horas con una evaluación del PM una vez al día o si múltiples evaluaciones del PM predicen el resultado con mayor precisión. También, se desconoce si existe una variabilidad inherente de las necesidades de ventilación mecánica del paciente dentro del ciclo de 24 horas que puede generar una amplia variación en la administración del PM al paciente durante un día.

Como el PM requiere un cálculo adicional, los pros y los contras de implementar una variable compleja como el PM en la práctica clínica pueden ser una tarea difícil de implementar. En algunas situaciones, puede ser que solo se logre una ligera ganancia práctica incremental para el paciente cuando se utilizan cálculos de PM en lugar de adoptar un enfoque más pragmático.

El enfoque pragmático incluiría confiar en la definición tradicional de ventilación de protección pulmonar, que posiblemente facilitaría el cumplimiento. Sin embargo, sin más estudios, no está claro qué riesgo o mejora puede estar disponible para los pacientes con SDRA en términos de afectar el VILI con la implementación de un protocolo de reducción de MP. Por lo tanto, la falta de ensayos controlados aleatorizados es la limitación más significativa del cuerpo de literatura sobre el PM.

Capítulo IX. DP y PM: estrategias complementarias

En un estudio unicéntrico que incluyó 942 pacientes, Wu et al. informaron que los cambios en el DP y el PM a las 48 horas del diagnóstico de SDRA tuvieron un valor predictivo superior para la mortalidad a los 30 días en comparación con el DP medido el día del diagnóstico de SDRA. En comparación con el PM y el DP calculado en el momento del diagnóstico de SDRA, el PM y el DP disminuyeron significativamente después de 2 días en los sobrevivientes. En los no sobrevivientes, el PM aumentó significativamente después de 2 días del diagnóstico, pero el DP no lo hizo (187).

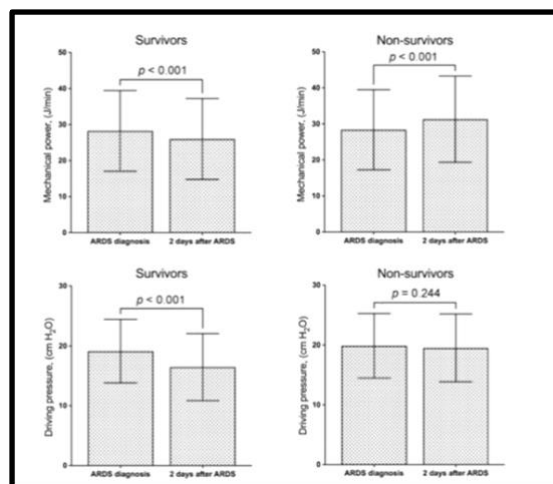


Figura 15. Gráfico de columnas de PM y DP entre sobrevivientes y no sobrevivientes el día del diagnóstico de SDRA y 2 días después del diagnóstico. Tomado de Diagnostics, Wu et al. (2023) (187)

Un cambio en el PM no exhibió un mejor valor predictivo para la mortalidad a los 30 días que el cambio en el DP y dado que el cálculo de los cambios en el DP es más fácil que el de los cambios en el PM, el primero puede ser la primera opción entre todos los parámetros respiratorios para evaluar la supervivencia en pacientes con SDRA a través de su monitorización continua, según concluyeron los autores (187).

Este resultado fue similar al informado en el estudio de Chang, el cual mostró que los pacientes con SDRA tenían la supervivencia más baja en el grupo con incrementos en serie del DP (188).

Por otra parte, en un estudio de Zhang et al., se documentó que la discriminación del DP en la predicción de la mortalidad fue ligeramente menor que el PM normalizado al PCI. Ellos mencionan que hay factores que no son capturados por el DP. Por ejemplo, la FR no se considera y ya se ha demostrado que es un importante determinante de VILI. La presión inspiratoria pico está relacionada con el flujo inspiratorio, lo que puede contribuir al aumento local de estrés influenciado por las propiedades viscoelásticas del tejido y existe evidencia de que, para una presión dada, la velocidad a la que se administra el VT juega un papel importante en la génesis del VILI. De nuevo, el DP no considera estos elementos (181).

Tonna et al realizaron un estudio para evaluar la fuerza relativa de la asociación del PM y el DP con la mortalidad, con el objetivo de proporcionar una respuesta a la pregunta sobre si el PM proporciona algún riesgo adicional de mortalidad que el DP sola (189).

Analizaron a los pacientes con SDRA de tres ECA (n=1294), reportaron que el DP se asoció significativamente, en un análisis ajustado, con la mortalidad hospitalaria a los 60 días (hazard ratio [HR] 1,44 [IC 95% 1,28, 1,62; p<0,001]). Reemplazando el DP por el PM, el HR fue 1,39 (IC 95% 1,28, 1,52; p < 0,001). Incluyendo tanto el DP como el PM en el mismo modelo, cada uno retuvo una relación significativa independiente con la mortalidad (DP: HR 1,2 [IC 95% 1,03, 1,4; p=0,018]; PM: HR 1,26 [IC 95% 1,11, 1,43; p < 0,001]). Por lo tanto, aunque ambos retuvieron un valor positivo para los índices de riesgo, cuando se analizaron juntos, el valor absoluto de los HR fue menor cuando se evaluaron de forma independiente, lo que quizás sugiera que los dos términos proporcionan algunos de los mismos elementos de riesgo.

Aunado a lo anterior, Urner et al. (128) analizaron a 13 939 pacientes y buscaron determinar si la fuerza de asociación entre la intensidad del PM y la mortalidad se mantuvo persistente en el tiempo. Examinaron la exposición diaria a un DP superior a 15 cm H₂O y un PM superior a 17 julios/min tomados de las evaluaciones diarias del ventilador. El aumento del DP y los valores de PM al inicio del estudio se asociaron con un riesgo proporcionalmente mayor de mortalidad en la UCI.

Es importante destacar que se asoció un aumento significativo en el riesgo de muerte con cada incremento diario en el DP (índice de riesgo 1,064, intervalo creíble del 95 % 1,057 –1,071) o PM (índice de riesgo 1,060, intervalo creíble del 95 % 1,053–1,066) y los autores demostraron que estas asociaciones se mantuvieron altas durante la duración de los días de VMI. También concluyeron que las intensidades más altas de ventilación mecánica reflejadas por el incremento del DP y el PM eran dañinas con un aumento significativo del riesgo de muerte, incluso durante periodos breves.

Debido a que se reportó un aumento significativo de muerte con cada incremento diario en el PM durante toda la ventilación mecánica, se puede deducir que incluso una pequeña disminución en el PM podría ser relevante si se mantiene a lo largo del tiempo (128).

Que el PM mantenga una relación significativa con la mortalidad, a pesar de ajustarse al DP, puede deberse a que depende de otros componentes además del propio DP. Los parámetros modificables clínicamente, como el flujo y la FR, también podrían tener un efecto sobre la mortalidad en los pacientes con SDRA. Al igual que el DP, el PM se puede normalizar según la distensibilidad como se mencionó, pero, además, incluye la FR y el flujo para cuantificar e incluir fuerzas repetitivas y dinámicas. Por lo tanto, el PM captura una energía aplicada de una manera que no lo hace el DP y proporciona una estimación de riesgo adicional más allá del DP por sí sola (189).

La predicción de resultados en pacientes de la UCI bajo VMI por insuficiencia respiratoria aguda es un desafío. Los puntajes de gravedad de la enfermedad, como el APACHE IV y el SAPS II, son efectivos para estimar el riesgo de muerte en la población general de la UCI. Para los pacientes de UCI con SDRA, se ha propuesto la definición de Berlín para SDRA, en cuanto a la clasificación del riesgo de muerte, aunque con un éxito limitado. Las asociaciones entre el DP y el PM y la mortalidad los hacen atractivos para su uso en la clasificación de riesgo de muerte. Sin embargo, se desconoce si el DP y el PM tienen valor pronóstico si se suman a la puntuación robusta y de uso frecuente APACHE IV y SAPS II.

En el estudio de Van Meenen et al., el cual fue un análisis *post hoc* (n = 839 bajo VMI, 22% SDRA) del estudio observacional MARS, en el que se calculó el DP y el PM a las 24 horas (después de la estabilización ventilatoria inicial); estos se asociaron con mortalidad a los 90 días, sin embargo, ni el DP ni el PM (juntos o separados) a las 24 horas demostraron tener validez predictiva más allá del puntaje APACHE IV y SAPS II (190).

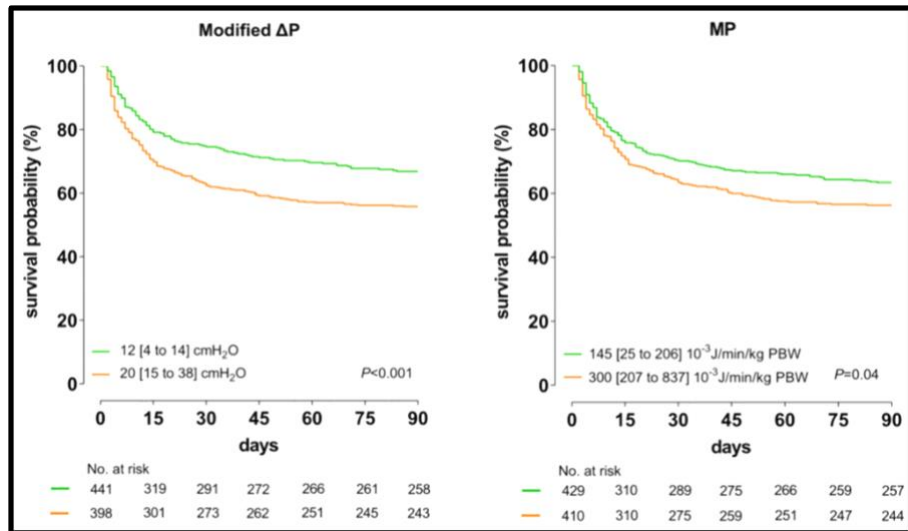


Figura 16. Curvas de Kaplan Meier para la mortalidad a los 90 días para los grupos de DP modificada alta y baja, y PM alto y bajo. Las curvas se compararon utilizando una prueba de rango logarítmico. Tomado de Intensive Care Med Exp, van Meenen et al. (2020) (190)

La relevancia del DP y del PM para la indicación ECMO VV apenas comienza. La pregunta clave que deben abordar los ensayos clínicos es el momento exacto en el que se necesita una descarga pulmonar y soporte ECMO VV para evitar más lesiones pulmonares inducidas por el ventilador. En otras palabras, deben determinarse los niveles de umbral para ecuaciones predefinidas en función de la estrategia de ventilación (167).

Capítulo X. Conclusiones

1. La aplicación de definiciones inflexibles para el diagnóstico de una entidad tan heterogénea como el SDRA no parece tener una justificación válida, máxime que muchos pacientes que no cumplen todos los criterios diagnósticos del síndrome se benefician de igual manera de las estrategias terapéuticas.
2. El VILI está ocasionado por un exceso de *stress* y *strain* en un pulmón funcionalmente pequeño y heterogéneo.
3. Toda estrategia ventilatoria que produzca una disminución del *stress* y *strain* pulmonar, reduzca la inhomogeneidad de este y proteja el volumen pulmonar funcional se relacionará con un mejor pronóstico en los pacientes con SDRA.
4. El DP parece ser la variable individual más robusta asociada con la mortalidad en pacientes con SDRA, ya que refleja el volumen pulmonar de ventilación efectiva.
5. El PM es una variable resumen derivada de sólidos fundamentos físicos y biológicos, pero dentro de sus componentes el DP y la FR son los que tienen el mayor impacto en el pronóstico de los pacientes.
6. La principal limitación del PM y el DP es la falta de evidencia con respecto a su aplicación en la ventilación asistida durante el proceso de destete de los pacientes.

Capítulo XI. Bibliografía

1. Mehta AB, Syeda SN, Wiener RS, Walkey AJ. Epidemiological trends in invasive mechanical ventilation in the United States: A population-based study. *J Crit Care.* 2015 Dec;30(6):1217-1221.
2. Wunsh H, Wagner J, Herlim M, Chong DH, Kramer AA, Halpern SD. ICU Occupancy and Mechanical Ventilator Use in the United States. *Crit Care Med.* 2013 Dec;41(12):2712-2719.
3. Pham T, Brochard LJ, Slutsky AS. Mechanical Ventilation: State of the Art. *Mayo Clin Proc.* 2017 Sep;92(9):1382-1400.
4. Pontoppidan H, Geffin B, Lowenstein E. Acute respiratory failure in the adults 3. *N Engl J Med.* 1972; 287(16):799-806.
5. Battaglini D, Sottano M, Ball L, Robba C, Rocco P, Pelosi P. Ten golden rules for individualized mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Med.* 2021 Jul;1(1):42-51.
6. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967 Aug 12;2(7511):319-323.
7. Maunder RJ, Shuman WP, McHugh JW, Marglin SI, Butler J. Preservation of normal lung regions in the adult respiratory distress syndrome. Analysis by computed tomography. *JAMA* 1986 May 9;255(18):2463-2465.
8. Gattinoni L, Marini JJ, Pesenti A, Quintel M, Mancebo J, Brochard L. The "baby lung" became an adult. *Intensive Care Med.* 2016 May;42(5):663-673.
9. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA* 2016 Feb, 23;315(8):788-800.
10. Boucher PE, Taplin J, Clement F. The Cost of ARDS: A Systematic Review. *Chest.* 2022 Mar;161(3):684-696.
11. Bosch NA, Lee MM, LeSieur MN, Law AC, Walkey AJ. Death due to irreversible hypoxemic respiratory failure in ARDSnet clinical trials. *J Crit Care.* 2022 Feb; 67:85–87.

12. Torres LK, Hoffman KL, Oromendia C, Diaz I, Harrington JS, Schenck EJ, et al. Attributable mortality of acute respiratory distress syndrome: a systematic review, meta-analysis and survival analysis using targeted minimum loss-based estimation. *Thorax* 2021 Dec;76 (12):1176–1185.
13. Auriemma CL, Zhuo H, Delucchi K, Deiss T, Lui T, Jauregui A, et al. Acute respiratory distress syndrome-attributable mortality in critically ill patients with sepsis. *Intensive Care Med.* 2020 Jun;46(6):1222–1231.
14. Bein T, Grasso S, Moerer O, Quintel M, Guérin C, Deja M, et al. The standard of care of patients with ARDS: ventilatory settings and rescue therapies for refractory hypoxemia. *Intensive Care Med.* 2016 May;42(5):699-711.
15. Menk M, Estenssoro E, Sahetya SK, Neto AS, Sinha P, Slutsky AS, et al. Current and evolving standards of care for patients with ARDS. *Intensive Care Med.* 2020 Dec;46(12):2157-2167.
16. Shaver CM, Bastarache JA. Clinical and biological heterogeneity in acute respiratory distress syndrome: direct versus indirect lung injury. *Clin Chest Med* 2014 Dec;35(4):639–653.
17. Cressoni M, Cadringer P, Chiurazzi C, Amini M, Gallazzi E, Marino A, et al. Lung inhomogeneity in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Jan;189(2):149–158.
18. Marini JJ, Gattinoni L. Time Course of Evolving Ventilator-Induced Lung Injury: The "Shrinking Baby Lung". *Crit Care Med.* 2020 Aug;48(8):1203-1209.
19. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med.* 2012 Oct;38(10):1573-1582.
20. Umbrello M, Formenti P, Bolgiaghi L, Chiumello D. Current Concepts of ARDS: A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2016 Dec 29;18(1):64.
21. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. The Consensus Committee. *Intensive Care Med.* 1994 Mar;20(3):225-232.

22. ARDS Definition Task Force; Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun;307(23):2526-2533.
23. Gorman EA, O'Kane CM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome in adults: diagnosis, outcomes, long-term sequelae, and management. *Lancet*. 2022 Oct;400(10358):1157-1170.
24. G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MBP, Antonelli M, et al. European Society of Intensive Care Medicine Taskforce on ARDS. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive Care Med*. 2023 Jun 16.
25. Matthay MA, Thompson BT, Ware LB. The Berlin definition of acute respiratory distress syndrome: should patients receiving high-flow nasal oxygen be included?. *Lancet Respir Med*. 2021 Aug;9(8):933-936.
26. Hultström M, Hellkvist O, Covaciu L, Fredén F, Frithiof R, Lipcsey M, et al. Limitations of the ARDS criteria during high-flow oxygen or non-invasive ventilation: evidence from critically ill COVID-19 patients. *Crit Care*. 2022 Mar;26(1):55.
27. Zimatore C, Pisani L, Lippolis V, Warren MA, Calfee CS, Ware LB, et al. Accuracy of the radiographic assessment of lung edema score for the diagnosis of ARDS. *Front Physiol* 2021 May;12:672823.
28. Sjoding MW, Taylor D, Motyka J, Lee E, Co I, Claar D, et al. Deep learning to detect acute respiratory distress syndrome on chest radiographs: a retrospective study with external validation. *Lancet Digit Health*. 2021 Jun;3(6):e340–e348.
29. Pham T, Pesenti A, Bellani G, Rubenfeld G, Fan E, Bugedo G, et al. Outcome of acute hypoxaemic respiratory failure: insights from the LUNG SAFE Study. *Eur Respir J*. 2021 Jun;57(6):2003317.
30. Brown SM, Grissom CK, Moss M, Rice TW, Schoenfeld D, Hou PC, et al. Nonlinear imputation of Pao₂/Fio₂ from Spo₂/Fio₂ among patients with acute respiratory distress syndrome. *Chest* 2016 Aug;150(2):307–313.

31. Wick KD, Matthay MA, Ware LB. Pulse oximetry for the diagnosis and management of acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2022 Nov;10(11):1086–1098.
32. Seeley E, McAuley DF, Eisner M, Miletin M, Matthay MA, Kallet RH. Predictors of mortality in acute lung injury during the era of lung protective ventilation. *Thorax*. 2008 Nov;63(11):994–998.
33. Ochiai R. Mechanical ventilation of acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care*. 2015 May;3(1):25.
34. Parker JC, Hernández LA, Peevy KJ. Mechanisms of ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med*. 1993 Jan;21(1):131-143.
35. International consensus conferences in intensive care medicine: Ventilator-associated Lung Injury in ARDS. This official conference report was cosponsored by the American Thoracic Society, The European Society of Intensive Care Medicine, and The Société de Réanimation de Langue Française, and was approved by the ATS Board of Directors, Jul 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(6):2118-2124.
36. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*. 2013 Nov;369(22):2126-2136.
37. Tonetti T, Vasques F, Rapetti F, Maiolo G, Collino F, Romitti F, et al. Driving pressure and mechanical power: new targets for VILI prevention. *Ann Transl Med*. 2017 Jul;5(14):286.
38. Silva PL, Ball L, Rocco PRM, Pelosi P. Power to mechanical power to minimize ventilator induced lung injury? *Intensive Care Med Exp*. 2019 Jul;7(Suppl 1):38.
39. Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, Caironi P, Valenza F, Polli F, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Aug;178(4):346-355.
40. Marini JJ, Rocco PRM, Gattinoni L: Static and dynamic contributors to VILI in clinical practice. Pressure, Energy, and Power. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Apr;201(7):767–774.

41. Gattinoni L, Marini JJ, Collino F, Maiolo G, Rapetti F, Tonetti T, et al. The future of mechanical ventilation: lessons from the present and the past. *Crit Care*. 2017 Jul;21(1):183.
42. Nieman GF, Satalin J, Andrews P, Habashi NM, Gatto LA. Lung stress, strain, and energy load: engineering concepts to understand the mechanism of ventilator-induced lung injury (VILI). *Intensive Care Med Exp*. 2016 Dec;4(1):16.
43. Kumar A, Pontoppidan H, Falke KJ, Laver MB. Pulmonary barotrauma during mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 1973 Jul-Aug;1(4):181-186.
44. Hayes DF, Lucas CE. Bilateral tube thoracostomy to preclude fatal tension pneumothorax in patients with acute respiratory insufficiency. *Am Surg* 1976 May;42(5):330-331.
45. Acute Respiratory Distress Syndrome Network; Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. 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 May;342(18):1301-1308.
46. Silva PL, Pelosi P, Rocco PR. Optimal mechanical ventilation strategies to minimize ventilator-induced lung injury in non-injured and injured lungs. *Expert Rev Respir Med*. 2016 Dec;10(12):1243-1245.
47. Protti A, Andreis DT, Milesi M, Lapichino GE, Monti M, Comini B, et al. Lung anatomy, energy load, and ventilator-induced lung injury. *Intensive Care Med Exp*. 2015 Dec;3(1):34.
48. Grasso S, Terragni P, Birocco A, Urbino R, Del Sorbo L, Filippini C, et al. ECMO criteria for influenza A (H1N1)-associated ARDS: role of transpulmonary pressure. *Intensive Care Med*. 2012 Mar;38(3):395-403.
49. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*. 1988 May;137(5):1159-1164.
50. Protti A, Andreis DT, Monti M, Santini A, Sparacino CC, Langer T, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation: any difference between statics and dynamics?. *Crit Care Med*. 2013 Apr;41(4):1046-1055.

51. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997 Mar;99(5):944-52.
52. Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol.* 1970 May;28(5):596-608.
53. Marini JJ, Jaber S. Dynamic predictors of VILI risk: beyond the driving pressure. *Intensive Care Med* 2016 Oct;42(10):1597-1600.
54. Cressoni M, Chiumello D, Algieri I, Brioni M, Chiurazzi C, Colombo A, et al. Opening pressures and atelectrauma in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2017 May;43(5):603-611.
55. Tierney DF. Ventilator-induced lung injury occurs in rats, but does it occur in humans? *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Dec;168(12):1414-1415.
56. Suki B, Hubmayr R. Epithelial and endothelial damage induced by mechanical ventilation modes. *Curr Opin Crit Care.* 2014 Feb;20(1):17-24.
57. Jiang D, Liang J, Fan J, Yu S, Chen S, Luo Y, et al. Regulation of lung injury and repair by Toll-like receptors and hyaluronan. *Nat Med.* 2005 Nov;11(11):1173-1179.
58. Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia ME, Budak MT, Rothenberg P, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med.* 2008 Mar 27;358(13):1327-1335.
59. Powers SK, Wiggs MP, Sollanek KJ, Smuder AJ. Ventilator-induced diaphragm dysfunction: cause and effect. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013 Sep;305(5):R464-477.
60. Schepens T, Dres M, Heunks L, Goligher EC. Diaphragm-protective mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care.* 2019 Feb;25(1):77-85.
61. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringer P, Herrmann P, Moerer O, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med.* 2016 Oct;42(10):1567-1575.
62. Marini JJ. Dissipation of energy during the respiratory cycle: conditional importance of ergotrauma to structural lung damage. *Curr Opin Crit Care.* 2018 Feb;24(1):16-22.

63. Needham DM, Yang T, Dinglas VD, Méndez-Téllez PA, Shanholtz C, Sevransky JE, et al. Timing of Low Tidal Volume Ventilation and Intensive Care Unit Mortality in Acute Respiratory Distress Syndrome. A Prospective Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jan;191(2):177–185.
64. Hubmayr RD, Pannu S. Understanding lung protection. *Intensive Care Med*. 2015 Dec;41(12):2184-2186.
65. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Feb;195(4):438–442.
66. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of “baby lung”. *Intensive Care Med*. 2005 Jun;31(6):776–784.
67. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998 Feb;338(6):347–354.
68. Needham DM, Yang T, Dinglas VD, Mendez-Tellez PA, Shanholtz C, Sevransky JE, et al. Timing of Low Tidal Volume Ventilation and Intensive Care Unit Mortality in Acute Respiratory Distress Syndrome. A prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jan;191(2):177–185.
69. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E; LUNG SAFE Investigators and the ESICM Trials Group. The LUNG SAFE study: a presentation of the prevalence of ARDS according to the Berlin Definition!. *Crit Care*. 2016 Sep;20(1):268.
70. Gattinoni L, Pesenti A, Bombino M, Baglioni S, Rivolta M, Rossi G, et al. Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure. *Anesthesiology*. 1988 Dec;69(6):824-832.
71. Paudel R, Trinkle CA, Waters CM, Robinson LE, Cassity E, Sturgill JL, et al. Mechanical Power: A New Concept in Mechanical Ventilation. *Am J Med Sci*. 2021 Dec;362(6):537-545.
72. Mattingley JS, Holets SR, Oeckler RA, Stroetz RW, Buck CF, Hubmayr RD. Sizing the lung of mechanically ventilated patients. *Crit Care*. 2011;15(1):R60.

73. Raschke RA, Stoffer B, Assar S, Fountain S, Olsen K, Heise CW, et al. The relationship of tidal volume and driving pressure with mortality in hypoxic patients receiving mechanical ventilation. *PLoS One*. 2021 Aug;16(8):e0255812.
74. Gattinoni L. Counterpoint: Is low tidal volume mechanical ventilation preferred for all patients on ventilation? *No. Chest*. 2011;140(1):11-13.
75. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, Muller T, Staudinger T, Brederlau J, et al. Lower tidal volume strategy (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(5):847–856.
76. Terragni P, 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 Oct;111(4):826–835.
77. Sklar MC, Munshi L. Advances in Ventilator Management for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Clin Chest Med*. 2022 Sep;43(3):499-509.
78. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Mar;5(1):18.
79. Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D, Montiel R, Ferrando C, Blanco J, et al. Open Lung Approach Network. Open Lung Approach for the Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pilot, Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med*. 2016 Jan;44(1):32-42.
80. Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators; Cavalcanti AB, Suzumura ÉA, Laranjeira LN, Paisani, DM, Damiani LP, Guimarães HP, et al. Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Oct;318(14),1335-1345.
81. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351(4):327–336.

82. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008 Feb;299(6),646-655.
83. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008 Feb;299(6),637-645.
84. Ball L, Serpa Neto A, Trifiletti V, Mandelli M, Firpo I, Robba, C, et al. Effects of higher PEEP and recruitment manoeuvres on mortality in patients with ARDS: A systematic review, meta-analysis, meta-regression and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med Exp*. 2020 Dec;8(Suppl1):39.
85. Borges JB, Hansen T, Larsson A, Hedenstierna G. The "normal" ventilated airspaces suffer the most damaging effects of mechanical ventilation. *Intensive Care Medicine*. 2017 Jul;43(7):1057-1058.
86. Suzumura EA, Figueiró M, Normilio-Silva K, Laranjeira L, Oliveira C, Buehler AM, et al. 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 Sep;40(9):1227–1240.
87. Borges JB, Hedenstierna G, Larsson A, Suárez-Sipmann F. Altering the mechanical scenario to decrease the driving pressure. *Crit Care*. 2015 Sep 21;19(1):342.
88. Constantin JM, Jabaudon M, Lefrant JY, Jaber S, Quenot JP, Langeron O, et al. Personalised mechanical ventilation tailored to lung morphology versus low positive end-expiratory pressure for patients with acute respiratory distress syndrome in France (the LIVE study): a multicentre, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2019 Oct;7(10):870–880.
89. Crotti S, Mascheroni D, Caironi P, Pelosi P, Ronzoni G, Mondino M, et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: a clinical study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jul;164(1):131-140.

90. Sahetya SK, Hager DN, Stephens RS, Needham DM, Brower RG. PEEP titration to minimize driving pressure in subjects with ARDS: a prospective physiological study. *Respir Care*. 2020 May;65(5):583–589.
91. Pelosi P, Ball L, Barbas CSV, Bellomo R, Burns KEA, Einav S, et al. Personalized mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2021 Jul;25(1):250.
92. Chen L, Del Sorbo L, Grieco DL, Junhasavasdikul D, Rittayamai N, Soliman I, et al. Potential for lung recruitment estimated by the recruitment-to- inflation ratio in acute respiratory distress syndrome. A clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jan;201(2):178–187.
93. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2008 Nov;359:2095-2104.
94. Beitler JR, Sarge T, Banner-Goodspeed VM, Gong MN, Cook D, Novack V, et al. Effect of Titrating Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) With an Esophageal Pressure-Guided Strategy vs an Empirical High PEEP-Fio2 Strategy on Death and Days Free From Mechanical Ventilation Among Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Mar;321(9):846-857.
95. Mauri T, Eronia N, Turrini C, Battistini M, Grasselli G, Rona R, et al. Bedside assessment of the effects of positive end-expiratory pressure on lung inflation and recruitment by the helium dilution technique and electrical impedance tomography. *Intensive Care Med*. 2016 Oct;42(10):1576-1587.
96. Pulletz S, Adler A, Kott M, Elke G, Gawelczyk B, Schadler D, et al. Regional lung opening and closing pressures in patients with acute lung injury. *J Crit Care*. 2012 Jun;27(3):323.e11-8.
97. Young D, Lamb SE, Shah S, MacKenzie I, Tunnicliffe W, Lall R, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Feb 28;368(9):806-813.

98. 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 Feb 28;368(9):795-805.
99. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, Cui X, Natanson C. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Dec 1;166(11):1510-1514.
100. Villar J, Ambros A, Soler JA, et al. Age, PaO₂/FIO₂, and plateau pressure score: a proposal for a simple outcome score in patients with the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2016;44(7):1361–1369.
101. Chacko B, Peter JV, Tharyan P, John G, Jeyaseelan L. Pressure-controlled versus volume-controlled ventilation for acute respiratory failure due to acute lung injury (ALI) or acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan;1(1):CD008807.
102. Rittayamai N, Katsios CM, Beloncle F, Friedrich JO, Mancebo J, Brochard L. Pressure-controlled vs volume-controlled ventilation in acute respiratory failure: a physiology-based narrative and systematic review. *Chest* 2015;148(2):340–355.
103. Gattinoni L, Giosa L, Bonifazi M, Pasticci I, Busana M, Macri M, et al. Targeting transpulmonary pressure to prevent ventilator-induced lung injury. *Expert Rev Respir Med*. 2019 Aug;13(8):737-746.
104. Bourenne J, Hraiech S, Roch A, Gainnier M, Papazian L, Forel JM. Sedation and neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med*. 2017 Jul;5(14):291.
105. Xie Y, Cao L, Qian Y, Zheng H, Liu K, Li X. Effect of Deep Sedation on Mechanical Power in Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome: A Prospective Self-Control Study. *Biomed Res Int*. 2020 Apr;2020:2729354.
106. Slutsky AS, Villar J. Early paralytic agents for ARDS? Yes, No, and sometimes. *N Engl J Med* 2019 May;380(21):2061–2063.
107. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al; ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010 Sep;363(12):1107-1116.

108. 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 Mar;17(2):R43.
109. Forel JM, Roch A, Marin V, Michelet P, Demory D, Blache JL, et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2006 Nov;34(11):2749-2757.
110. Price DR, Mikkelsen ME, Umscheid CA, Armstrong EJ. Neuromuscular Blocking Agents and Neuromuscular Dysfunction Acquired in Critical Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2016 Nov;44(11):2070-2078.
111. Moss M, Ulysse CA, Angus DC; National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. Reply. *N Engl J Med*. 2019 Aug;381(8):787-788.
112. Gattinoni L, Taccone P, Carlesso E, Marini JJ. Prone position in acute respiratory distress syndrome. Rationale, indications, and limits. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Dec;188(1):1286-1293.
113. Marini JJ. How I optimize power to avoid VILI. *Crit Care*. 2019 Oct 21;23(1):326.
114. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159-2168.
115. Albert RK, Keniston A, Baboi L, Ayzac L, Guérin C; Proseva Investigators. Prone position-induced improvement in gas exchange does not predict improved survival in the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(4):494-496.
116. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 2001 Aug;345(8):568-573.
117. Guérin C, Gaillard S, Lemasson S, Ayzac L, Girard R, Beuret P, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Nov;292(19):2379-2387.

118. Mancebo J, Fernández R, Blanch L, Rialp G, Gordo F, Ferrer M, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Jun;173(11):1233-1239.
119. Taccone P, Pesenti A, Latini R, Polli F, Vagginelli F, Mietto C, et al. Prone-Supine II Study Group. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009 Nov;302(18):1977-1984.
120. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 May;195(9):1253-1263.
121. Guérin C, Beuret P, Constantin JM, Bellani G, García-Olivares P, Roca O, et al. A prospective international observational prevalence study on prone positioning of ARDS patients: the APRONET (ARDS Prone Position Network) study. *Intensive Care Med*. 2018 Jan;44(1):22-37.
122. Carsetti A, Damia Paciarini A, Marini B, Pantanetti S, Adrario E, Donati A. Prolonged prone position ventilation for SARS-CoV-2 patients is feasible and effective. *Crit Care*. 2020 May;24(1):225.
123. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, et al; Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 May;378(21):1965-1975.
124. Urner M, Barnett AG, Bassi GL, Brodie D, Dalton HJ, Ferguson ND, et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation in patients with acute Covid-19 associated respiratory failure: comparative effectiveness study. *BMJ*. 2022; 377,e068723.
125. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, Iwashyna TJ, Slutsky AS, Fan E, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Lancet*. 2020;396(10257):1071-1078.

126. Rozenchwajg S, Guihot A, Franchineau G, Lescroat M, Bréchet N, Hékimian G, et al. Ultra-Protective Ventilation Reduces Biotrauma in Patients on Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med.* 2019 Nov;47(11):1505-1512.
127. Grieco DL, Chen L, Dres M, Brochard L. Should we use driving pressure to set tidal volume?. *Curr Opin Crit Care.* 2017 Feb;23(1):38-44.
128. Urner M, Jüni P, Hansen B, Wettstein MS, Ferguson ND, Fan E. Time-varying intensity of mechanical ventilation and mortality in patients with acute respiratory failure: a registry-based, prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2020 Sep;8(9):905-913.
129. Gilbert-Kawai ET, Mitchell K, Martin D, Carlisle J, Grocott MP. Permissive hypoxaemia versus normoxaemia for mechanically ventilated critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 May 7;2014(5):CD009931.
130. Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, Biester RC, Thompson BT, Bellamy SL, et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Jun;185(12):1307-1315.
131. ICU-ROX Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group; Mackle D, Bellomo R, Bailey M, Beasley R, Deane A, Eastwood G, et al. Conservative Oxygen Therapy during Mechanical Ventilation in the ICU. *N Engl J Med.* 2020 Mar;382(11):989-998.
132. Schjørring OL, Klitgaard TL, Perner A, Wetterslev J, Lange T, Siegemund M, et al. Lower or Higher Oxygenation Targets for Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *N Engl J Med.* 2021 Apr;384(14):1301-1311.
133. Bagedo G, Retamal J, Bruhn A. Driving pressure: a marker of severity, a safety limit, or a goal for mechanical ventilation? *Crit Care.* 2017 Aug;21(1):199.
134. Haudebourg AF, Tuffet S, Perier F, Razazi K, de Prost N, Mekontso A, et al. Driving pressure-guided ventilation decreases the mechanical power compared to predicted body weight-guided ventilation in the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2022 Jun;26(1):185.

135. Montoya J, Cornejo R. Driving Pressure, bases fisiológicas y aplicaciones clínicas. *Revista Chilena de Medicina Intensiva* 2019, 34(3):1-5.
136. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, Stewart TE, Briel M, Talmor D, Mercat A, Richard JC, Carvalho CR, Brower RG. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):747-55.
137. Goligher E, Costa ELV, Yarnell CJ, Brochard LJ, Stewart TE, Tomlinson G, et al. Effect of lowering VT on mortality in acute respiratory distress syndrome varies with respiratory system elastance. *Am J Respir Crit Care*. 2021 Jun;203(11):1378–1385.
138. Mezidi M, Yonis H, Aublanc M, Lissonde F, Luof-Durier A, Perinel S. Effect of end-inspiratory plateau pressure duration on driving pressure. *Intensive Care Med*. 2017 Apr;43(4):587–589.
139. Santini A, Votta E, Protti A, Mezidi M, Guérin C. Driving airway pressure: should we use a static measure to describe a dynamic phenomenon? *Intensive Care Med*. 2017 Oct;43(10):1544-1545.
140. Roca O, Goligher EC, Amato MBP. Driving pressure: applying the concept at the bedside. *Intensive Care Med*. 2023 May 16.
141. Yoshida T, Brochard L. Esophageal pressure monitoring: why, when and how? *Curr Opin Crit Care*. 2018 Jun;24(3):216–222.
142. Chiumello D, Carlesso E, Brioni M, Cressoni M. Airway driving pressure and lung stress in ARDS patients. *Crit Care*. 2016 Aug;20:276.
143. Tilmont A, Coiffard B, Yoshida T, Daviet F, Baumstarck K, Brioude G, et al. Esophageal pressure as a surrogate of pleural pressure in mechanically ventilated patients. *ERJ Open Res*. 2021 Mar;7(1):00646–2020.
144. Chen L, Grieco DL, Beloncle F, Chen GQ, Tiribelli N, Madotto F, et al. Partition of respiratory mechanics in patients with acute respiratory distress syndrome and association with outcome: a multicentre clinical study. *Intensive Care Med* 2022 Jul;48(7):888–898.

145. 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 Nov;30(11):2450–2456.
146. Goligher EC, Ferguson ND, Brochard LJ. Clinical challenges in mechanical ventilation. *Lancet.* 2016;387(10030):1856–1866.
147. Guérin C, Papazian L, Reignier J, Ayzac L, Loundou A, Forel JM. Effect of driving pressure on mortality in ARDS patients during lung protective mechanical ventilation in two randomized controlled trials. *Crit Care.* 2016 Nov;20(1):384.
148. Boscolo A, Sella N, Lorenzoni G, Pettenuzzo T, Pasin L, Pretto C, et al. Static compliance and driving pressure are associated with ICU mortality in intubated COVID-19 ARDS. *Crit Care.* 2021 Jul;25(1):263.
149. Yildirim S, Cinleti BA, Saygili SM, Senel E, Ediboglu O, Kirakli C. The effect of driving pressures in COVID-19 ARDS: Lower may still be better as in classic ARDS. *Respir Investig* 2021 Sep;59(5):628-634.
150. Neto AS, Hemmes SN, Barbas CS, Beiderlinden M, Fernández-Bustamante A, Futier E, et al. Association between driving pressure and development of postoperative pulmonary complications in patients undergoing mechanical ventilation for general anaesthesia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med.* 2016 Apr;4(4):272-280.
151. Wu HP, Hu HC, Chu CM, Kao KC. The association between higher driving pressure and higher mortality in patients with pneumonia without acute respiratory distress syndrome. *J Formos Med Assoc.* 2021 Jan;120(1 Pt 1):204–211.
152. Vieillard-Baron A, Matthay M, Teboul JL, Bein T, Schultz M, Magder S, et al. Experts' opinion on management of hemodynamics in ARDS patients: focus on the effects of mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2016 May;42(5):739–749.
153. Boissier F, Katsahian S, Razazi K, Thille AW, Roche-Campo F, León R, et al. Prevalence and prognosis of cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2013 Oct;39(10):1725–1733.

154. Mekontso Dessap A, Boissier F, Charron C, Begot E, Repesse X, Legras A, et al. Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome: prevalence, predictors, and clinical impact. *Intensive Care Med.* 2016 May;42(5):862–870.
155. Del Sorbo L, Goffi A, Tomlinson G, Pettenuzzo T, Facchin F, Vendramin A, et al. Effect of Driving Pressure Change During Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adults with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Crossover Physiologic Study. *Crit Care Med* 2020 Dec;48(12):1771-1778.
156. Chiu LC, Hu HC, Hung CY, Chang CH, Tsai FC, Yang CT, et al. Dynamic driving pressure associated mortality in acute respiratory distress syndrome with extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Intensive Care.* 2017 Dec;7(1):12.
157. Serpa Neto A, Schmidt M, Azevedo LC, Bein T, Brochard L, Beutel G, et al. Associations between ventilator settings during extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxemia and outcome in patients with acute respiratory distress syndrome: a pooled individual patient data analysis: Mechanical ventilation during ECMO. *Intensive Care Med.* 2016 Nov;42(11):1672–1684.
158. Costa ELV, Slutsky A, Brochard LJ, Brower R, Serpa-Neto A, Cavalcanti AB, et al. Ventilatory variables and mechanical power in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 Aug;204(3):303–311.
159. Pereira Romano ML, Maia IS, Laranjeira LN, Damiani LP, Paisani DM, Borges MC, et al. Driving pressure-limited strategy for patients with acute respiratory distress syndrome. A pilot randomized clinical trial. *Ann Am Thorac Soc* 2020 May;17(5):596–560.
160. Li Y, Zhang Q, Liu N, Tan XY, Yue H, Fang MX. The effect of driving pressure-guided ventilation strategy on the patients with mechanical ventilation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022 Aug;26(16):5835-5843.
161. Sahetya SK, Brower RG. The promises and problems of transpulmonary pressure measurements in acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care.* 2016 Feb;22(1):7-13.

162. Loring SH, Topulos GP, Hubmayr RD. Transpulmonary Pressure: The Importance of Precise Definitions and Limiting Assumptions. *Am J Respir Crit Care Med* 2016 Dec 15;194(12):1452-1457.
163. Yoshida T, Fujino Y, Amato MB, Kavanagh BP. Fifty years of research in ARDS. Spontaneous breathing during mechanical ventilation. Risks, mechanisms, and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2017 Apr;195(8):985-992.
164. Chiumello D, Gotti M, Guanziroli M, Formenti P, Umbrello M, Pasticci I et al. Bedside calculation of mechanical power during volume and pressure controlled mechanical ventilation. *Crit Care*. 2020 Jul 11;24(1):417.
165. Becher T, van der Staay M, Schädler D, Frerichs I, Weiler N. Calculation of mechanical power for pressure-controlled ventilation. *Intensive Care Med*. 2019 Sep;45(9):1321-1323.
166. Giosa L, Busana M, Pasticci I, Bonifazi M, Macri MM, Romitti F, et al. Mechanical power at a glance: a simple surrogate for volume-controlled ventilation. *Intensive Care Med Exp*. 2019 Nov;7(1):61.
167. Hoppe K, Khan E, Meybohm P, Riese T. Mechanical power of ventilation and driving pressure: two undervalued parameters for pre-extracorporeal membrane oxygenation ventilation and during daily management? *Crit Care*. 2023 Mar 14;27(1):111.
168. Vasques F, Duscio E, Pasticci I, Romitti F, Vassalli F, Quintel M, et al. Is the mechanical power the final word on ventilator-induced lung injury? we are not sure. *Ann Transl Med*. 2018 Oct;6(19):395.
169. Collino F, Rapetti F, Vasques F, Maiolo G, Tonetti T, Romitti F, et al. Positive End-expiratory Pressure and Mechanical Power. *Anesthesiology*. 2019 Jan;130(1):119-130.
170. Silva PL, Pelosi P, Rocco PR. Understanding the mysteries of mechanical power. *Anesthesiology*. 2020 May;132(5):949-950.
171. Wolfson MR, Bhutani VK, Shaffer TH, Bowen FW Jr. Mechanics and energetics of breathing helium in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1984 May;104(5):752-757.

172. Cressoni M, Gotti M, Chiurazzi C, Massari D, Algieri I, Amini M, et al. Mechanical power and development of ventilator-induced lung injury. *Anesthesiology*. 2016 May;124(5):1100–1108.
173. Wu HP, Chu CM, Chuang LP, Lin SW, Leu SW, Chang KW, et al. The Association between Mechanical Power and Mortality in Patients with Pneumonia Using Pressure-Targeted Ventilation. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Oct 10;11(10):1862.
174. Protti A, Maraffi T, Milesi M, Votta E, Santini A, Pugini P, et al. Role of Strain Rate in the Pathogenesis of Ventilator-Induced Lung Edema. *Crit Care Med* 2016 Sep;44(9):e838-845.
175. Serpa Neto A, Deliberato RO, Johnson AEW, Bos LD, Amorim P, Pereira SM, et al. Mechanical power of ventilation is associated with mortality in critically ill patients: an analysis of patients in two observational cohorts. *Intensive Care Med*. 2018 Nov;44(11):1914–1922.
176. Ortiz G, Cardinal P, Dueñas C, Garay M, Lara A, Aguirre A. Poder mecánico. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2021 Sep;21(3):214-251.
177. Parhar KKS; Zjadewicz K, Soo A, Sutton A, Zjadewicz M, Doig L; et al. Epidemiology, Mechanical Power, and 3-Year Outcomes in Acute Respiratory Distress Syndrome Patients Using Standardized Screening. An Observational Cohort Study. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2019 Oct;16(10):1263–1272.
178. Chiu LC, Lin SW, Chuang LP, Li HH, Liu PH, Tsai FC, et al. Mechanical power during extracorporeal membrane oxygenation and hospital mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2021 Jan 6;25(1):13.
179. Gattinoni L, Collino F, Camporota L. Mechanical power: meaning, uses and limitations. *Intensive Care Med*. 2023 Apr;49(4):465-467.
180. Sánchez K, Gutiérrez D, Cerón U. Asociación y valor predictivo del poder mecánico con los días libres de ventilación mecánica. *Med Crit*. 2017;31(6):320-235.
181. Zhang Z, Zheng B, Liu N, Ge H, Hong Y. Mechanical power normalized to predicted body weight as a predictor of mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2019 Jun;45(6):856–864.

182. Cressoni M, Chiumello D, Chiurazzi C, Brioni M, Algieri I, Gotti M, et al. Lung inhomogeneities, inflation and [18F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake rate in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J*. 2016 Jan;47(1):233–242.
183. Coppola S, Cacciopola A, Froio S, Formenti P, De Giorgis V, Galanti V, et al. Effect of mechanical power on intensive care mortality in ARDS patients. *Crit Care*. 2020 May;24(1):246.
184. Fernandez-Zamora MD, Gordillo-Brenes A, Banderas-Bravo E, Arboleda-Sánchez JA, Hinojosa-Pérez R, Aguilar-Alonso E, et al. Prolonged Mechanical Ventilation as a Predictor of Mortality After Cardiac Surgery. *Respir Care*. 2018 May;63(5):550-557.
185. Ghiani A, Paderewska J, Walcher S, Neurohr C. Mechanical power normalized to lung-thorax compliance predicts prolonged ventilation weaning failure: a prospective study. *BMC Pulm Med*. 2021 Jun;21(1):202.
186. Yan Y, Xie Y, Chen X, Sun Y, Du Z, Wang Y, et al. Mechanical power is associated with weaning outcome in critically ill mechanically ventilated patients. *Sci Rep*. 2022 Nov 16;12(1):19634.
187. Wu HP, Leu SW, Lin SW, Hung CY, Chen NH, Hu HC, et al. Role of Changes in Driving Pressure and Mechanical Power in Predicting Mortality in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Mar;13(7):1226.
188. Chang HC, Ho CH, Kung SC, Chen WL, Wang CM, Cheng KC, et al. Maintenance of low driving pressure in patients with early acute respiratory distress syndrome significantly affects outcomes. *Respir Res*. 2021 Dec;22(1):313.
189. Tonna JE, Peltan I, Brown SM, Herrick JS, Keenan HT. University of Utah Mechanical Power Study Group. Mechanical power and driving pressure as predictors of mortality among patients with ARDS. *Intensive Care Med*. 2020;46(10):1941-1943.
190. van Meenen DMP, Serpa Neto A, Paulus F, Merckies C, Schouten LR, Bos LD, et al. The predictive validity for mortality of the driving pressure and the mechanical power of ventilation. *Intensive Care Med Exp*. 2020 Dec;8(Suppl 1):60.