

PERITONEO COMO MEMBRANA DE OXIGENACIÓN ALTERNA

ARLEX MOSQUERA ESPINOSA

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN ANESTESIOLOGIA Y REANIMACION
NEIVA - HUILA
2012

PERITONEO COMO MEMBRANA DE OXIGENACIÓN ALTERNA

ARLEX MOSQUERA ESPINOSA

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Especialista
en Anestesiología y Reanimación.

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN ANESTESIOLOGIA Y REANIMACION
NEIVA - HUILA
2012

Nota de aceptación:

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, Septiembre del 2012

DEDICATORIA

A Dios por colocar en mi camino a mis Padres quienes fueron su instrumento, para regalarme lo más hermoso del mundo: LA VIDA,

A mi familia por todo el apoyo incondicional que me han brindado

*A mi querida esposa quien a pesar del tiempo ha estado siempre
junto a mí, en las buenas y en las malas.*

ARLEX

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa sus agradecimientos:

A la Universidad Surcolombiana por ser nuestro segundo hogar en el cual adquirimos los conocimientos para llevar a cabo esta investigación.

A cada uno de los miembros de este equipo, quienes aportaron conocimiento, alegría y actos de amistad que nos permitió mantenernos unidos.

A todos los que participaron en esta investigación.

Mil gracias.....

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	14
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
2. JUSTIFICACIÓN	17
3. ANTECEDENTES	18
4. OBJETIVOS	20
4.1 OBJETIVO GENERAL	20
4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	20
5. MARCO TEÓRICO	21
5.1 SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO	21
5.1.1 Factores de riesgo	22
5.1.2 Fisiopatología	24
5.1.3 Lesión pulmonar inducida por la ventilación	27
5.1.4 Manifestaciones clínicas	28
5.1.5 Diagnostico	29
5.2 TRATAMIENTO	30
5.2.1 Medidas generales	30
5.2.1.1 Control de la infección	30
5.2.1.2 Soporte nutricional	31
5.2.1.3 Otras medidas	31
5.2.1.4 Terapia hídrica	31
5.3 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	32
5.3.1 Agentes vasoactivos	32
5.3.2 Estrategias inmunomoduladoras	32

	Pág.	
5.3.3	Manejo ventilatorio	33
5.3.4	Otras opciones ventilatorias	38
5.3.4.1	Ventilación en decúbito prono	38
5.3.4.2	Ventilación con relación I:E invertida	39
5.3.4.3	Ventilación líquida	39
5.3.4.4	Óxido nítrico	40
5.3.4.5	Ventilación oscilatoria de alta frecuencia	40
5.3.4.6	Soporte vital extracorpóreo	40
5.4	DIÁLISIS PERITONEAL	41
5.5	ASPECTOS QUÍMICOS DEL PERÓXIDO DE HIDRÓGENO	42
5.5.1	Propiedades fisicoquímicas	43
5.5.2	Estereoquímica	43
5.5.3	Reactividad	43
5.5.3.1	Rol como agente oxidante y reductor	44
5.5.3.2	Aplicaciones Industriales	44
5.5.3.3	Aplicaciones Aeroespaciales	44
5.5.3.4	Restauración de objetos de arte	44
5.5.3.5	Uso terapéutico	45
6.	DISEÑO METODOLÓGICO	46
6.1	PROTOCOLO DE EXPERIMENTACIÓN	46
7.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	49
8.	RESULTADOS	50
8.1	PRESIÓN VENOSA PORTAL DE OXÍGENO	51
8.2	ELECTROLITOS VENOSOS PORTALES	52
8.3	PRESIÓN ARTERIAL DE OXÍGENO	53
9.	ANÁLISIS Y DISCUSIÓN	55
10.	CONCLUSIONES	57
11.	RECOMENDACIONES	58

	Pág.
BIBLIOGRAFÍA	59
ANEXOS	63

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1 Comparativa de gases sanguíneos	50

LISTA DE GRAFICAS

		Pág.
Grafica 1	Presión venosa portal de Oxígeno	51
Grafica 2	Niveles de potasio venoso Portal	52
Grafica 3	Presión arterial de Oxígeno	53

LISTA DE ANEXOS

		Pág.
Anexo A	Cronograma de actividades	64
Anexo B	Presupuesto	65

RESUMEN

La oxigenación tisular es un factor importante para la supervivencia de los pacientes críticamente enfermos, lo cual genera un aumento en la morbimortalidad. El peritoneo ha sido sugerido como membrana de intercambio alterna para otros órganos, como el riñon mediante la diálisis peritoneal. Sus características le confieren uso potencial en el intercambio gaseoso y la suplencia pulmonar.

Se realizó un estudio experimental animal en el que se tomaron 4 ratas Wistar macho a quienes se les colocó un catéter peritoneal a través del cual se les perfundió una solución oxigenada y a través de mediciones periódicas de presión de oxígeno venosa portal y electrolitos se compararon con los valores obtenidos previos a la infusión. Los resultados obtenidos fueron analizados mediante el programa EpiInfo.

Como resultados se obtuvieron cambios significativos en la presión parcial de oxígeno de la vena porta y variaciones electrolíticas principalmente en el potasio. Con el presente estudio se puede concluir que mediante un modelo experimental el peritoneo funciona como membrana de intercambio al utilizar una solución estabilizada de peróxido de hidrógeno al 1.5% en ratas, lo cual sugiere la realización de estudios a mayor escala para establecer un uso potencial en el tratamiento de patologías tan graves y frecuentes como la hipoxemia refractaria.

Palabras claves. Hipoxemia, Ventilación Peritoneal, Ratas, SDRA.

ABSTRACT

Tissue oxygenation is an important factor for the survival of critically ill patients, which leads to increased morbidity and mortality. The peritoneum has been suggested as alternative exchange membrane to other organs such as the kidney by peritoneal dialysis. Its features provide potential use in gas exchange and pulmonary substitution.

A study was conducted in the experimental animals were taken four male Wistar rats who were placed a peritoneal catheter through which were perfused oxygenated solution and through periodic measurements of portal venous oxygen pressure and electrolytes were compared with values obtained prior to infusion. The results were analyzed using EpiInfo.

As results were significant changes in the oxygen partial pressure in the portal vein and changes in electrolyte mainly potassium. With this study it can be concluded that the experimental model using a peritoneum membrane functions as the exchange by using a stabilized solution of hydrogen peroxide at 1.5% in rats, suggesting studies on a larger scale to establish a potential use in the treatment of pathologies such as severe and frequent refractory hypoxemia.

Keywords. Hypoxemia, peritoneal ventilation, Rats, ARDS.

INTRODUCCIÓN

La oxigenación tisular es un factor importante para la supervivencia de los pacientes críticamente enfermos, en enfermedades pulmonares severas como el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda ó en la fase descompensada de las patologías obstructivas tipo asma o Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica esto supone un aumento en la morbimortalidad. Se han utilizado diversas estrategias de ventilación mecánica sin lograr mejoría de los índices de oxigenación lo que ha llevado al desarrollo de técnicas alternativas para mejorar el contenido arterial de oxígeno. Los suplementos de oxígeno asociados a la ventilación mecánica tipo membrana de oxigenación extracorpórea, generador de oxígeno intravascular y el soporte cardiopulmonar percutáneo aplicados como terapia de rescate, no han mostrado mejoría significativa de los pacientes y se han asociado a incremento de la morbimortalidad por las complicaciones inherentes a estos procedimientos.

Estudios recientes han mostrado que la perfusión peritoneal puede funcionar como suplemento de oxigenación de manera homóloga a la diálisis peritoneal reemplazando la función renal. Se han estudiado diferentes sustancias transportadoras de oxígeno sin que se haya llegado a una conclusión sobre cual debería utilizarse. Algunos estudios muestran transportadores de oxígeno como hemoglobina en forma de eritrocitos empaquetados de las unidades utilizadas para transfusiones intravenosas colocados por una membrana de oxigenación extracorpórea, otros utilizan formas de la hemoglobina encapsuladas en lisosomas con mecanismos similares. Sin embargo se ha utilizado como medida alternativa sustancias transportadoras artificiales de oxígeno como los perfluorocarbonados con resultados benéficos desde el punto de vista experimental sin que esto signifique alguna aplicación clínica. También se han utilizado sustancias cristaloides y coloides con oxígeno disuelto en ellas con incrementos en la presión arterial de oxígeno.

El presente estudio utilizó una solución cristaloides con oxígeno disuelto con resultados equiparables a los realizados con las otras soluciones de los estudios encontrados en la literatura.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No ha sido posible realizar una estimación exacta de la incidencia de la injuria pulmonar aguda y del síndrome de distrés respiratorio agudo debido a la carencia de una definición uniforme y a lo heterogéneo de las causas y de las manifestaciones clínicas (1).

El primer estudio epidemiológico que utilizó la definición del consenso Europeo – Americano reportó una incidencia de 17.9 casos por cada 100000 habitantes para la injuria pulmonar aguda y de 13.5 casos para el síndrome de distrés respiratorio agudo (2). Este estudio se llevó a cabo en los países escandinavos en 1994, que informó una incidencia de 17,9 casos por 100.000 habitantes para la injuria pulmonar aguda y 13.5 casos por cada 100.000 habitantes para el SDRA. Basándose en los datos obtenidos durante los últimos años por el instituto nacional de salud patrocinado por estudio de red SDRA, la incidencia de SDRA se estima que es de 75 casos por cada 100.000 habitantes. La incidencia aumenta con la edad llegando a 306 por 100.000 personas-año para pacientes de edad entre 75 y 84 años. Con base en estas estadísticas, se estima que existen 190.600 casos en los Estados Unidos anuales, asociadas a 74.500 muertes (2). Hasta la década de 1990, la mayoría de los estudios mostraron una tasa de mortalidad del 40-70%. Sin embargo, dos estudios de los años noventa, mostraron que las tasas de mortalidad estaban en el rango de 30-40% (2).

Los pacientes con SDRA presentan estancias hospitalarias prolongadas, y con frecuencia desarrollan infecciones nosocomiales, especialmente la neumonía asociada al ventilador. Además, los pacientes suelen tener pérdida significativa de peso, debilidad muscular y deterioro funcional puede persistir durante meses después del alta hospitalaria (2).

La mayoría de las muertes en el SDRA son atribuibles a la falla multiorgánica y sepsis en lugar de una causa pulmonar primaria, aunque el reciente éxito de la ventilación mecánica con volúmenes más pequeños puede sugerir un papel de la lesión pulmonar como causa directa de muerte (2).

Los índices de oxigenación y ventilación, incluyendo la relación PAO_2/FIO_2 , no predicen el riesgo de muerte. Sin embargo, un factor de mal pronóstico es la disminución progresiva de la función pulmonar en la primera semana de tratamiento. No hay diferencias en la incidencia entre hombres y mujeres. Sin embargo, en pacientes con trauma se presentó un ligero predominio en las mujeres. Puede ocurrir en personas de cualquier edad. La distribución por edad

refleja la incidencia de las causas subyacentes. Como se señaló anteriormente, la incidencia de SDRA aumenta con la edad (2).

Teniendo en cuenta que a pesar de las múltiples opciones de tratamiento, los nuevos modos ventilatorios y estrategias de protección pulmonar, la hipoxemia refractaria continúa generando muertes y se hace necesaria la búsqueda de alternativas para corregir este problema. Se plantea como pregunta de investigación:

Puede incrementarse la presión de oxígeno de la vena porta mediante la infusión peritoneal de solución de peróxido de hidrógeno al 1.5%?

2. JUSTIFICACIÓN

Como se menciona anteriormente, a pesar de tener múltiples opciones de tratamientos biológicos, farmacológicos y ventilatorios para el SDRA, la hipoxemia refractaria sigue siendo factor determinante en la mortalidad de esta patología. Se hace necesario entonces, la búsqueda de herramientas que puedan modificar este agravante. En el momento se disponen de manera comercial diversos mecanismos de soporte pulmonar, la membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO por su sigla en inglés) ha sido la herramienta más utilizada, sin embargo su uso se asocia a alta tasa de complicaciones y efectos adversos secundarios a la respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por la bomba de circulación extracorpórea (3). Un segundo dispositivo denominado IVA Lung con funcionamiento similar al ECMO en cuanto a membrana de oxigenación, se diferencia de ésta última por utilizar el gasto cardiaco propio del paciente para expulsar la sangre hacia la membrana oxigenadora y regresarla al torrente sanguíneo (4).

Estos dispositivos si bien se hallan disponibles en el mercado, su costo sigue siendo elevado lo cual hace que en Instituciones de Salud con recursos limitados no puedan acceder a ellos.

Estudios previos han mostrado al peritoneo como órgano con potencial actividad de intercambio gaseoso lo cual mediante un mecanismo análogo a la diálisis peritoneal puede irrigarse una solución de intercambio con alto contenido de oxígeno y permita el paso de este gas a la circulación esplácnica y de allí a la circulación general mejorando la oxigenación sistémica, lo cual hace necesario la realización de estudios experimentales para ampliar esta teoría (5).

3. ANTECEDENTES

Debido a la alta morbi-mortalidad secundario a la hipoxemia en patologías respiratorias graves, se han hecho diversos trabajos que han buscado vías alternas para mejorar los índices de oxigenación a través de sistemas de ventilación extrapulmonar. Dentro de estos sistemas se tienen la membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO), el oxigenador endovenoso (IVOX), membrana de oxigenación intravenosa (MOI), el oxigenador intraluminal intestinal (IMO) entre otros, algunos de estos ya se han implementado en humanos, mientras que otros se hallan en fase de experimentación y perfeccionamiento .

La primera publicación relacionada con la búsqueda de un sistema de oxigenación alternativo planteaba la ventilación transrectal durante la resuscitación cardiopulmonar como posible vía de oxigenación sanguínea data de 1774. (6)

En 1984 investigadores del Departamento de Anestesia de la Universidad Erasmus de Rotterdam en Holanda y del Departamento de Anestesia de la Universidad Birmingham del Reino Unido perfundieron el peritoneo de 8 conejos con un perfluorocarbonado transportador de oxígeno llamado Fluosol-DA 20%. (7) La perfusión fue llevada a cabo con una bomba de circulación y un oxigenador de burbuja a una velocidad de flujo de 25mL/min. Se tomaron mediciones de gases arteriales con diferentes fracciones inspiradas de oxígeno desde 0,16 hasta 0,5.

Los valores de PaO₂ incrementaban significativamente con la FIO₂ pero descensos significativos de la PaCO₂ sólo fueron observados en animales que no estaban hipoxémicos. En 1985 el mismo equipo investigador repitió el ensayo usando ratas Wistar y comparando las soluciones Haemaccel una gelatina y un perfluorocarbonado FC43 (8). Las ratas fueron ventiladas con mezclas de gases hipóxicos para obtener una PaO₂ aproximada de 55 mmHg. Los dos grupos, cada uno de 6 ratas recibieron un protocolo similar al estudio anterior y se evaluaron los niveles arteriales de oxihemoglobina. Los resultados obtenidos mostraron que con el grupo del perfluorocarbonado se observaban incrementos significativos a los 15 minutos de iniciada la perfusión peritoneal mientras que con el grupo de la gelatina se lograban resultados similares a los 60 minutos.

En 1989 Bilge y colaboradores diseñaron un modelo experimental en el que se incluyeron 13 perros sometidos a perfusión peritoneal en el que probaron dos tipos de fluidos oxigenados y realizaron mediciones de gases arteriales antes y después del ensayo (9). Los líquidos examinados fueron perfluorocadelina y solución salina ligeramente hipertónica asociada con dextrosa. En este estudio se encontró que

los perros con función pulmonar normal no tuvieron incremento significativo de la presión arterial de oxígeno comparado con animales hipoxémicos.

En 1999 se publica un estudio realizado en la Universidad de California en San Francisco con el objetivo de evaluar los efectos sobre la oxigenación arterial sistémica y del sistema portal mediante la administración intraabdominal (intraperitoneal e intraluminal) de perfluorocarbonados saturados de oxígeno. Se tomaron 5 conejos machos raza Nueva Zelanda a quienes se les colocaron catéteres en la vena porta, en duodeno y en la arteria auricular posterior. Se les inyectó por vía peritoneal solución de perfluorocarbonado saturada de oxígeno y posteriormente se les realizó la inyección de la misma sustancia por vía duodenal. Se encontró incremento de la presión venosa de oxígeno de la vena porta y la oxigenación arterial sistémica (10).

En 2008 el Instituto de Investigaciones del Colegio Médico Nacional de Defensa de Japón (5), presenta un estudio realizado en 18 perros "beagle" machos, previa anestesia general y monitoria invasiva con línea arterial y catéter de Swan Ganz, se les coloca catéter intraperitoneal conectado a un circuito de perfusión que incluía una bomba centrífuga y una membrana de oxigenación. Se establecen 3 grupos de comparación, cada uno de 6 perros, el primer grupo recibió glóbulos rojos humanos oxigenados, el segundo grupo recibió solución salina oxigenada y el último grupo solución salina sin oxigenar. Se tomaron muestras seriadas de la línea arterial para su análisis. Los resultados mostraron incremento de la PaO₂ en el grupo de los glóbulos rojos.

En Latinoamérica el único estudio que se conoce sobre modelos experimentales de oxigenación peritoneal es el publicado por Hoyos y colaboradores en 2009(11) en donde en un modelo porcino tomaron 4 especímenes y a través de trócares de laparoscopia se les administró flujo continuo de oxígeno entre 5 y 6 litros por minuto manteniendo presión intraabdominal constante mediante el sistema PEROX. Luego de 5 horas se les inyectó ácido oleico intravenoso directo al pulmón y se continuó durante 4 horas el sistema PEROX. No encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los índices de oxigenación antes ni después de la inducción del SDRA.

En Colombia, se desconocen estudios experimentales sobre métodos de oxigenación alterna. El desarrollo de nuevos métodos asequibles a un bajo costo y con fácil implementación se convierte en un reto teniendo en cuenta que dispositivos como el ECMO o el IVOX no son muy fáciles de tener debido al alto costo que representan para el modelo actual de atención en salud.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Evidenciar los cambios en la Presión parcial de oxígeno de la vena porta luego de la infusión intraperitoneal de una solución de peróxido de hidrógeno al 1,5%.

4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Diseñar un protocolo de investigación que permita establecer las propiedades del peritoneo como membrana de intercambio gaseoso

Medir los electrolitos en la vena porta y determinar su posible afección con la intervención realizada

Contribuir con la generación de nuevas opciones de tratamientos para los trastornos de oxigenación sanguínea

Incentivar el desarrollo en investigación en ciencias básicas aplicadas a la práctica clínica

5. MARCO TEÓRICO

5.1 SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO

El síndrome de distrés respiratorio agudo fue inicialmente descrito durante la primera guerra mundial en pacientes que presentaban patologías no torácicas, pancreatitis severas y otras patologías que presentaban una alteración aguda y severa de la estructura y función pulmonar secundaria a una injuria inflamatoria aguda que ocasiona edema pulmonar difuso producto de un aumento de la permeabilidad del capilar pulmonar. Sus características clínicas distintivas, incluyen un deterioro de la oxigenación, disminución de la compliance pulmonar y de la capacidad pulmonar residual e infiltrados pulmonares bilaterales en la radiografía de tórax, aparecen horas o días después de una injuria pulmonar directa o de un insulto sistémico (12). El manejo de la insuficiencia respiratoria que ocasiona requiere de soporte ventilatorio mecánico en la mayoría de los casos. En esta área los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la lesión pulmonar, ha causado cambios importantes en los métodos tradicionales de ventilación mecánica permitiendo desarrollar novedosos modos ventilatorios y medidas protectoras complementarias que junto con la mejoría en los métodos de soporte vital han permitido una disminución significativa de la mortalidad aunque sigue siendo muy elevada (13).

Desde su primera descripción, en 1967, el SDRA (Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo) ha recibido más atención que ninguna otra entidad aislada dentro de los cuidados intensivos. Durante el paso de más de 30 años se han producido avances en el conocimiento de su epidemiología y su fisiopatología aunque sigue siendo una condición devastadora y su tratamiento continúa siendo básicamente de soporte. Se propusieron como criterios para su diagnósticos de disnea severa, taquipnea, cianosis refractaria a la oxigenoterapia, pérdida de la compliance pulmonar y la presencia de un infiltrado alveolar difuso en la radiografía de tórax y lo llamaron "síndrome de distrés respiratorio del adulto" por su estrecha semejanza con el distrés respiratorio en los niños. Debido a que esta definición inicial carecía de criterios específicos que pudieran ser usados para identificar la entidad sistemáticamente existieron controversias sobre su incidencia, su historia natural y su mortalidad (14).

En 1994 se publicaron los resultados de una reunión de expertos de la Sociedad Americana del Tórax y la Sociedad Europea de medicina intensiva que tuvo como objetivo desarrollar una definición uniforme del síndrome de distrés respiratorio agudo como ayuda en los proyectos de los experimentos clínicos. En esta conferencia de consenso europeo – americano (CCEA) los investigadores

estuvieron de acuerdo en que el síndrome de distrés respiratorio agudo es la forma más severa de injuria pulmonar aguda y recomendaron que el síndrome fuera llamado "síndrome de distrés respiratorio agudo" (14).

Ellos proponen como criterios para el diagnóstico de la injuria pulmonar aguda (injuria pulmonar aguda) y el síndrome de distrés respiratorio agudo:

- Desarrollo agudo.

- Presencia de un infiltrado bilateral en una radiografía anteroposterior de tórax.

- Presión en cuña de la arteria pulmonar > 18 mmHg o ausencia de evidencias clínicas de hipertensión de la aurícula izquierda.

- Punto de corte de la relación PAO₂ / FIO₂ menor de 300 (independientemente del empleo o no de PEEP) para la injuria pulmonar aguda y menor de 200 para el síndrome de distrés respiratorio agudo, siendo esta la única diferencia entre ellos.

Finalmente la actual definición clínica no específica la enfermedad subyacente ni explica el mecanismo por el cual es lesionado el pulmón, su importancia radica en que la tasa de mortalidad varía dependiendo de la etiología (12).

5.1.1 Factores de riesgo. Los datos sobre los factores y marcadores de riesgo se han generado primariamente para el síndrome de distrés respiratorio agudo lo que refleja sus limitaciones; estos pueden ser divididos en aquellos que causan una injuria pulmonar directa (primaria) y aquellos que producen una lesión pulmonar indirecta (secundaria) en el marco de un proceso sistémico (15).

La prevalencia de cualquier condición de riesgo varía considerablemente en las diferentes instituciones pero de manera general la sepsis es la más común. El riesgo de distrés aumenta si junto a los factores y marcadores de riesgo el paciente tiene condiciones predisponentes entre ellas se encuentran:

- Edad avanzada

- Sexo femenino
- Alcoholismo
- Tabaquismo
- Enfermedad pulmonar crónica
- Severidad de la enfermedad subyacente
- Combinación de factores de riesgo.

Algunos datos sugieren que los pacientes con diabetes mellitus pueden tener una incidencia disminuida del síndrome de distrés respiratorio agudo. Las razones exactas de esta probable mejoría permanecen poco claras pero pueden estar relacionadas con mejoras en el tratamiento de la enfermedad subyacente, tratamientos más efectivos para la sepsis, cambios en los métodos de ventilación y una mejoría en los cuidados de soporte en pacientes críticamente enfermos. Se considera que la hipoxemia y la falla respiratoria son causas infrecuentes de muerte (16).

Los factores cuya presencia pueden ser usados para predecir el riesgo de muerte en el momento del diagnóstico de la injuria pulmonar aguda y el síndrome de distrés respiratorio agudo incluyen las hepatopatías crónicas, disfunción de órganos no pulmonares, sepsis y edad avanzada. La severidad del síndrome de distrés respiratorio agudo en el momento de su diagnóstico, determinada por el grado de anormalidad de la oxigenación (PAO_2/FIO_2) no está relacionado con el estado al egreso.

En muchos pacientes la función pulmonar regresa cerca de lo normal entre 6 y 12 meses, a pesar de la injuria pulmonar. Enfermedades severas y una ventilación prolongada identifica a los pacientes de alto riesgo para que persistan anormalidades de la función pulmonar.

5.1.2 Fisiopatología. El síndrome de distrés respiratorio agudo se asocia con un daño alveolar difuso (DAD) y lesión pulmonar endotelial capilar. La primera fase se describe como exudativa, mientras que la fase posterior fibroproliferativa. (16)

El SDRA temprano se caracteriza por un aumento en la permeabilidad de la barrera alvéolo-capilar que conduce a un flujo de líquido en los alvéolos. La barrera alvéolo-capilar está formada por el endotelio microvascular y el revestimiento epitelial de los alvéolos. El sitio principal de la lesión puede ser enfocado ya sea en el endotelio vascular (por ejemplo, sepsis) o el epitelio alveolar (por ejemplo, la aspiración de contenido gástrico).

El pulmón es un órgano especialmente susceptible a la injuria por varias razones:

Tiene la mayor superficie epitelial entre todos los órganos del organismo, con un área de superficie alveolar entre 50 y 100 m², con un extenso lecho vascular que contiene un gran número de células polimorfonucleares marginadas.

Los macrófagos alveolares son las células no parenquimatosas más abundantes en el pulmón jugando un papel central en el mantenimiento de la estructura y función pulmonar normal por un variado número de mecanismos que incluye su habilidad para la fagocitosis, en la presentación de antígenos, síntesis y liberación de mediadores.

Además existen un número de células inflamatorias presentes en el pulmón, muchas de las células estructurales (tanto las epiteliales, las endoteliales como las intersticiales) pueden producir una multitud de mediadores pro - inflamatorios en respuesta a una variedad de estímulos.

El complejo proceso fisiopatológico que culmina expresándose clínicamente como una injuria pulmonar aguda o como un síndrome de distrés respiratorio agudo incluye un delicado equilibrio entre respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias generadas por el evento lesivo.

La elaboración incontrolada de sustancias proinflamatorias en respuesta a una lesión pulmonar es uno de los mecanismos que eventualmente conduce al desarrollo de una injuria pulmonar aguda y un síndrome de distrés respiratorio agudo; aunque también es posible que se deban a una falla de la respuesta de las

citoquinas antiinflamatorias en un individuo susceptible más que la activación exagerada de sustancias proinflamatorias.

Como resultado de la lesión epitelio - endotelial se produce acumulo de líquido a nivel intersticial y alveolar, junto con las alteraciones del surfactante, dificulta el intercambio gaseoso. Estudios realizados por tomografía por emisión de positrones han demostrado un incremento uniforme de la permeabilidad vascular en todas las regiones pulmonares, mientras que la densidad pulmonar total y extravascular esta aumentada en las zonas pulmonares declive en estrecha relación con la presión hidrostática sobreimpuesta, o sea, que el aumento de la presión por pulmones edematosos sobre las regiones pulmonares declives es el mayor determinante de las atelectasias en tales zonas. Con la formación de atelectasias es mayor el porcentaje de tejido no ventilado y perfundido, acentuándose más la hipoxemia. La hipoxemia se produce injuria pulmonar aguda principalmente por un incremento del shunt intrapulmonar y esto se debe al exudado intralveolar, la fibrosis tisular y a la presencia de microatelectasias. Algunas regiones pulmonares están pobremente ventiladas debido a que su compliance esta disminuida (en los estadios iniciales por edema e infiltrado inflamatorio y en los tardíos por fibrosis intersticial) o a las elevadas resistencias de sus vías aéreas (debido a la inflamación regional y extravasación de fluidos intersticiales).

Estas unidades con relación V/Q baja pueden contribuir a la hipoxemia. El ensanchamiento de los septos alveolares por el edema intersticial, separación de las membranas basales epiteliales y endoteliales y el engrosamiento del epitelio alveolar (compuesto fundamentalmente por neumocitos tipo 2) sugiere que el deterioro de la difusión puede ser otro factor que contribuya a la hipoxemia. Otras unidades pulmonares pueden ser sobreventiladas si su compliance es alta o su flujo regional esta reducido por microtrombos y obliteración capilar. Estas unidades producen un aumento del espacio muerto y eleva los requerimientos ventilatorios. Las lesiones patológicas en el síndrome de distrés respiratorio agudo varían considerablemente con el tiempo de evolución de la enfermedad. Estas alteraciones se describen en tres fases que se superponen de forma variable en el tiempo y espacio (regiones diferentes de los pulmones)

En los casos severos de distrés la densidad pulmonar es tres veces mayor que la de pulmones normales, las zonas colapsadas y consolidadas pueden extenderse del 70 al 80 % de los campos pulmonares quedando reducida la porción pulmonar funcional a un 20 – 30 % de un pulmón normal. La compliance de esta pequeña cantidad de tejido residual funcional es normal lo que sustenta la idea que el pulmón del síndrome de distrés respiratorio agudo no está difusamente rígido pero que el tejido pulmonar normal es tan pequeño que toma la dimensión de un

pulmón de niño (baby lung). Estas observaciones fueron la razón para cambios en el marco ventilatorio convencional.

Se cree los neutrófilos juegan un papel importante en la patogénesis del SDRA. La evidencia de esto proviene de estudios de lavado broncoalveolar (LBA) y las muestras de biopsia pulmonar en el SDRA temprano. A pesar de la aparente importancia de los neutrófilos en el SDRA, el síndrome puede desarrollarse en pacientes con neutropenia profunda, y la secreción de granulocitos y factor estimulante de colonias (G-CSF) en pacientes con neumonía asociada al ventilador no promueve el desarrollo del SDRA. Esta y otras evidencias sugieren a algunos que los neutrófilos observados en el SDRA pueden ser parte del reactivo y no causa.

Las citoquinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF), leucotrienos, factor inhibidor de los macrófagos, y muchos otros, junto con el secuestro de plaquetas y la activación, también son importantes en el desarrollo de SDRA. Un desequilibrio de citoquinas pro inflamatorias y antiinflamatorias ocurre después del desencadenante, como la sepsis. La evidencia de estudios en animales sugiere que el desarrollo del SDRA puede ser promovida por la presión positiva de aire entregado a los pulmones por la ventilación mecánica. Esto se denomina lesión pulmonar asociada a la ventilación.

El SDRA se expresa como un proceso homogéneo. Los alvéolos normales, presentan sobre distensión por el volumen entregado, dando lugar a barotrauma (neumotórax y el aire intersticial). Los alvéolos dañados por SDRA puede experimentar un mayor perjuicio por las fuerzas ejercidas por el ciclo de colapso en el final de la espiración y la reexpansión por la presión positiva en la siguiente inspiración (así llamado volutrauma). Además de los efectos mecánicos en los alvéolos, estas fuerzas promover la secreción de citoquinas pro inflamatorias con la inflamación resultando en deterioro y edema pulmonar. El uso de presión positiva al final de la espiración (PEEP) para disminuir el colapso alveolar y el uso de bajos volúmenes corrientes y niveles limitados de las presiones de llenado de inspiración parecen ser beneficiosos en la disminución de la lesión pulmonar observada asociada a la ventilación.

El SDRA causa un marcado aumento de shunt intrapulmonar, dando lugar a una hipoxemia severa. A pesar de altas concentraciones de oxígeno inspirado están obligados a mantener la oxigenación tisular adecuada y la vida, las medidas adicionales, como el reclutamiento pulmonar con presión positiva al final de la espiración (PEEP), se requiere a menudo. Teóricamente, los altos niveles de FIO₂ pueden causar daños alveolares difusos a través de radicales libres, llamados

colectivamente la toxicidad por oxígeno. En general, las concentraciones de oxígeno superior al 65% durante períodos prolongados (mayores a un día) pueden resultar en daño alveolar difuso, formación de membrana hialina y finalmente fibrosis.

El SDRA está asociado con hipertensión pulmonar, vasoconstricción de la arteria pulmonar que probablemente contribuye a la falta de acople entre la ventilación-perfusión y es uno de los mecanismos de hipoxemia. La normalización de las presiones en la arteria pulmonar se produce cuando el síndrome se resuelve. El desarrollo de la hipertensión pulmonar progresiva se asocia con un mal pronóstico.

La fase aguda del SDRA usualmente se resuelve por completo. Cuando se produce la fibrosis pulmonar, los espacios alveolares se llenan de células mesenquimales y aparecen vasos sanguíneos nuevos. Este proceso parece que será facilitado por la interleuquina (IL-1). La progresión a la fibrosis se puede predecir al inicio del curso por el hallazgo de niveles elevados de péptido procolágeno III (PCP-III) en el líquido obtenido por BAL. Esto y la constatación de la fibrosis en la biopsia se correlacionan con una tasa de aumento de la mortalidad (16).

5.1.3 Lesión pulmonar inducida por la ventilación. Uno de los cambios más importantes que se ha producido en los últimos años en relación con el síndrome de distrés respiratorio agudo, consiste en la aparición del concepto que la ventilación mecánica puede dañar a un pulmón, tanto al sano como al previamente lesionado, además de retardar la curación de un pulmón lesionado, a esto se denomina injuria pulmonar inducida o asociada con la ventilación, caracterizándose por la aparición de edema, depleción del surfactante y formación de membranas hialinas (17).

El concepto de que altas presiones en la vía aérea durante la ventilación a presión positiva puede causar lesiones que se manifiestan como fugas de aire ha sido investigado por más de 50 años. El gradiente de presión entre los alvéolos y vainas vasculares puede incrementarse temporalmente y el aire puede alcanzar el tejido intersticial. El aire puede entonces seguir a lo largo de las vainas broncovesiculares hacia el mediastino y desde allí causar muchas de las manifestaciones que hoy se reconocen como producto del barotrauma como neumomediastino, neumotórax, enfisema subcutáneo, neumopericardio, neumoretroperitoneo, enfisema intersticial pulmonar y embolismo gaseoso sistémico (17).

Existe un aumento de la permeabilidad capilar con edema en ratones sanos ventilados con altas presiones y grandes volúmenes, contrastando con una histología pulmonar normal de los ratones ventilados con altas presiones y volúmenes corrientes normales. En el mismo estudio se ventilaron ratones utilizando un ventilador de presiones negativas y grandes volúmenes corrientes y en ellos también apareció edema pulmonar. Esto demostró que el volumen más que la presión era el elemento fundamental en la aparición del edema pulmonar, acuñando el término de volutrauma (16).

Si bien se ha demostrado la injuria causada por la ventilación con grandes volúmenes pulmonares, también existe un extenso número de evidencia que indica que la ventilación con bajos volúmenes también puede contribuir a la injuria pulmonar. Esta lesión puede estar relacionada con la apertura y cierre cíclico de las unidades pulmonares y se denomina ateletrauma (17).

Además de estas alteraciones, que podemos clasificar como lesiones mecánicas, en los años recientes se ha evidenciado que la ventilación también puede inducir al reclutamiento y activación de células inflamatorias y a la producción de numerosos mediadores inflamatorios los cuales juegan un papel importante en el comienzo y propagación de la lesión pulmonar, a su este fenómeno se le ha denominado biotrauma. Existen evidencias que sugieren que la ventilación mecánica puede iniciar o contribuir a mantener la respuesta inflamatoria sistémica al permitir la liberación de mediadores inflamatorio en la circulación (17).

5.1.4 Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones clínicas de un paciente con injuria pulmonar aguda o un síndrome de distrés respiratorio agudo reflejan la enfermedad subyacente, la severidad de la injuria pulmonar y el número y tipo de órganos insuficientes que pueda coexistir (13).

En muchos casos el fenómeno desencadenante es evidente y el desarrollo de una insuficiencia respiratoria puede verse como una consecuencia directa del fenómeno. El desarrollo del distrés usualmente es rápido, ocurriendo en muchos casos entre las 12 y 24 horas de comenzado el evento precipitante aunque en raras ocasiones puede aparecer hasta 5 días después (18).

El paciente comienza a estar ansioso, agitado y disneico. Al inicio la disnea puede ser de esfuerzo progresando rápidamente y volviéndose severa incluso en reposo. La respiración se torna rápida y superficial. Las otras manifestaciones reflejan la falla de otros órganos (18).

5.1.5 Diagnóstico. El SDRA es un diagnóstico clínico, y no hay alteraciones de laboratorio específicas se observan más allá de los disturbios previsto en el intercambio de gas y los hallazgos radiográficos. Otras anomalías observadas dependen de la causa subyacente o complicaciones asociadas. Actualmente no existen hallazgos de laboratorio específico para el diagnóstico del síndrome de distrés respiratorio agudo (13).

La hipoxemia, se muestra a menudo en gases de sangre arterial inicialmente una alcalosis respiratoria. Sin embargo, si se produce en el contexto de la sepsis, puede presentarse una acidosis metabólica con o sin compensación respiratoria. Según avanza la enfermedad y el trabajo de la respiración aumenta, la presión parcial de dióxido de carbono (PCO₂) empieza a subir y alcalosis respiratoria da lugar a una acidosis respiratoria. Los pacientes en ventilación mecánica por SDRA pueden mantenerse en hipercapnia (hipercapnia permisiva) para alcanzar los objetivos con volúmenes bajos, que son estrategias ventilatorias para limitar la lesión pulmonar asociada a la ventilación (13).

En cuanto al compromiso hematológico los pacientes sépticos, leucopenia o leucocitosis pueden ser observados. La trombocitopenia puede ser observada en los pacientes sépticos en la presencia de la coagulación intravascular diseminada (CID). El factor von Willebrand (FVW) puede estar elevada en pacientes con riesgo de SDRA y puede ser un marcador de daño endotelial.

En el compromiso renal, la necrosis tubular aguda (NTA) a menudo ocurre en el curso del SDRA, probablemente de la isquemia de los riñones. La función renal debe ser estrechamente monitorizada. Las alteraciones de la función hepática pueden ser observadas tanto en un patrón de lesión hepatocelular o colestasis.

Son múltiples las citoquinas comprometidas en el SDRA, como IL-1, IL-6 E IL-8, se encuentran elevados en el plasma de pacientes con riesgo.

La radiografía de tórax usualmente revela un infiltrado difuso bilateral que puede tener un patrón intersticial o alveolar, parcheado o confluyente. Las alteraciones radiológicas pueden desarrollarse rápidamente y forma simétrica, aun antes de que aparezca la hipoxemia, o de manera más gradual y asimétrica. De hecho, se ha descrito el síndrome de distrés respiratorio agudo unilateral en ausencia de flujo sanguíneo de la arteria contralateral como ocurre en el embolismo pulmonar o en la hipoplasia unilateral de la arteria pulmonar. La correlación entre las anomalías radiológicas y el grado de hipoxemia puede ser variable (13).

El líquido del lavado broncoalveolar de los pacientes afectados muestra un alto número de neutrófilos, usualmente más del 60 % (lo normal es menos de un 5 %), que son sustituidos por macrófagos alveolares en los pacientes que evolucionan favorablemente, por lo que la persistencia de un conteo de neutrófilos elevado está relacionado con un mal pronóstico. Otro hallazgo interesante es la presencia de un marcador de fibrosis pulmonar denominado péptido procolágeno III (secretado por los fibroblastos pulmonares activados), sus niveles elevados están estrechamente relacionados con la mortalidad, probablemente este péptido refleja el proceso de fibrosis pulmonar.

Aunque el análisis del líquido de lavado broncoalveolar no es específico para el síndrome de distrés respiratorio agudo permite excluir otros procesos agudos. La presencia de un alto número de eosinófilos (más de un 15 – 20 % del conteo total células) sugiere el diagnóstico de neumonía eosinófila aguda. Un alto conteo de linfocitos sugiere la posibilidad de una neumonitis por hipersensibilidad, sarcoidosis y otras formas de enfermedades intersticiales pulmonares agudas. Muchos eritrocitos, en especial en presencia de macrófagos cargados de hemosiderina, sugieren alguna causa de hemorragia pulmonar (13).

5.2 TRATAMIENTO

5.2.1 Medidas generales. Soporte cardiovascular. Existen pocas dudas de que la inestabilidad del sistema cardiovascular debe ser rápidamente corregida administrando volumen y/o medicamentos vasoactivos para mantener una adecuada perfusión periférica, teniendo en cuenta que el nivel exacto de soporte varía en cada paciente y de sus enfermedades asociadas. Una restricción líquida con un balance hídrico negativo y una disminución del agua pulmonar extravascular se ha asociado con una mejoría en la supervivencia al compararlo con el tratamiento estándar (19).

5.2.1.1 Control de la infección. Estudios recientes sugieren que el reemplazo rutinario de los catéteres vasculares en ausencia de infección no es necesario, de igual manera el cambio de tubo endotraqueal después de un intervalo de tiempo definido no se recomienda. El uso rutinario de antibióticos profilácticos en el paciente no inmunodeprimido no está justificado. La descontaminación selectiva del tubo digestivo o de la tráquea disminuye su colonización pero la influencia de esto en la mortalidad de los pacientes con injuria pulmonar aguda no se ha demostrado. La aspiración continua subglótica es una excelente estrategia profiláctica para disminuir la incidencia de neumonía asociada a la ventilación. El tratamiento antibiótico, de ser posible, debe guiarse por el resultado de los estudios bacteriológicos (18).

5.2.1.2 Soporte nutricional. Es esencial mantener un aporte nutricional adecuado evitando en todo caso la sobrecarga de volumen y la hiperglicemia. El mantenimiento de la nutrición enteral tiene importantes efectos sobre la respuesta inmune del huésped además de disminuir la incidencia de la colonización gástrica por bacilos Gram. Negativos, de úlceras de estrés y atrofia de la mucosa (20).

5.2.1.3 Otras medidas. Se recomienda el uso de tratamientos antitrombóticos. La profilaxis de las úlceras de estrés probablemente sea útil pero existen diferencias en la eficacia y los efectos colaterales de los diferentes tratamientos. El sucralfato parece ser el mejor para prevenir la neumonía asociada a la ventilación. En ocasiones es necesario utilizar relajantes musculares para el tratamiento de la disincronía paciente – ventilador y para reducir las demandas de oxígeno, el uso de estos agentes debe limitarse al periodo más breve posible. El uso de agentes dopaminérgicos de manera rutinaria para mantener el flujo sanguíneo renal y su función es un tratamiento no probado. No se recomienda el uso de la hemofiltración para el aclaramiento de mediadores inflamatorios circulantes (13).

Actualmente existen varias líneas investigativas que incluyen la inmunoterapia antiendotoxina, antagonistas de citoquinas proinflamatorias, inhibidores del factor activador plaquetario y de sus receptores, antiproteasas, antagonistas de las moléculas de adhesión endotelial, inhibidores del complemento y la terapia génica.

La mejor estrategia futura puede derivarse de identificar subgrupos de pacientes con mecanismos fisiopatológicos y bioquímicos similares de su enfermedad quienes, puedan responder a un tratamiento apropiado para un proceso específico (13).

5.2.1.4 Terapia hídrica. La resucitación inicial, terapia dirigida por metas y la terapia de mantenimiento de fluidos es importante. Varios estudios pequeños han demostrado mejoría en los resultados de SDRA en pacientes tratados con diuréticos o diálisis para promover un balance negativo en los primeros días.

Ensayos clínicos en la red de SDRA sobre estrategias de fluidos liberales versus conservador en el manejo de pacientes con SDRA / LPA no demostró una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad a 60 días cuando los pacientes fueron estratificados en dos grupos 72 horas después de la presentación en el SDRA.

Sin embargo, los pacientes tratados con la estrategia conservadora líquido tenía un mejoría del índice de oxigenación y de la lesión pulmonar y una disminución en el número de días en el requerimiento de la ventilación mecánica, sin un aumento de la falla orgánica no pulmonar.

Teniendo en cuenta que el grupo con terapia hídrica conservadora tenía más tendencia al balance negativo durante los primeros siete días, lleva a la idea de que el beneficio puede haber sido subestimado.

El mantenimiento de un volumen intravascular para mantenerse normal-bajo puede ser facilitado por la monitorización hemodinámica con un catéter de Swan Ganz, con la finalidad de presión venosa central o de la presión capilar pulmonar cerca al extremo inferior de la normalidad. El mantener la presión arterial media de 65-70 o más, requiriéndose la administración vasopresor. Seguir de cerca la diuresis y administrar diuréticos para facilitar el balance negativo. En los pacientes con oliguria, la hemodiálisis con ultrafiltración o hemofiltración puede ser requerida (21).

5.3 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

5.3.1 Agentes vasoactivos. Al igual que el óxido nítrico con la administración de almitrine y de las prostanglandinas I2 y E1 puede aliviarse la vasoconstricción pulmonar hipoxia disminuyendo el shunt y aumentando notablemente la PAO2. La administración de PG E1 y PG I2 tienen un efecto similar al del óxido nítrico. Se requieren estudios prospectivos aleatorios para definir el papel de estos agentes en el síndrome de distrés respiratorio agudo (13).

5.3.2 Estrategias inmunomoduladoras. La prostaglandina E1 además de ser un potente vasodilatador es un importante regulador de la respuesta inflamatoria mediada por neutrófilos y macrófagos. Adicionalmente inhibe la agregación plaquetaria. Sus efectos beneficiosos no se confirmaron en una gran investigación multicéntrica. El tromboxano A2 es un potente vasoconstrictor pulmonar e incrementa además la agregación plaquetaria y de los neutrófilos. Estudios experimentales han mostrado una atenuación de la injuria pulmonar cuando se bloquea su síntesis o se antagonizan sus receptores. El ketoconazol es un inhibidor específico y potente de la tromboxano sintetasa. No se ha podido demostrar sus beneficios sobre la mortalidad, duración de la ventilación o de cualquier medida de la función pulmonar por lo que no se recomienda su uso. Los inhibidores de la ciclooxigenasa, como el ibuprofén, tampoco han confirmado sus efectos beneficiosos potenciales (23).

Se cree que los metabolitos reactivos del oxígeno derivados de los neutrófilos, macrófagos y de las células endoteliales juegan un papel importante en la génesis de la injuria pulmonar. La acetil – cisteína incrementa los niveles de los antioxidantes naturales. Su uso no ha demostrado efectos sobre la PAO₂/FIO₂ el tiempo de mejoría de la injuria pulmonar ni sobre la mortalidad. No se recomienda su uso.

Por su efecto antiinflamatorio debía pensarse que los corticoesteroides pueden prevenir el desarrollo del distrés en los pacientes de riesgo, limitar sus manifestaciones agudas y sus secuelas a largo plazo. Los estudios realizados en este sentido han sido infructuosos. Recientemente ha resurgido el entusiasmo por el uso de los esteroides en la fase tardía del distrés al creerse que estos pueden interferir con el proceso fibroproliferativo. En un estudio recientemente concluido se demostró mejoría de la lesión pulmonar y marcada reducción de la mortalidad. Aunque el uso de esteroides teóricamente resulta muy atractivo, los datos actualmente disponibles no soportan convincentemente la eficacia y seguridad de su uso en el síndrome de distrés respiratorio agudo persistente. Actualmente el NHI lleva a cabo un extenso estudio multicéntrico sobre este aspecto. El uso de esteroides en dosis pequeñas para pacientes con shock séptico no modificó la sobrevida en un estudio recientemente controlado (22).

5.3.3 Manejo ventilatorio. Por definición el paciente está severamente hipoxémico y requiere de asistencia ventilatoria mecánica para lograr un adecuado intercambio de gases. Las técnicas tradicionales de ventilación en el paciente críticamente enfermo se asemejan a las usadas durante años en las prácticas anestesiológicas como VT : 10 – 15 ml por kilogramo de peso que ayuda a prevenir la hipoxemia por atelectasia (que se producen frecuentemente cuando se usan volumen corriente "normales" de 7 – 8 ml por kilogramo) y para mantener niveles adecuados de PACO₂ y pH cuando existe un aumento del espacio muerto, como ocurre en la injuria pulmonar aguda y en el síndrome de distrés respiratorio agudo, puede ayudar también a reclutar pequeños bronquiolos y alvéolos lo que disminuye la fracción de shunt y mejora la oxigenación (17).

Por otro lado, en estos pacientes, no es posible mantener una adecuada PAO₂ aumentando la FIO₂ (pudiéndose incrementarse entre ellos la toxicidad por el oxígeno) por lo que se utiliza frecuentemente PEEP para mejorar la oxigenación, al producir esta redistribución del agua pulmonar extravascular y apertura y estabilización de algunos alvéolos atelectasiados, esto permite disminuir la FIO₂. Con pocas excepciones, con este marco ventilatorio pueden mantenerse niveles de PAO₂ y PACO₂ normales o cercanos a los normales durante días e incluso semanas en pacientes con injuria pulmonar aguda y síndrome de distrés respiratorio agudo (17). En el momento actual existen bastantes evidencias

experimentales que demuestran como el empleo de la ventilación mecánica puede producir fenómenos de sobredistensión pulmonar, apertura y cierre cíclico de unidades alveolares, lo que produce y/o perpetua los procesos inflamatorios a nivel pulmonar. Esto puede contribuir en la génesis del síndrome de falla orgánica múltiple y por tanto en la mortalidad. Por lo cual se han planteado estrategias ventilatorias, denominadas "protectoras del pulmón", encaminadas a disminuir los efectos nocivos de la propia ventilación mecánica sobre el pulmón y la respuesta inflamatoria sistémica asociada a este daño pulmonar a la vez se reduce el posible efecto tóxico derivado del empleo de una FIO₂ elevada y una disminución en la incidencia de barotrauma (17).

En un estudio realizado por el National Heart, Lung And Blood Institute (NHLBI) demostró como la disminución del Vt de 12 a 6 ml por kilogramo de peso en los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo produce una significativa reducción en la mortalidad en este grupo de pacientes (18).

Con pocas excepciones la estrategia ventilatoria con bajos Vt se recomienda para el uso clínico en el manejo del síndrome de distrés respiratorio agudo. Con la estrategia ventilatoria tradicional la principal prioridad es lograr niveles normales de pH y PACO₂ sin importar las presiones que se generen, con esta nueva estrategia la protección pulmonar es lo que prima tolerándose ciertos niveles de hipercapnia y acidosis respiratoria. Algunos pacientes son excluidos por la presencia de alguna condición coexistente que pueda empeorar con la hipercapnia como el incremento de la presión intracraneal. A diferencia del estudio realizado por el NHLBI, la ventilación a pulmón abierto incorpora altos niveles de PEEP que en muchos casos son determinados identificando el punto de inflexión inferior en la curva presión – volumen toraco pulmonar. Esta técnica, diseñada por amato y sus colaboradores, con el fin de minimizar el volutrauma y daño que se produce por el cierre y la apertura de las unidades pulmonares inestable en cada ciclo respiratorio, esto se logra empleando pequeños Vt y un nivel de PEEP suficiente para mantener los alvéolos abiertos durante todo el ciclo respiratorio (17).

El mecanismo por el cual la PEEP atenúa la injuria pulmonar aguda no está claro. Se ha especulado que la PEEP reduce las fuerzas de cizallamiento asociadas con la repetida apertura y cierre cíclico de las unidades pulmonares inestables, al abrir las unidades colapsadas y prevenir su cierre durante la espiración. No está claro que nivel de PEEP es necesario para lograr un efecto protector pulmonar óptimo en cada paciente (17).

En la rama inspiratoria de la curva presión – volumen del paciente SDRA se pueden distinguir tres segmentos. A bajos volúmenes pulmonares el segmento

inicial, plano, con una compliance muy pequeña refleja las vías aéreas periféricas y unidades alveolares colapsadas. A medida que se produce la insuflación se observa un segmento intermedio lineal con una inclinación marcada reflejando una mayor compliance, esta permanece constante en este segmento como expresión de la apertura progresiva de los alvéolos colapsados a lo largo de la insuflación. A mayores presiones, pero a volúmenes pulmonares mucho menores a los de un sujeto sano, la curva se aplanan nuevamente con una rápida disminución de su inclinación (y de la compliance) lo que constituye el tercer segmento. El punto de transición entre los dos primeros segmentos se denomina punto de inflexión inferior (PII), usualmente se supone representa la presión necesaria para reabrir las vías aéreas y unidades alveolares colapsadas, fenómeno denominado reclutamiento alveolar. El punto de transición entre el segundo y el tercer segmento denominado punto de inflexión superior (PIS) se cree puede corresponderse con el volumen al cual algunas unidades pulmonares comienzan a sobre distenderse y/o finaliza el reclutamiento alveolar. En una persona sana este punto se produce a un volumen pulmonar de 3 litros por encima de la CRF, lo cual define la capacidad pulmonar total y se sitúa alrededor de los 30 cm H₂O (17).

La ventilación que se produce por debajo del PII y por encima del PIS, tiene los riesgos de generar los fenómenos de apertura y colapso repetitivo o de sobredistensión causantes de la injuria pulmonar aguda. La presión a nivel del PII se ha recomendado como la mejor PEEP para optimizar el reclutamiento y prevenir el colapso alveolar al final de la espiración, mientras que el V_t debe programarse de forma tal que la presión meseta no sobrepase la presión del PIS.

Las características de la curva presión – volumen están influidas por numerosos factores que incluyen el mecanismo patogénico y el estado de la enfermedad pulmonar, cambios en los mecanismos de la pared torácica. La presencia de auto – PEEP, el modo ventilatorio y los parámetros que precedieron la medición así como la técnica usada para la construcción de la curva.

Actualmente se sabe que el PII no es capaz de predecir exactamente la PEEP óptima, ya que existe un reclutamiento alveolar continuo en la porción lineal de la curva. La presencia de un PII marcado indica la presión a la cual muchos alvéolos colapsados son abiertos al mismo tiempo, refleja la existencia de una enfermedad pulmonar homogénea y/o la necesidad de un reclutamiento pulmonar. Por otra parte la ausencia de un punto de inflexión nos habla de una enfermedad pulmonar heterogénea donde, debido a las diferentes constantes de tiempo, los alvéolos son abiertos uno después de otro a medida que la presión va aumentando (23).

Datos recientes sugieren que la PEEP óptima para prevenir el colapso espiratorio debe fijarse acorde a la presión alveolar de cierre y no a la presión de apertura al encontrarse una pobre correlación entre el PII y el cierre alveolar, este generalmente comienza a presiones tan altas como 20 cm H₂O. Esto es más notable cuando se utilizan Vt bajos que comparados con los Vt convencionales inducen a un reclutamiento alveolar significativo, indicado por un aumento del shunt. Estudios recientes han mostrado que tanto la PEEP como el Vt tienen influencia sobre el reclutamiento pulmonar. Cuando se utilizan Vt bajos, como se recomienda para proteger al pulmón del volutrauma, fijar la PEEP en igual nivel de presión que el PII no garantiza un reclutamiento óptimo sino que esta debe fijarse a niveles casi siempre muy por encima del PII para prevenir el desreclutamiento (17).

Está demostrado que la PEEP previene el desreclutamiento alveolar, pero cada vez está más claro que los bajos niveles de PEEP comúnmente utilizados (< 20 cm H₂O) en la práctica diaria reclutan solo una pequeña porción del volumen pulmonar total (17).

Con la ventilación por presión controlada (PCV) se establece el nivel de presión por encima de CPAP (delta p) y el tiempo inspiratorio (I-tiempo) o de relación inspiración / espiración (I: E). El volumen corriente resultante depende de la distensibilidad pulmonar y aumenta a medida que mejora el SDRA. PCV también puede resultar en una mejor oxigenación. En algunos pacientes no les va bien con la ventilación controlada por volumen (VCV). Si la oxigenación es un problema, ya que los tiempos, de modo que la inspiración es más larga que la espiración (relación ventilación inversa i: e) puede ser beneficioso. En un ensayo multicéntrico controlado comparando VCV versus PCV en pacientes con SDRA, encontró que la PCV resultó en menos falla orgánica sistema y menores tasas de mortalidad que VCV, a pesar del uso de los volúmenes corrientes y la misma presión inspiratoria máxima (23).

El mecanismo exacto del reclutamiento pulmonar no está claro, lo que si se conoce es que se requieren de dos procesos. El primero es la apertura de las vía aéreas y segundo la apertura de los alvéolos colapsados. Claramente, el método óptimo de reclutamiento pulmonar, que garantice una máxima eficacia y seguridad, aun no se ha determinado. Generalmente antes de realizar la maniobra de reclutamiento es necesario sedar al paciente y en ocasiones relajarlo para que tolere las altas presiones mantenidas y asegurar una insuflación pasiva durante el periodo de reclutamiento. Se han descrito múltiples procedimientos para realizar la maniobra de reclutamiento.

La PEEP se incrementa 5 cm H₂O progresivamente, manteniéndose en este nivel por 2 minutos, hasta lograr una relación PAO₂/FIO₂ > 300 (haciendo siempre la determinación de la PAO₂ a un nivel de PEEP de 25 cm H₂O) o hasta que se alcance un límite de presión de 60 cm H₂O (PEEP de 45 cm H₂O). Es importante resaltar que la maniobra solo es efectiva cuando se realiza con V_t pequeños, no ocurre lo mismo cuando se realiza con los V_t convencionales. Se considera la maniobra de reclutamiento efectiva si se logra una PAO₂/FIO₂ > 300. Cerca del 30 % de los pacientes con injuria pulmonar aguda no se benefician con la aplicación de PEEP. En los estadios iniciales de la injuria pulmonar aguda y del síndrome de distrés respiratorio agudo es posible lograr una mejor respuesta. La causa de la lesión también influye en el éxito del reclutamiento, puesto que los pacientes con distrés secundario el éxito es mayor que en los pacientes con distrés primario. Esto último puede estar en relación con las alteraciones morfológicas que se producen en el caso lo que predomina es el edema intersticial y el colapso alveolar mientras que en el segundo los alvéolos están ocupados (23).

La frecuencia óptima de la maniobra de reclutamiento para un paciente dado no está bien establecida, debe realizarse en los estados iniciales de la enfermedad y siempre que el pulmón se desreclute (por ejemplo al desconectarse del ventilador).

La aplicación sostenida de altas presiones en la vía aérea no está exenta de complicaciones y estas se derivan fundamentalmente del compromiso hemodinámico y el desarrollo de barotrauma.

Por ello durante la misma debe realizarse una estrecha monitorización y se aborta si:

TAM < 60 mmHg o disminuye más de 20 mmHg.

SpO₂ < 85 %.

Fc > 140 o < 60.

Desarrollo de nuevas arritmias.

Existen diferentes modos de ajustar el nivel de PEEP después de la maniobra de reclutamiento. Algunos recomiendan:

Ajustar la PEEP en 20 cm H₂O.

Disminuya la FIO₂ de 1 hasta el nivel en que la SPO₂ sea > 90 – 95 %.

Disminuya la PEEP progresivamente 2 cm H₂O cada vez cada 20 – 30 minutos hasta que disminuya la SPO₂.

Reclute nuevamente el pulmón.

Ajuste la PEEP al nivel que precedió la desaturación.

Si al ajustar la PEEP en 20 cm H₂O se produce una caída de la SPO₂ repita la maniobra de reclutamiento y ajústela a 25 cm H₂O y determine su nivel óptimo.

Otros recomiendan con un V_t de 4 ml / kg y una FIO₂ de 1 disminuir la PEEP progresivamente 2 cm H₂O cada vez cada 4 minutos hasta que la PAO₂ inicial caiga más de un 10 %. La PEEP se ajusta en el nivel precedente. Se recomienda que siempre se disminuya la FIO₂ antes que la PEEP para evitar el desreclutamiento. En general la FIO₂ no debe disminuirse a menos de 0.45 antes de disminuir la PEEP. Si la disminución de la PEEP produce desaturación. La PEEP debe restablecerse sin aumentar la FIO₂ para compensar el desreclutamiento.

5.3.4 Otras opciones ventilatorias. Los pacientes con SDRA grave, que reciben ventilación mecánica respondieron más favorablemente a la administración precoz de un agente bloqueante neuromuscular (cisatracurio) en comparación con el placebo. El grupo de cisatracurio mostró una mejoría en la supervivencia de 90 días y el aumento de tiempo libre del ventilador. No hubo diferencias significativas en la uci, se observó paresia adquirida. Los médicos no deben usar paráliticos en todos los casos, sólo en aquellos donde se espera que la duración de la ventilación que excedan de un par de horas. Los pacientes no deben seguir siendo ventilado por más tiempo de lo necesario para que los paráliticos tengan efecto. La duración de la parálisis dependerá de la condición (24).

5.3.4.1 Ventilación en decúbito prono. Cuando la posición prona se utiliza en la ventilación mecánica, la mejora de la oxigenación es rápida y significativa con la suficiente frecuencia para permitir la reducción de FIO₂ o el nivel de CPAP. La

posición prona es seguro, con las precauciones adecuadas para garantizar todos los tubos y líneas, y no requiere equipo especial. La mejora en la oxigenación puede persistir después de que el paciente regresa a la posición supina y puede repetirse en pacientes que no respondieron inicialmente (25).

Los posibles mecanismos para la mejora se observó con el reclutamiento de las zonas dependientes del pulmón, el aumento de la capacidad residual funcional (FRC), mejoría de la excursión diafragmática, aumento del gasto cardíaco, y la mejor adecuación de la ventilación-perfusión. A pesar de una mejor oxigenación con la posición prona, ensayo aleatorio controlado de la posición de decúbito prono en el SDRA no han demostrado mejorar la supervivencia. Este estudio fue criticado porque los pacientes eran mantenerse en la posición prona para un promedio de tan sólo 7 horas por día.

Sin embargo, en un estudio posterior de Francia en el que los pacientes estaban en posición de decúbito prono durante al menos 8 horas al día, no mostro ningún beneficio al términos de 28 días o 90 días la mortalidad, duración de la ventilación mecánica o el desarrollo de la neumonía asociada al ventilador (26).

5.3.4.2 Ventilación con relación I:E invertida. Teóricamente permite un incremento de la presión media de la vía aérea con disminución de la fracción de shunt a bajos niveles de PEEP y de presión alveolar pico. La presión elevada sostenida en la vía aérea puede reclutar el pulmón colapsado y disminuir la ventilación del espacio muerto. Todo esto es posible por aumento de la auto – PEEP (por acortamiento del tiempo espiratorio). Los estudios realizados comparando esta técnica ventilatoria con la ventilación convencional no le han encontrado ventajas en la mejoría de la oxigenación cuando se usa igual nivel total de PEEP y de soporte ventilatorio. Está por demostrar la mejoría de la mortalidad con esta modalidad (17).

5.3.4.3 Ventilación líquida. Los perfluorocarbonos son compuestos biológicamente inertes caracterizados por una baja tensión superficial, una alta densidad y una gran solubilidad de los gases respiratorios. Sus beneficios primarios se derivan de la reducción de la tensión superficial alveolar (al actuar como un sustituto del surfactante), reclutamiento pulmonar, mejoría de la relación ventilación / perfusión (al aumentar la presión intralveolar reduce el flujo sanguíneo de las regiones pobremente ventiladas) y elimina los detritos celulares (al ser más denso que el agua las secreciones y detritus flotan en el).

Adicionalmente se ha comprobado que disminuyen la infiltración pulmonar de neutrófilos, la reactividad de los macrófagos y la producción de citoquinas, reducen la adherencia de los neutrófilos a las células epiteliales y aumentan la síntesis y secreción de surfactante. A pesar de los resultados alentadores obtenidos con esta modalidad ventilatoria aun estos no son concluyentes (27).

5.3.4.4 Óxido nítrico. Cuando es inhalado es un efectivo vasodilatador de las regiones pulmonares bien ventiladas, esto reduce el shunt intrapulmonar y mejora la oxigenación arterial. Es rápidamente inactivado cuando reacciona con la hemoglobina en el espacio intravascular formando metahemoglobina por lo que no ejerce efectos vasodilatadores sistémicos. Tiene otros beneficios adicionales que comprenden la inhibición de la agregación plaquetaria, de la adhesión leucocitaria y posiblemente efectos antiinflamatorios. Sus efectos dañinos potenciales incluyen el desarrollo de metahemoglobinemia y la producción de 2 óxidos tóxicos del nitrógeno. A pesar de los efectos beneficiosos en 3 grandes estudios multicéntricos en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo no se han demostrado resultados favorables en la supervivencia (28).

5.3.4.5 Ventilación oscilatoria de alta frecuencia. Es un atractivo modo ventilatorio en el distrés y en la injuria pulmonar aguda al usar volúmenes corrientes muy bajos (en algunas circunstancias en el orden de 1 – 2 ml/kg); esto permite la ventilación a grandes volúmenes pulmonares para lograr el reclutamiento pulmonar evitando la injuria por un estiramiento excesivo durante la inspiración. Las experiencias iniciales en pacientes con fallo respiratorio agudo fueron frustrante; existen un renovado interés en esta modalidad, especialmente después de solucionarse problemas técnicos de los primeros ventiladores de alta frecuencia y los resultados alentadores alcanzados en algunos estudios en pacientes pediátricos y neonatos con injuria pulmonar aguda. Es necesario demostrar resultados favorables del estado al egreso con esta modalidad (29).

5.3.4.6 Soporte vital extracorpóreo. Su uso en el síndrome de distrés respiratorio agudo se basa en el concepto de que el reposo pulmonar puede mejorar su recuperación y finalmente mejorar la supervivencia. Puede realizarse usando un corto – circuito de alto flujo arterio – venoso principalmente para mejorar la oxigenación (comúnmente denominada membrana de oxigenación extracorpórea) o un sistema de bajo flujo veno – venoso mejorando principalmente la retención de CO₂ (remoción extracorpórea de CO₂) (4).

5.4 DIÁLISIS PERITONEAL

En la diálisis peritoneal, la membrana semipermeable utilizada es el mesotelio peritoneal que recubre la superficie interna de la cavidad abdominal y la de los órganos que se encuentran en su interior. En este caso el compartimento de sangre se refiere a la luz de los capilares que irrigan dicho epitelio, la membrana está compuesta por el mesotelio peritoneal junto con el tejido conjuntivo subyacente, y el compartimento del líquido de diálisis es la propia cavidad peritoneal en donde se introduce este líquido. El flujo de sangre al peritoneo es prácticamente constante y oscila entre 70-100 ml/min. La transferencia de solutos se realiza fundamentalmente por difusión debido a gradientes de concentración, hasta llegar a una situación de equilibrio. Esta difusión se realiza a través de los canales intercelulares del endotelio y del mesotelio, o por pinocitosis. Los principales determinantes de la tasa de transporte difusivo en la diálisis peritoneal son el gradiente de concentración entre la sangre y el dializado, el peso molecular del soluto, la resistencia de la membrana y la presencia de capas de líquido inmovilizadas (30).

La ultrafiltración osmótica del agua se consigue añadiendo al líquido de diálisis solutos con poder osmótico pero que no sean absorbidos por la membrana peritoneal hacia la sangre. El líquido de diálisis puede ser absorbido por el torrente sanguíneo a través de los linfáticos abdominales, por lo que el aclaramiento global de la diálisis peritoneal vendrá determinado por el balance entre difusión/ultrafiltración y absorción (30).

- Membrana dializante. Implica el uso de una delgada membrana (semipermeable) que separa la sangre del líquido dializante. El factor fundamental que determina la función de una membrana semipermeable es el tamaño de sus poros. Del mismo modo, es fundamental el peso molecular del soluto ya que, cuanto mayor sea, menor será su tasa de transporte a través de esta membrana. Hay dos factores que se relacionan con las sustancias a intercambiar en la membrana y están determinadas por el peso y tamaño molecular.

- Gradiente de concentración. Las partículas dentro de una solución están siempre en movimiento y tienden a una distribución uniforme por todo el volumen. La velocidad de expansión dependerá de la concentración, tamaño y cargas eléctricas de estas partículas. El paso de sustancias a través de la membrana dializante se realiza gracias a un gradiente de concentración, moviéndose desde donde su concentración es mayor (la sangre) hacia donde su concentración es menor o nula (líquido dializante), hasta igualar sus concentraciones en ambos lados mediante un mecanismo pasivo.

- Ultrafiltración de líquido o transporte convectivo. Las moléculas de agua son muy pequeñas y pueden pasar a través de todas las membranas semipermeables. La ultrafiltración se produce cuando el agua es empujada por una fuerza hidrostática (en la hemodiálisis) u osmótica (en la diálisis peritoneal) a través de la membrana.

- Procedimiento para la realización de la diálisis peritoneal. Técnicamente la diálisis peritoneal es muy sencilla. Consiste en la colocación de un catéter flexible a través de la pared abdominal del paciente. El catéter posee un extremo largo y con múltiples perforaciones puntiformes que se dispone en la cavidad peritoneal, preferiblemente en el fondo de saco de Douglas. En su parte media existen dos topes de dacrón que se colocan respectivamente, en la vaina de los rectos del abdomen y por encima del peritoneo, para evitar el paso de gérmenes hacia la cavidad peritoneal, ya que la complicación más seria de esta técnica es la peritonitis. Una vez instalado el catéter se inicia un ciclo de diálisis: se introducen en la cavidad abdominal 2 litros de líquido de diálisis, estéril y calentado a unos 37°, y cuya composición es similar al líquido de hemodiálisis; suele emplearse lactato, en lugar de acetato, como precursor del bicarbonato y no lleva potasio, de forma que si no existe hiperkalemia, habrá que añadir potasio al líquido para evitar hipokalemia iatrogénica. El líquido permanece allí unos 20-30 minutos y luego se hace salir, habitualmente por efecto de sifón. A continuación se inicia otro ciclo. En la diálisis peritoneal, la ultrafiltración de agua se consigue mediante la presión osmótica del líquido de diálisis, la cual depende de su mayor o menor concentración de glucosa. El agua es arrastrada desde la sangre a la cavidad peritoneal y la diferencia entre el líquido que sale y el que entró (habitualmente las bolsas son de 2 litros) nos permite controlar el balance hídrico del paciente (30).

La diálisis peritoneal se tolera mejor hemodinámicamente y podría estar indicada en los pacientes muy inestables. Puede realizarse de forma continua o intermitente (cicladoras) con un equipo y personal mínimos. Es importante puntualizar el número y duración de los intercambios, la composición del dializado en cuanto a glucosa, sodio y calcio, así como si se deben añadir potasio, insulina, heparina o antibióticos. La hiperglucemia debida a la absorción de la glucosa del dializado puede controlarse mediante la administración intraperitoneal o subcutánea de insulina (30).

5.5 ASPECTOS QUÍMICOS DEL PERÓXIDO DE HIDRÓGENO

El peróxido de hidrógeno ha sido utilizado para limpiar e irrigar las heridas contaminadas, al entrar en contacto con tejidos orgánicos se descompone en agua y oxígeno. Es un agente antiséptico seguro, sin embargo se han reportado casos de embolismo aéreo por su utilización. Las microburbujas de oxígeno liberadas

causan remoción mecánica del detritus y tiene un efecto germicida. También se ha descrito que causa vasoconstricción. Un mL de peróxido de hidrógeno al 3% libera aproximadamente 10 mL de oxígeno. El peligro del embolismo existe cuando las burbujas liberadas entran a los vasos sanguíneos perforados. Existen reportes de casos de embolismo de oxígeno al sistema portal después de la ingesta del peróxido (31).

El peróxido de hidrógeno (H_2O_2), también conocido como agua oxigenada o dioxidano es un compuesto químico con características de un líquido altamente polar, fuertemente enlazado con el hidrógeno tal como el agua, que por lo general se presenta como un líquido ligeramente más viscoso que éste. Es conocido por ser un poderoso oxidante. A temperatura ambiente es un líquido incoloro con sabor amargo. Pequeñas cantidades de peróxido de hidrógeno gaseoso se encuentran naturalmente en el aire. El peróxido de hidrógeno es inestable y se descompone rápidamente en oxígeno y agua con liberación de calor. Aunque no es inflamable, es un agente oxidante potente que puede causar combustión espontánea cuando entra en contacto con materia orgánica o algunos metales, como el cobre, la plata o el bronce.

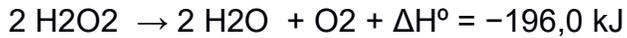
El peróxido de hidrógeno se encuentra en bajas concentraciones (3 a 9%) en muchos productos domésticos para usos medicinales y como blanqueador de vestimentas y el cabello. En la industria, el peróxido de hidrógeno se usa en concentraciones más altas para blanquear telas y pasta de papel, y al 90% como componente de combustibles para cohetes y para fabricar espuma de caucho y sustancias químicas orgánicas. En otras áreas, como en la investigación, se utiliza para medir la actividad de algunas enzimas, como la catalasa.

5.5.1 Propiedades fisicoquímicas (32). El peróxido de hidrógeno puro (H_2O_2) es un líquido denso y claro, con una densidad de 1,47 g/cm³ a 0 °C. El punto de fusión es de -0,4 °C, y su punto de ebullición normal es de 150 °C.

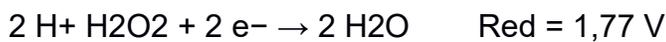
5.5.2 Estereoquímica. De manera similar a la del agua, el peróxido de hidrógeno presenta un eje de simetría C_2 (eje rotado a 180°), y además presenta tres conformaciones cis-planar (grupo de simetría C_{2v}), cis-no planar (grupo de simetría C_2) y trans-planar (grupo de simetría C_{2h}). De ellos se ha demostrado experimentalmente que la forma espacial trans-planar es más estable que las configuraciones cis.

5.5.3 Reactividad. El peróxido de hidrógeno concentrado es una sustancia peligrosamente reactiva, debido a que su descomposición para formar agua y

oxígeno es sumamente exotérmica. La siguiente reacción termoquímica demuestra ese hecho:



5.5.3.1 Rol como agente oxidante y reductor. El peróxido de hidrógeno es capaz de actuar ya sea como agente oxidante o como reductor. Las ecuaciones que se muestran a continuación presentan las semirreacciones en medio ácido:



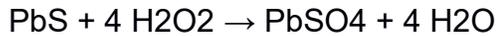
En solución básica, los potenciales correspondientes al electrodo estándar, son de 0,87 V para la reducción del peróxido de hidrógeno y de 0,08 V para su oxidación.

5.5.3.2 Aplicaciones Industriales. El peróxido de hidrógeno tiene muchos usos industriales, como el blanqueo de la pulpa de papel, blanqueo de algodón, blanqueo de telas y en general cada día se usa más como sustituto del cloro. En la industria alimenticia se usa mucho para blanquear quesos, pollos, carnes, huesos, y también se usa en el proceso para la elaboración de aceites vegetales. En la industria química se usa como reactivo, y es muy importante en la elaboración de fármacos. Se está usando también para blanqueos dentales.

5.5.3.3 Aplicaciones Aeroespaciales. El peróxido de hidrógeno se usa en la industria aeroespacial como combustible de cohetes en motores de cohete monopropelentes o como aportación de oxígeno en motores bipropelentes. Este peróxido se usa por lo general a una concentración del 90%, y es extremadamente puro. También se usa en concentraciones al 80% como impulsor de las turbo bombas que alimentan tanto el combustible como el oxidante en grandes motores de cohete.

5.5.3.4 Restauración de objetos de arte. El peróxido de hidrógeno se emplea en trabajos de restauración. En muchas pinturas antiguas, los pigmentos blancos a base de carbonato de plomo se han decolorado debido a la formación del sulfuro de plomo, que posee un particular color negro. El peróxido de hidrógeno, reacciona de manera que logra convertir el sulfuro de plomo a sulfato de plomo

(color blanco). Ambas sales son insolubles en agua. La reacción es como se muestra en la ecuación:



5.5.3.5 Uso terapéutico. El peróxido de hidrógeno está generalmente reconocido como seguro por las principales agencias sanitarias del mundo para su uso como agente antimicrobiano, agente oxidante y otros propósitos. Ha sido utilizado como agente antiséptico y antibacteriano desde hace muchos años debido a su efecto oxidante. Aunque su uso ha descendido los últimos años debido a la popularidad de otros productos sustitutivos, todavía se utiliza en muchos hospitales y clínicas. Su mecanismo de acción se debe a sus efectos oxidantes: produce $\cdot\text{OH}$ y especies reactivas de oxígeno que atacan una amplia variedad de compuestos orgánicos (entre ellos, lípidos y proteínas que componen las membranas celulares de los microorganismos). La enzima catalasa presente en los tejidos degrada rápidamente el peróxido de hidrógeno, produciendo oxígeno, el cual dificulta la germinación de esporas anaerobias. Se utiliza en dermoaplicaciones, limpieza de dentaduras y desinfección bucal. Además, aprovechando la actividad de la peroxidasa presente en la sangre, también se usa junto a la fenolftaleína para detectar la presencia de sangre (Prueba de Kastle-Meyer).

6. DISEÑO METODOLÓGICO

Se realizó un estudio experimental controlado no aleatorizado. Se calculó una población de 4 especímenes teniendo en cuenta un poder estadístico del 80%, nivel de confianza de 95%, y un valor mínimo de diferencia esperada de 40 mmHg en la presión de oxígeno portal posterior a la intervención. Se ha utilizado la herramienta StatCalc disponible en el paquete estadístico Epi Info, de distribución gratuita en el Centro de Control de Enfermedades de Atlanta, EUA. Este tamaño muestral es acorde con los trabajos de investigación publicados al respecto.

6.1 PROTOCOLO DE EXPERIMENTACIÓN

Se realizó un trabajo de investigación tipo experimental en animales en donde se utilizaron 4 ratas macho Wistar albinos de peso entre 275-325 g, con un tiempo de ayuno de 4 horas para alimentos y de 2 horas para agua. El protocolo utilizado fue el siguiente:

1. Obtención del espécimen del bioterio de la Facultad de Salud.
2. Registro de peso.
3. Canalización de vena lateral de la cola con catéter endovenoso 24G (Jelco – Johnson & Johnson)
4. Inducción intravenosa con propofol 5mg/Kg y fentanilo 2 µg/Kg.
5. Colocación en decúbito dorsal e intubación endotraqueal con Catéter 16G guiada por otoscopio, fijación de catéter con Transpore® a hocico.
6. Conexión a soporte ventila torio con CPAP 5cmH₂O FIO₂ 1.0
7. Colocación en decúbito ventral y colocación de anestesia peridural caudal con Aguja Spinocan® 27G Punta de lápiz Neonatal (Laboratorios Braun), punción en sacro dirección ascendente de aguja, posterior colocación de Bupivacaína 1 mg/Kg (Bupirop 0,5% Ropsohn Therapeutics),

8. Se realiza laparotomía subcostal, disección por planos hasta llegar a la vena porta, la cual es cateterizada con Certofix® 24G monolumen (Laboratorios Braun) y colocación de catéter tipo Mahurkar pediátrico 5 Fr intraperitoneal. Cierre de laparotomía con seda 2-0.

9. Cateterización arterial femoral con Jelco ® 24G

10. Cateterización vesical con sonda tipo Nelaton N 4 para medición de presión intraabdominal.

11. Cateterización yugular interna derecha con Jelco® 22G

12. Toma de muestras basales de catéter portal, femoral y yugular.

13. Infusión de solución en estudio preparada previamente con Peróxido de Hidrógeno 3% 250mL mezclada con solución salina 0,9% 250mL. Se administraban bolos de 50 mL por vía arterial de catéter Mahurkar sin exceder los 10 cmH₂O de presión intraperitoneal monitorizada con catéter vesical, para esto se dejaba abierta la vía venosa del catéter peritoneal para permitir la salida del líquido excedente. Estos bolos se dejaron por un periodo de 2 minutos luego del cual se drenaban en su totalidad y se repetía el procedimiento hasta completar la infusión de los 500 mL

14. Al completar la infusión de la solución se tomaba nueva muestra sanguínea para análisis gasimétrico.

15. Los animales fueron sacrificados mediante la administración intravenosa de 2 mL de cloruro de potasio 1M. Durante el procedimiento se administraron bolos de 1 mg/Kg intravenosos de propofol cada 5 minutos para controlar la ansiedad de los sujetos de experimentación.

16. Se realiza nueva laparotomía para estudio macroscópico del peritoneo y contenido visceral abdominal mediante estereoscopia.

Se debe tener en cuenta que durante el procedimiento se realizó vigilancia de frecuencia cardiaca y respiratoria por método manual. La utilización de monitoría

electrónica se hace difícil en este tipo de animal de laboratorio por requerir accesorios y catéteres de difícil consecución y alto costo por parte de los mismos. Los resultados gasimétricos obtenidos fueron incluidos en el programa EpilInfo para su análisis estadístico.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los animales fueron tratados según las disposiciones de La Declaración Universal de los Derechos Animales proclamada en Londres en septiembre 23 de 1977 por la Liga Internacional de los Derechos del Animal y las Ligas Nacionales afiliadas, tras la Tercera Reunión sobre Derechos del Animal y más tarde por la Organización de las Naciones Unidas (ONU), siendo proclamada oficialmente en Suiza en octubre 21 de 1989, en cuyo artículo 8 expone: “La experimentación animal que entrañe un sufrimiento físico, es incompatible con los derechos del animal, ya se trate de experimentación médica, científica o comercial, o de cualquier otra forma de experimentación”, y teniendo en cuenta la Legislación Nacional con la Ley 84 de 1989 que establece el Estatuto de protección animal en cuyo capítulo IV establece las directrices para investigaciones con animales vivos.

Se garantizó que los sujetos de experimentación no sufrieran ansiedad ni dolor en la realización de los procedimientos quirúrgicos. Al término del experimento fueron sacrificados bajo anestesia general con la aplicación intravenosa de una solución de cloruro de potasio 1M.

8. RESULTADOS

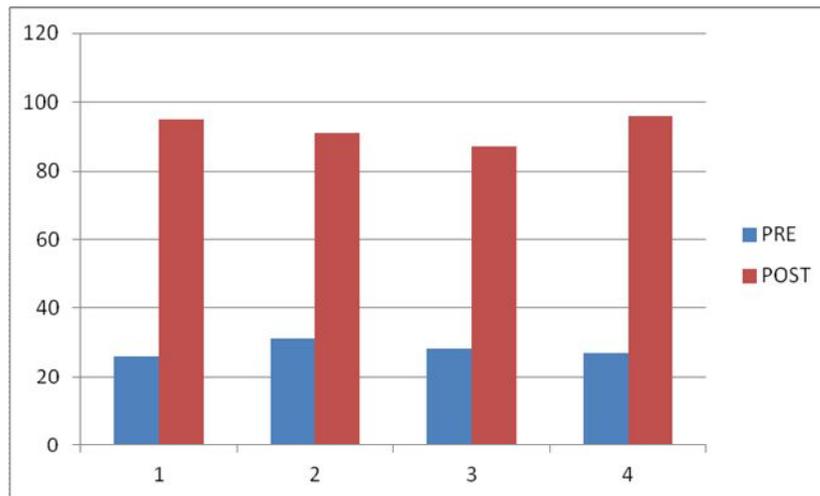
Los datos obtenidos fueron procesados mediante el programa EpiInfo, paquete estadístico de licencia gratuita descargado de la página del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de Atlanta, Estados Unidos. Se les aplicó el Test T pareada para determinar diferencias estadísticamente significativas. Se tomaron como valores de referencia los resultados obtenidos previos al inicio de la perfusión peritoneal y como intervención los parámetros gasimétricos del final de perfusión.

Tabla 1. Comparativa de gases sanguíneos.

	1	2	3	4				
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Arterial								
pH	7,34	7,37	7,39	7,41	7,36	7,36	7,36	7,41
PO ₂ (mmHg)	285	278	298	302	297	287	302	316
PCO ₂ (mmHg)	35	29	37	30	33	28	32	27
Vena Porta								
pH	7,26	7,33	7,31	7,38	7,19	7,31	7,22	7,32
PO ₂ (mmHg)	26	95	31	91	28	87	27	96
PCO ₂ (mmHg)	43	32	42	34	45	29	41	35
Electrolitos venosos portales								
Na mEq/L	139	135	144	138	141	133	135	128
K mEq/L	4,7	2,6	3,6	2,1	3,4	1,8	4,2	1,9
Cl mEq/L	101	95	99	91	92	89	97	85

8.1 PRESIÓN VENOSA PORTAL DE OXÍGENO

Gráfico 1. Presión venosa portal de Oxígeno.

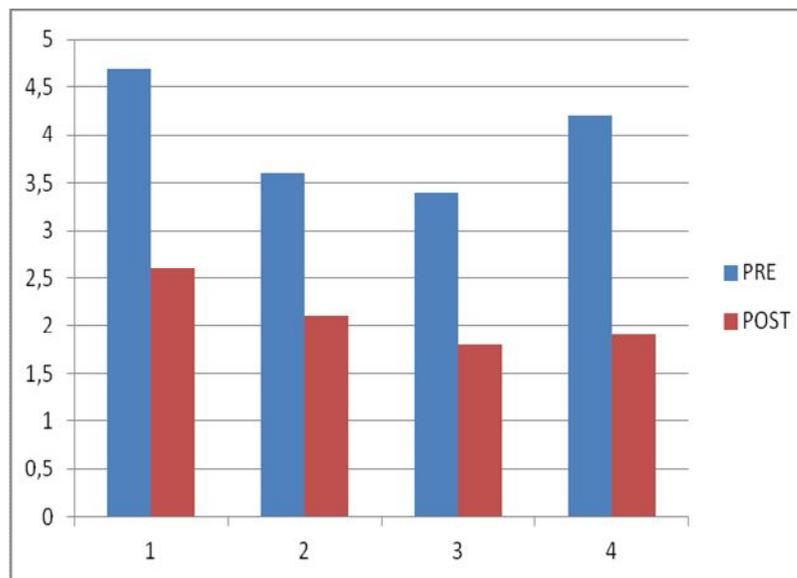


En este gráfico se muestran los cambios de la presión de oxígeno en la vena porta con la perfusión peritoneal, en las ordenadas se presenta la presión de oxígeno en mmHg. Con estos resultados se demuestra que una solución con peróxido de hidrógeno al 1,5% puede funcionar como solución transportadora de oxígeno ($p < 0.05$). En el modelo utilizado se han tomado los cambios en la presión venosa portal para evaluar la utilidad de la solución empleada.

8.2 ELECTROLITOS VENOSOS PORTALES

Los niveles electrolíticos fueron medidos para determinar si el peritoneo se hallaba íntegro y era capaz de funcionar como membrana de intercambio.

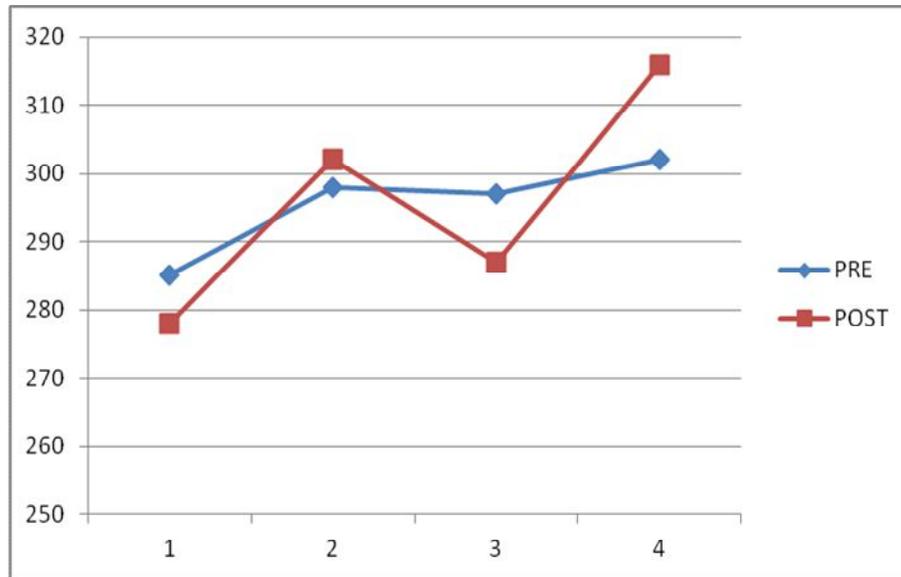
Gráfico 2. Niveles de potasio venoso Portal.



Los resultados mostraron reducciones significativas ($p < 0.05$) de la concentración del potasio medido en la vena porta indicando que el procedimiento realizado contaba con la fisiología normal del peritoneo lo que permitió ser utilizado como membrana de intercambio gaseoso. El electrolito más sensible ante estos cambios fue el potasio debido a la ausencia de este catión en la solución contenedora de oxígeno, el sodio y cloro también tuvieron disminuciones sin que esto representara significancia estadística. En el reporte gasimétrico arterial se incluyeron reportes de electrolitos en el que se encontraban en valores normales indicándonos la regulación del equilibrio extracelular desencadenado desde diferentes sistemas tales como la activación de bombas de membrana celular a nivel tisular periférico y mecanismos renales permitiendo la reabsorción de potasio.

8.3 PRESIÓN ARTERIAL DE OXÍGENO

Gráfico 3. Presión arterial de Oxígeno.



En el Gráfico 3 se representan los valores obtenidos en el presente estudio. No hubo cambios significativos en la Presión arterial de oxígeno. Esto puede ser explicado por la integralidad de la membrana alvéolo capilar lo que hace que se conserve el mecanismo de intercambio gaseoso a nivel pulmonar.

Teniendo en cuenta que la fracción inspirada de oxígeno utilizada en el presente estudio fue de 1 contrario a los estudios reportados que muestran fracciones inspiradas por debajo del valor atmosférico normal, se estima una presión alveolar de oxígeno calculada mucho mayor a la presión de oxígeno de llegada al capilar alveolar, lo que lleva a que se continúe habiendo difusión del gas a favor del gradiente de presión, es decir seguirá entrando oxígeno al lecho vascular lo que lleva a que no se presenten diferencias estadísticamente significativas en cuanto a esta variable.

Se descartaron del estudio los valores obtenidos del catéter yugular puesto que en algunos especímenes los valores de Presión de oxígeno estuvieron por debajo del

valor de la vena p rtalo cual fue interpretado como posición de la punta del catéter sin entrar a la aurícula derecha. Con estos datos se pretendía determinar el consumo y utilización del oxígeno por parte del hígado. En el momento no se dispone en la sala de Cirugía Experimental de la Facultad de Salud de los medios para la verificación de la posición de la punta de catéter.

9. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos nos confirman lo ya obtenido en trabajos anteriores donde se resalta la utilidad del peritoneo como membrana de intercambio gaseoso. Sin embargo, sugiere también que el uso de peróxido de hidrógeno puede funcionar como solución aportadora de oxígeno al medio para su posterior difusión por la membrana, contrario al lo publicado por Awad. Todos los estudios realizados han usado modelos con patología pulmonar o con fracciones inspiradas de oxígeno subatmosféricas para poder evidenciar cambios en la presión parcial de oxígeno a nivel arterial, en el modelo utilizado en el presente estudio, mediante la colocación de un catéter en la vena porta y la monitorización gasimétrica se ha podido evidenciar de manera más temprana los cambios de la presión de oxígeno frente al uso de la solución oxigenada en la perfusión peritoneal, y este valor se ha comparado con el valor medido a nivel arterial femoral sin encontrar diferencias estadísticamente significativas luego de terminada la perfusión de la solución en estudio. Esta ausencia de diferencia significativa puede deberse al hecho relacionado con la presión alveolar de oxígeno muy cercana a la presión de llegada al capilar pulmonar y por un bajo gradiente de presiones no se diera intercambio de oxígeno alveolo capilar y por ende no se presentara incremento de la presión arterial de oxígeno. No hay estudios publicados en la literatura donde se estandaricen los valores de referencia para gasimetría realizada en la vena porta.

En los estudios mencionados previamente sólo se hace referencia a la oxigenación arterial como desenlace primario en busca de mejorar las condiciones de los pacientes con disfunción pulmonar aguda. Sin embargo, esta intervención tiene efectos locales y sistémicos que aún no están claramente elucidados. No se han reportado los posibles efectos sobre la circulación pulmonar teniendo en cuenta que cuando los pacientes desarrollan SDRA aún conservan el mecanismo de vasoconstricción pulmonar hipóxica, y al llegar la sangre al lecho pulmonar con valores normales o superiores de presión parcial de oxígeno no se activaría esta cascada, sin embargo hacen falta estudios posteriores para aclarar esta hipótesis. Otro de los sistemas que puede verse afectado con esta intervención es el metabolismo y depuración hepática.

Al trabajar con condiciones fisiológicas establecidas de concentraciones de oxígeno y al presentarse un incremento súbito del contenido venoso portal de oxígeno, las funciones metabólicas primarias de óxido-reducción pueden variar según la sensibilidad de las sustancias y alterar en forma significativa estos fenómenos de óxido-reducción ocasionando trastornos en el metabolismo de sustancias y fármacos administrados dependientes de estos mecanismos. Uno de los posibles mecanismos por el cual el peróxido de hidrógeno produjo incremento de la presión venosa portal de oxígeno, fue la utilización de la solución salina

como estabilizadora, en el estudio previo esta solución había sido utilizada al 3% y al entrar en contacto con el peritoneo se generaban burbujas de gas creando neumoperitoneo y colapso hemodinámico si la consiguiente elevación de la presión arterial de oxígeno. Al usarse una solución diluida permitía que la formación de burbujas no fuese tan rápida lo que permitiría un proceso de difusión adecuado a través de la membrana peritoneal. Otro factor utilizado en este trabajo que no se ha utilizado en ninguno de los descritos ha sido la simpatectomía y vasodilatación del lecho esplácnico como efecto secundario lo cual incrementa el área de intercambio vascular y capilar, además de la disminución del grosor de la pared del vaso dada por la relajación del músculo liso vascular. Aplicando al enunciado anterior la ley de Fick para difusión de gases a través de una membrana tenemos que todos los factores benefician el paso de oxígeno de la cavidad peritoneal al lumen intravascular.

10. CONCLUSIONES

Con el presente estudio se puede concluir que mediante un modelo experimental el peritoneo funciona como membrana de intercambio al utilizar una solución estabilizada de peróxido de hidrógeno al 1.5% en ratas, lo cual sugiere la realización de estudios a mayor escala para establecer un uso potencial en el tratamiento de patologías tan graves y frecuentes como la hipoxemia refractaria en el SDRA.

Se plantea la necesidad de realizar estudios posteriores que permitan ver la efectividad clínica en modelos experimentales con especies mayores, idealmente porcinos, debido a las similitudes fisiológicas con los humanos, y en quienes es mucho más fácil hacer estimaciones hemodinámicas, inflamatorias y bioquímicas mediante la extracción de muestras sanguíneas sin comprometer la hemodinamia, aspecto limitado en la especie utilizada.

Quedan por estudiar otros aspectos muy importantes no mencionados en ninguno de los artículos de referencia, uno de ellos está relacionado con el mecanismo de vasoconstricción pulmonar hipóxica, y su afección por la oxigenación peritoneal, puesto que en los pacientes con SDRA, las zonas alveolares con ocupación y/o engrosamiento de la membrana alvéolo no presentan adecuada oxigenación sanguínea, esto lleva al inicio de la cascada de vasoconstricción haciendo que se disminuya la perfusión regional. Este tópico de conservación fisiológica en ocasiones se comporta como deletéreo en este grupo de pacientes puesto que al disminuir el aporte sanguíneo se disminuye la efectividad de fármacos utilizados para el tratamiento de la patología, caso particular el tratamiento antibiótico en focos neumónicos.

Otro aspecto no considerado en los estudios previos es el uso de la vasodilatación del lecho esplácnico que en nuestro protocolo de investigación fue causado por el uso del bloqueo peridural. Puesto que al haber vasodilatación del lecho esplácnico, se incrementa el área de intercambio por mayor extensión de los vasos sanguíneos y hay una disminución del engrosamiento vascular, lo cual visto desde la perspectiva de la Ley de Fick, hay una facilitación en la difusión de gases desde y hacia el peritoneo con relación al contenido vascular.

11. RECOMENDACIONES

Deben estudiarse los efectos a corto y mediano plazo de la función hepática en escenarios hiperóxicos como la perfusión peritoneal con soluciones oxigenadas.

Se desconocen los efectos inmunológicos causados por la hiperoxigenación peritoneal y la respuesta inflamatoria desencadenada por este fenómeno. Es necesaria la realización de estudios inmunológicos y de biología molecular para aclarar estos aspectos

BIBLIOGRAFÍA

ABDELSALAM M, CHEIFETZ IM. GOAL-DIRECTED Therapy for Severely Hypoxic Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: Permissive Hypoxemia. *Respir Care* 2010;55 (11):1483-1490

ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012 Jun 20;307 (23):2526-33

BLANK R, NAPOLITANO LM. Epidemiology of ARDS and ALI. *Crit Care Clin* 2011;27 (3):439-458

BARGMAN JM. Advances in Peritoneal Dialysis: A Review. *Semin Dial*. 2012 Aug 14. doi: 10.1111/j.1525-139X.2012.01124.x.

BARR J, LUSHKOV G, STRAUSS S, GUREVITCH S, LAHAT E, BISTRITZER T, KLIN B, ESHEL G. Peritoneal Ventilation in Rabbits: Augmentations of Gas Exchange with Cisapride. *Thorax* 1996;51(1):82-82

BILGE FB, BEDENBAUGH PH, VON RECUM AF. Peritoneal Oxygenation. A feasibility Analysis. *Biomater Artif Cells Artif Organs*. 1989;17(4):413-427

CORTÉS I, PEÑUELAS O, ESTEBAN A. Acute respiratory distress syndrome: Evaluation and management. *Minerva Anesthesiol*. 2012 Mar;78(3):343-357.

COMBES A, ; BACHETTA M, ; BRODIE D,; MÜLLER T, y PELLEGRINO V. Extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure in adults. *Curr Opin Crit Care* 2012 Feb;18(1):23-28

COMBES A, ; BRÉCHOT N, y LUYT CE, Schmidt M. What is the niche for extracorporeal membrane oxygenation? *Curr Opin Crit Care*. 2012 Oct;18(5):527-532

CHIBA T, HARRISON M, OHKUBO T, ROLLINGS MD, Albanese C. Transabdominal Oxygenation Using Perfluorocarbons. *J Pediatr Surg.* 1999;34(5):895-901

DELINGER RP, TRZECIACK SW, CRINER GJ, ZIMMERMAN JL, TAYLOR RW, USANSKY H, Young J, Goldstein B. Association Between Inhaled Nitric Oxide Treatment and Long-Term Pulmonary Function in Survivors of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care* 2012;16(2):R36

DEL SORBO L, SLUTSKY AS. Acute Respiratory Distress Syndrome and Multiple Organ Failure. *Curr Opin Crit Care* 2011;17(1):1-6

DEL SORBO L, GOFFI A, RANIERI VM. Mechanical Ventilation During Acute Lung Injury: Current Recommendations and New Concepts. *Presse Med.* 2011;40(12 Pt 2):e569-583

DRIKES S, DICKINSON S, HERVEY R, O'BRIEN D. Prone Positioning: Is it Safe and Effective? *Crit Care Nurs Q.* 2012;35(1):64-75

FAITHFULL N, KLEIN J, VAN DER ZEE H, SALT P. Whole Body Oxygenation Using Intraperitoneal perfusion of Fluorocarbons. *BJA* 1984;56(8):867-872

FAITHFULL N, SALT P, KLEIN J, VAN DER ZEE H, SOINI H, ERDMANN W. Gas Exchange During Peritoneal Perfusion With Perfluorocarbon Emulsions. *Adv Exp Med Biol.* 1985;191:463-72.

GOUGH DR, COTTER TG. Hydrogen peroxide: a Jekyll and Hyde signalling molecule. *Cell Death Dis.* 2011 Oct 6;2:e213. doi: 10.1038/cddis.2011.96.

GRAU CARMONA T, LOPEZ MARTINEZ J, VILA GARCÍA B. Guidelines for Specialized Nutritional and Metabolic Support in the Critically Ill Patient: Update. Consensus SEMICYUC-SENPE: Respiratory Failure. *Nutr Hosp* 2011;26 Suppl 2:37-40

HOYOS WA, PAZ MG, LÓPEZ JE, SEGURA VE. Sistema de Oxigenación Sistémica Suplementaria. Oxigenación Peritoneal de Baja Presión y Flujo Continuo

(PEROX). *Rev Arch Col Med* 2009;2(1):74-79

Ip T, Mehta S. The Role of High Frequency Oscillatory Ventilation in the Treatment of Acute Respiratory Failure in Adults. *Curr Opin Crit Care* 2012;18(1):70-79

LYNCH JE, CHEEK JM, CHAN EY, Zwischenberger JB. Adjuncts to Mechanical Ventilation in ARDS. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006;18(1):20-27

MATSUTANI N, TAKASE B, NOGAMI Y, OZEKI Y, ISHIHARA M, MAEHARA T. The Peritoneum As A Novel Oxygenation Organ: Revitalization Of Intraperitoneal Oxygenation. *Shock*. 2008 Sep;30(3):250-3.

PAPAZIAN L, FOREL JM, GACOUIN A, PENOT-RAGON C, PERRIN G, LOUNDOU A, *et.al* Neuromuscular Blockers In Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. Sep 16 2010;363(12):1107-16

PERL M, LOMAS-NEIRA J, VENET F, CHUNG CS, AYALA A. Pathogenesis of Indirect (secondary) Acute Lung Injury. *Expert Rev Respir Med* 2011;5(1):115-126
PIERRAKOS C, KARANIKLAS M, SCOLLETTA S, KARAMOUZOS V, VELISSARIS D. Acute Respiratory Distress Syndrome: Pathophysiology and Therapeutics Options. *J Clin Med Res* 2012;4(1):7-16

POSITIVE END EXPIRATORY PRESSURE, Prone Positioning and Activated Protein C: A Critical Review of Meta-analyses. *Minerva Anesthesiol* 2012;76(11):929-936

REID CJ, ALCOCK M, PENN D. Hydrogen peroxide--a party trick from the past? *Anaesth Intensive Care*. 2011 Nov;39(6):1004-8.

ROCH A, GUERVILLY C, PAPAZIAN L. Fluid Management in Acute Lung Injury and ARDS. *Ann Intensive Care* 2011;1(1):16

RUBENFELD G, ; CALDWELL E,; PEABODY E,; WEAVER J, ; MARTIN D, y NEFF M. Incidence And Outcomes Of Acute Lung Injury. *N Engl J Med*. Oct 20 2005;353(16):1685-93.

RUSSEL JA. The Current Management of Septic Shock. *Minerva Med* 2008;99(5):431-458

Sprung Cl, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K. Hydrocortisone Therapy For Patients With Septic Shock. *N Engl J Med*. Jan 10 2008;358(2):111-24.

WILCOX ME, y HERRIDGE MS. Lung function and quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Presse Med*. 2011 Dec;40(12 Pt 2):e595-603

ANEXOS

Anexo A. Cronograma de actividades.

El cronograma planteado para el desarrollo del presente trabajo de investigación se expone en el siguiente cuadro:

	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6
Revisión bibliográfica	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	
Elaboración de Protocolo de investigación		XXX				
Inicio de protocolo de investigación			XXX			
Análisis de resultados				XXX		
Presentación y divulgación de resultados					XXX	XXX

Anexo B. Presupuesto.

Los costos de la investigación realizada se detallan en la tabla a continuación:

Ítem	Valor unitario	Cantidad requerida	Valor total (Pesos)
Presentación de informes y documentos			
Computador portátil	2.500.000	1	2.500.000
Impresora láser	200.000	1	200.000
Cartucho de impresión	180.000	1	180.000
Resma tamaño carta	12.500	1	12.500
Anillados	3.000	10	30.000
Empastado	20.000	2	40.000
Ejecución del protocolo experimental			
Ratas Wistar	350.000	4	1.400.000
Catéter intravenoso 24G	2.500	8	20.000
Propofol 2% amp 20 mL	9.500	4	38.000
Fentanilo 0,5% amp 10 mL	12.300	4	49.200
Catéter intravenoso 16G	2.500	4	10.000
Catéter intravenoso 22G	2.500	4	10.000
Transporte rollo	7.500	1	7.500
Equipo de órganos de los sentidos	450.000	1	450.000
Bala de oxígeno portátil	1.000.000	1	1.000.000
Recarga de oxígeno	12.000	4	48.000
Aguja de punción espinal neonatal punta de lápiz 27G	12.000	4	48.000
Bupivacaína 0,5%	20.000	4	80.000

amp 10 mL			
Catéter venoso central neonatal monolúmen 24G	96.000	4	384.000
Hoja de bisturí 21	2.500	4	10.000
Catéter de hemodíalisis tipo Mahurkar pediátrico 5 Fr	180.000	4	720.000
Seda 2-0	2.500	4	10.000
Sonda Nelaton 4	1.500	4	6.000
Jeringas Heparinizadas	7.500	24	180.000
Solución salina 0,9% bolsa 500 ml.	3.500	4	14.000
Jeringa 50 ml.	1.500	4	6.000
Peróxido de hidrógeno Galón	23.500	1	23.500
Extensión de anestesia	1.500	4	6.000
Jeringa 1mL	500	4	2.000
Jeringa 5mL	500	8	4.000
Análisis gasimétrico sanguíneo	8.500	24	204.000
Estereoscopio	4.500.000	1	4.500.000
Divulgación de resultados			
Presentación de los resultados de investigación en el 3°.Congreso Nacional de Fisiología	1.000.000	1	1.000.000
Costos Investigador			
Investigador principal	10.000.000	1	10.000.000
COSTO TOTAL DE LA INVESTIGACIÓN			\$ 23.192.700.00

Fuentes de financiación: 1. Recursos propios, 2. Universidad Surcolombiana

