



Incluye
**VERSIÓN
DIGITAL**
en inglés

MEDICINA INTENSIVA

PRÁCTICA BASADA EN LA EVIDENCIA

tercera edición

Clifford S. Deutschman
Patrick J. Neligan



MEDICINA INTENSIVA. PRÁCTICA BASADA EN LA EVIDENCIA

MEDICINA INTENSIVA. PRÁCTICA BASADA EN LA EVIDENCIA

Tercera edición

Clifford S. Deutschman, MS, MD, FCCM

Vice Chair, Research
Department of Pediatrics
Steven and Alexandra Cohen Children's Medical Center
New Hyde Park, New York
Professor of Pediatrics and Molecular Medicine
Hofstra-Northwell School of Medicine
Hempstead, New York
Professor of Molecular Medicine, Feinstein Institute for Medical Research
and Professor, The Elmezzi Graduate School of Molecular Medicine
Manhasset, New York

Patrick J. Neligan, MA, MB, FCAI, FJFICMI

Consultant in Anaesthesia, Special Interest in Intensive Care
Medical Director, Critical Care
Galway University Hospitals
Honorary Professor of Anaesthesia and Intensive Care
National University of Ireland, Galway
Clinical Lead in Sepsis
Saolta Healthcare Group
Ireland



ELSEVIER



ELSEVIER

Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.º, 08029, Barcelona, España

Evidence-Based Practice of Critical Care, 3rd edition

Copyright © 2020 by Elsevier Inc. All rights reserved.

Previous editions copyrighted 2016, 2010

ISBN: 978-0-323-64068-8

This translation of *Evidence-Based Practice of Critical Care*, 3rd ed., by Clifford S. Deutschman and Patrick J. Neligan was undertaken by Elsevier España, S.L.U. and is published by arrangement with Elsevier, Inc.

Esta traducción de *Evidence-Based Practice of Critical Care*, 3.ª ed., de Clifford S. Deutschman y Patrick J. Neligan, ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. y se publica con el permiso de Elsevier, Inc.

Medicina intensiva. Práctica basada en la evidencia, 3.ª ed., de Clifford S. Deutschman y Patrick J. Neligan

© 2021 Elsevier España, S.L.U., 2016, 2010

ISBN: 978-84-9113-783-2

eISBN: 978-84-9113-887-7

Todos los derechos reservados.

Reserva de derechos de libros

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70/93 272 04 45).

Advertencia

Esta traducción ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. bajo su única responsabilidad. Facultativos e investigadores deben siempre contrastar con su propia experiencia y conocimientos el uso de cualquier información, método, compuesto o experimento descrito aquí. Los rápidos avances en medicina requieren que los diagnósticos y las dosis de fármacos recomendadas sean siempre verificados personalmente por el facultativo. Con todo el alcance de la ley, ni Elsevier, ni los autores, los editores o los colaboradores asumen responsabilidad alguna por la traducción ni por los daños que pudieran ocasionarse a personas o propiedades por el uso de productos defectuosos o negligencia, o como consecuencia de la aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en esta obra.

Revisión científica:

Dr. José Ángel Lorente

Jefe del Servicio de Cuidados Intensivos

Hospital Universitario de Getafe (Madrid)

Servicios editoriales: DRK Edición

Depósito legal: B 17841-2020

Impreso en Italia

A mi familia:

Cate, Beth y Nicki, que nos llenan de orgullo, y a Chris, por ser mi verdadera media naranja desde hace treinta y cinco años.

Clifford S. Deutschman, MS, MD, FCCM

A Diane, David, Conor y Kate y a mis padres, Maurice y Dympna Neligan, por su apoyo y sabiduría constantes.

Patrick J. Neligan, MA, MB, FCAI, FJFICMI

En memoria de Brian Kavanagh,

amigo y colega, clínico y científico colaborador en la primera edición y tutor de muchos de los autores de esta. Es una pena que no esté con nosotros para ver cómo se sonrojaría con esta dedicatoria.

Gareth L. Ackland, PhD, FRCA, FFICM
Reader in Perioperative Medicine
Translational Medicine & Therapeutics
William Harvey, Research Institute
Barts and The London School of Medicine
and Dentistry, Queen Mary, University
of London
London, United Kingdom

**Adeel Rafi Ahmed, MB BCh, BAO,
MRCPI, MRCP(UK), PGDip(ClinEd)**
Registrar/Fellow
Department of Nephrology
University Hospital Galway
Galway, Ireland

Djillali Annane, MD, PhD
Professor and Director, General Intensive
Care Unit
Hospital Raymond Poincaré, Assistance
Publique Hôpitaux de Paris
Dean, School of Medicine Simone Veil,
at University of Versailles Saint Quentin
en Yvelines
University Paris Saclay, Garches, France

Eman Ansari, MD, MPH
Faculty Physician
Department of Medicine
Boston Children's Hospital
Instructor of Pediatrics
Harvard Medical School, Boston,
Massachusetts

Hubertus Axer, MD
Professor
Hans Berger Department of Neurology
Jena University Hospital, Jena
Germany

Jan Bakker, MD, PhD, FCCP, FCCM
Department of Pulmonology and Critical
Care
New York University and Columbia
University Medical Center
New York, New York
Intensive Care, Adults
Erasmus MC University Medical Center,
Rotterdam, The Netherlands
Department of Intensive Care
Pontificia Universidad Católica de Chile
Santiago, Chile

Ian J. Barbash, MD, MS
Assistant Professor
Division of Pulmonary
Allergy & Critical Care Medicine
Department of Medicine
University of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

**John James Bates, MB, BCh, BAO,
MRCPI, FCAI, FCICM, FJFICMI**
Consultant in Anaesthesia & Intensive
Care
Galway University Hospitals
Honorary Professor of Anaesthesia
and Intensive Care
National University of Ireland, Galway
Clinical Lead for Critical Care
Saolta Healthcare Group
Ireland

Michael Bauer, MD
Director, Department of Anaesthesiology
and Intensive Care
Chief Executive Director
Center for Sepsis Control & Care
Jena University Hospital
Jena, Germany

Amy L. Bellinghausen, MD
Fellow
Department of Pulmonary, Critical Care
and Sleep Medicine
University of California San Diego
San Diego, California

William S. Bender, MD, MPH
Assistant Professor
Division of Pulmonary, Allergy, Critical
Care and Sleep Medicine
Emory University School of Medicine
Atlanta, Georgia

Matthew R. Biery, DO
Attending Physician
Department of Critical Care
and Emergency Medicine
Jefferson Health System
Assistant Clinical Professor of Emergency
Medicine
Philadelphia College of Osteopathic
Medicine
Philadelphia, Pennsylvania

Alexandra Binnie, MD, DPhil
Associate Staff Physician
Department of Critical Care
William Osler Health System
Brampton, Canada

Thomas P. Bleck, MD, MCCM, FNCS
Professor of Neurology
Northwestern University Feinberg School
of Medicine
Emeritus Professor of Neurological
Sciences
Neurosurgery, Anesthesiology,
and Medicine
Rush Medical College
Chicago, Illinois

Christina Bonczyk, MD
Assistant Professor
Department of Anesthesiology
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, Tennessee

Jason C. Brainard, MD
Associate Professor
Department of Anesthesiology
University of Colorado School of Medicine
Aurora, Colorado

Scott C. Brakenridge, MD, FACS, MSCS
Assistant Professor of Surgery
and Anesthesiology
Department of Surgery, Division of Acute
Care Surgery
University of Florida
Gainesville, Florida

Frank Martin Brunkhorst, MD
Director, Center of Clinical Studies
Professor of Anaesthesiology and Intensive
Care Medicine
Jena University Hospital
Jena, Germany

Tara Cahill, BSc(Physio), MSc
Respiratory Physiotherapy
Galway University Hospital, Saolta
University Healthcare Group
National University of Ireland Galway
Galway, Ireland

Christina Campbell, Mb BCh, BAO, RCPI
Respiratory Specialist Registrar
Galway University Hospital, Saolta
University Healthcare Group
National University of Ireland Galway
Galway, Ireland

Jonathan Dale Casey, MD, MSCI

Assistant Professor of Medicine
Division of Allergy, Pulmonary,
and Critical Care
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, Tennessee

Jean-Marc Cavaillon, Dr.Sc

Professor
Experimental Neuropathology
Institut Pasteur
Paris, France

Maurizio Cereda, MD

Associate Professor
Department of Anesthesiology and Critical
Care
Perelman School of Medicine
at the University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

David J. Cooper, BMBS, MD

Professor of Intensive Care Medicine
Monash University
Melbourne, Australia

**Craig M. Coopersmith, MD, FACS,
FCCM**

Professor
Department of Surgery
Emory Critical Care Center
Emory University
Atlanta, Georgia

Jennifer Cruz, DO

Cardiovascular Disease Fellow
Department of Cardiovascular Disease
Cooper University, Camden
New, Jersey

Cheston B. Cunha, MD

Medical Director
Antimicrobial Stewardship, Infectious
Disease Division
Alpert School of Medicine, Brown
University
Providence, Rhode Island

**Gerard F. Curley, MB, PhD, FCAI
FJFICMI**

Professor & Chair of Anaesthesiology &
Critical Care
Royal College of Surgeons in Ireland
Consultant in Anaesthesia & Intensive Care
Beaumont Hospital
Dublin, Ireland

Allison Dalton, MD

Assistant Professor
Department of Anesthesia & Critical Care
University of Chicago
Chicago, Illinois

Daniel De Backer, MD, PhD

Professor
Intensive Care Department
CHIREC Hospitals, Université Libre
de Bruxelles
Brussels, Belgium

**Clifford S. Deutschman, MS, MD,
MCCM**

Vice Chair, Research
Department of Pediatrics
Steven and Alexandra Cohen Children's
Medical Center
New Hyde Park, New York
Professor of Pediatrics and Molecular
Medicine
Hofstra-Northwell School of Medicine,
Hempstead, New York
Professor of Molecular Medicine, Feinstein
Institute for Medical Research and
Professor, The Elmezzzi Graduate School
of Molecular Medicine
Manhasset, New York

David Devlin, FRCA, MRCPI

Clinical Fellow
Galway University Hospital
Galway, Ireland

Claudia C. Dos Santos, MSc, MD

Associate Professor of Medicine
Scientist, Institute of Medical Sciences
University of Toronto
Scientist, Keenan Research Centre
for Biomedical Science
St. Michael's Hospital
Toronto, Canada

Tomas Drabek, MD, PhD, FASA

Associate Professor
Department of Anesthesiology
and Perioperative Medicine
Scientist, Safar Center for Resuscitation
Research, University of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

Laura Dragoi, MD

Fellow
Department of Critical Care Medicine
Sunnybrook Health Sciences Centre
Toronto, Canada

Martin Dres, MD, PhD

Sorbonne Université
Neurophysiologie Respiratoire
Expérimentale et Clinique
Pneumologie, Médecine Intensive –
Réanimation
La Pitié Salpêtrière Hospital
Paris, France

Anne M. Drewry, MD, MSCI

Associate Professor of Anesthesiology
Department of Anesthesiology
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Stephen Duff, MD

School of Medicine
University College Dublin
Dublin, Ireland

Philip A. Efron, MD, FACS, FCCM

Professor of Surgery
Department of Surgery, Division of Acute
Care Surgery
University of Florida
Gainesville, Florida

Sinéad Egan, MB, BCH, BAO, FCAI

Department of Anesthesia and Intensive
Care
Beaumont Hospital
Dublin, Ireland

Ali A. El Solh, MD, MPH

Professor
Department of Medicine, Epidemiology,
and Environmental Health
Jacobs School of Medicine and Biomedical
Sciences and School of Public Health and
Health Professions
University at Buffalo
Associate Chief of Staff for Research
VA, Western, New York Healthcare System
Buffalo, New York

E. Wesley Ely, MD, MPH

Grant Liddle Honorary Chair, Professor
of Medicine
Critical Illness, Brain Dysfunction,
and Survivorship (CIBS) Center
Assoc. Director of Aging Research, VA
Tennessee Valley GRECC
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, Tennessee

Laura Evans, MD, MSc

Associate Professor
Departments of Pulmonary, Critical Care,
and Sleep Medicine
New York University School of Medicine
New York, New York

Jessica Falco-Walter MD

Clinical Assistant Professor
Department of Neurology
and Neurological Sciences
Stanford University
Palo Alto, California

Jonathan K. Frogel MD

Senior Anesthesiologist
Sheba Medical Center
Department of Anesthesiology
Ramat Gan, Israel

Niall D. Ferguson, MD, MSc

Professor
Interdepartmental Division of Critical Care
Medicine
University of Toronto
Head, Critical Care Medicine
University Health Network and Sinai
Health System, Toronto
Ontario, Canada

Joseph S. Fernandez-Moure, MD, MS

Instructor
Department of Surgery
Division of Traumatology, Critical Care,
and Emergency Surgery
University of Pennsylvania, Philadelphia,
Pennsylvania

Jakub Furmaga, MD

Assistant Professor of Emergency Medicine
University of Texas Southwestern Medical
Center
Dallas, Texas

David Foster Gaieski, MD

Professor
Department of Emergency Medicine
Sidney Kimmel Medical College
Thomas Jefferson University
Philadelphia, Pennsylvania

Ognjen Gajic, MD

Professor of Medicine
Division of Pulmonary and Critical Care,
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota

Alice Gallo De Moraes MD, FACP

Assistant Professor of Medicine
Department of Medicine, Division
of Pulmonary and Critical Care
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota

Kelly R. Genga, MD, PhD

Center for Heart Lung Innovation
University of British Columbia
Vancouver, British Columbia, Canada

Pierce Geoghegan, MB, BCh, BAO, BA

Specialist Registrar
Departments of Anaesthesia, Intensive Care
and Pain Medicine
St. Vincent's University Hospital
Dublin, Ireland

Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis, MD, PhD

4th Department of Internal Medicine
National and Kapodistrian University
of Athens, Medical School
Athens, Greece

Rick Gill, MD

Assistant Professor
Department of Neurology, Loyola
University Chicago
Chicago, Illinois

Ewan C. Goligher, MD, PhD

Department of Medicine, Division
of Respiriology
University Health Network
Assistant Professor of Medicine
Interdepartmental Division of Critical Care
Medicine
University of Toronto, Scientist, Toronto
General Hospital Research Institute
Toronto, Canada

Emily K. Gordon, MD, MSED

Associate Professor of Clinical
Anesthesiology and Critical Care
Department of Anesthesiology
and Critical Care
Perelman School of Medicine at the
University Hospital of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

W. Robert Grabenkort, PA, MMSc, FCCM

Physician Assistant
Emory Healthcare
Atlanta, Georgia

Garima Gupta, DO, MPH

Clinical Fellow
Department of Critical Care Medicine,
University of Pittsburgh Medical Center
Pittsburgh, Pennsylvania

Jacob T. Gutsche, MD

Associate Professor
Cardiothoracic and Vascular Section;
Anesthesiology and Critical Care
The Perelman School of Medicine
at the University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Goksel Guven, MD

Department of Intensive Care
Erasmus Medical Center, Erasmus
University of Rotterdam
Rotterdam, The Netherlands
Department of Translational Physiology
Academic Medical Center, University
of Amsterdam
Amsterdam, The Netherlands

Paige Guyatt

Research Assistant
Department of Health Research Methods,
Evidence, and Impact
McMaster University
Hamilton, Canada

Nicholas Heming, MD

General Intensive Care Unit
Raymond Poincaré Hospital (AP-HP)
University of Versailles SQY, Laboratory
of Inflammation and Infection U1173
INSERM
Garches, France

Cheralyn J. Hendrix, MD

Resident
Department of Surgery
George Washington University Hospital
Washington, D.C.

McKenzie K. Hollen, BA

Department of Surgery
Division of Acute Care Surgery
University of Florida
Gainesville, Florida

Steven M. Hollenberg, MD

Professor of Medicine
Hackensack Meridian Medical School
at Seton Hall
Associate Director, Cardiothoracic
Intensive Care Unit
Hackensack Meridian University Hospital
Hackensack, New Jersey

Vivien Hong Tuan Ha, MD

Assistant Specialist
Intensive Care
Raymond Poincaré University Hospital
Garches, France

Shahd Horie, BSc, MSc, PhD

Lung Biology Group
Regenerative Medicine Institute (REMEDI)
at CÚRAM Centre for Research in Medical
Devices
National University of Ireland Galway
Galway, Ireland

Catherine L. Hough, MD, MSc

Professor of Medicine
University of Washington
Seattle, Washington,

Can Ince, PhD

Professor
Department of Intensive Care
Erasmus Medical Center, University
Medical Center
Rotterdam, The Netherlands

Theodore J. Iwashyna, MD, PhD
 Director of Health Services Research
 Pulmonary and Critical Care Medicine
 University of Michigan
 Ann Arbor, Michigan

Judith Jacobi, PharmD, FCCP, MCCM, BCCCP

Critical Care Clinical Pharmacist
 Indiana University Health Methodist
 Hospital
 Indianapolis, Indiana

Marc Jeschke, MD, PhD, FACS, FCCM, FRCS(C)

Professor
 Department of Surgery, Division of Plastic
 Surgery
 Department of Immunology
 University of Toronto
 Chair in Burn Research
 Ross Tilley Burn Centre, Sunnybrook
 Health, Sciences Centre
 Senior Scientist
 Sunnybrook Research Institute
 Toronto, Canada

Nicholas J. Johnson, MD

Assistant Professor
 Department of Emergency Medicine
 Adjunct Assistant Professor
 Division of Pulmonary, Critical Care,
 and Sleep Medicine
 Department of Medicine, University of
 Washington/Harborview Medical Center
 Seattle, Washington

Jeremy M. Kahn, MD, MS

Professor and Vice Chair
 Department of Critical Care Medicine,
 University of Pittsburgh
 Pittsburgh, Pennsylvania

Lewis J. Kaplan, MD, FACS, FCCM, FCCP

Professor of Surgery
 Department of Surgery; Division
 of Trauma, Surgical Critical Care
 and Emergency Surgery
 Perelman School of Medicine, University
 of Pennsylvania
 Section Chief, Surgical Critical Care
 Department of Surgery
 Corporal Michael J Crescenzi VA Medical
 Center
 Philadelphia, Pennsylvania

Mark T. Keegan, MB, MRCPI, D.ABA, MSc, FCCM

Professor of Anesthesiology
 Division of Critical Care, Department of
 Anesthesiology and Perioperative Medicine
 Mayo Clinic and Mayo Clinic College
 of Medicine and Science
 Rochester, Minnesota

Jordan Anthony Kempker, MD, MSc

Assistant Professor
 Department of Pulmonary, Allergy, Critical
 Care and Sleep Medicine
 Emory University
 Atlanta, Georgia

Leo G. Kevin, MD, FCARCSI

Department of Intensive Care
 University Hospital Galway
 Galway, Ireland

Yasin A. Khan, MD

Clinical Fellow
 Interdepartmental Division of Critical Care
 University of Toronto
 Toronto, Ontario, Canada

Ruth Kleinpell, PhD, RN, AG-ACNP, FCCM

Assistant Dean for Clinical Scholarship
 Professor
 Vanderbilt University School of Nursing
 Nashville, Tennessee

Kurt Kleinschmidt, MD

Professor of Emergency Medicine
 Division Chief, Medical Toxicology
 University of Texas Southwestern Medical
 Center
 Dallas, Texas

Michael Klompas, MD, MPH

Professor of Population Medicine
 Department of Population Medicine
 Harvard Medical School and Harvard
 Pilgrim Healthcare Institute
 Hospital Epidemiologist
 Brigham and Women's Hospital
 Boston, Massachusetts

Patrick M. Kochanek, MD, MCCM

Ake N. Grenvik Professor in Critical Care
 Medicine
 Professor and Vice Chair, Critical Care
 Medicine
 Professor of Anesthesiology, Pediatrics,
 Bioengineering, and Clinical
 and Translational Science
 Director, Safar Center for Resuscitation
 Research
 University of Pittsburgh School
 of Medicine
 Pittsburgh, Pennsylvania

W. Andrew Kofke, MD, MBA, FCCM, FNCS

Professor
 Director of Neuroscience in Anesthesiology
 and Critical Care Program
 Co-Director, Neurocritical Care
 Co-Director, Perioperative Medicine and
 Pain Clinical Research Unit
 Departments of Anesthesiology
 and Critical Care and Neurosurgery
 University of Pennsylvania
 Philadelphia, Pennsylvania

Benjamin Kohl, MD, FCCM

Chief, Critical Care
 Professor of Anesthesiology
 Department of Anesthesiology
 Thomas Jefferson University
 Philadelphia, Pennsylvania

Andreas Kortgen, MD

Department of Anaesthesiology
 and Critical Care Medicine
 Center for Sepsis Control and Care
 Jena University Hospital
 Jena, Germany

David Kung, MD

Assistant Professor
 Department of Neurosurgery
 University of Pennsylvania
 Philadelphia, Pennsylvania

John G. Laffey, MD, MA, FCAI, FJFICMI

Professor, Anaesthesia and Intensive Care
 Medicine
 Vice-Dean Research, College of Medicine,
 Nursing and Health Sciences
 NUI Galway
 Consultant, Anaesthesia and Intensive Care
 Medicine, Galway University Hospitals
 Galway, Ireland

Joel Lage, BS

Vila Real, de Santo Antonio, Portugal

David William Lappin, MB, PhD, FRCPI

Consultant Nephrologist
 Galway University Hospitals
 Honorary Personal Professor
 of Nephrology and Hypertension
 Department of Medicine
 National University of Ireland, Galway
 Galway, Ireland

Francois Lamontagne, MD, MSc

Professor
 Université de Sherbrooke
 Scientist
 Centre de Recherche du CHU
 de Sherbrooke, Intensivist
 Centre Intégré Universitaire de Santé
 et de Services Sociaux Sherbrooke
 Sherbrooke, Quebec, Canada

Daniel E. Leisman, BS

Visting Scholar
Department of Pediatrics, Feinstein
Institute for Medical Research
Manhasset, New York
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York

Ron Leong, MD

Fellow
Department of Anesthesiology
Hospital of the University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Joshua M. Levine, MD

Associate Professor
Departments of Neurology, Neurosurgery,
and Anesthesiology & Critical Care
Chief, Division of Neurocritical Care,
Department of Neurology
Perelman School of Medicine at the
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Andrew T. Levinson, MD, MPH

Assistant Professor of Medicine
Division of Pulmonary, Critical Care,
and Sleep Medicine, Warren Alpert School
of Medicine, Brown University, Providence,
Rhode, Island

Mitchell M. Levy, MD

Professor of Medicine
The Warren Alpert Medical School
of Brown University
Chief, Division of Pulmonary, Critical Care,
and Sleep Medicine
Director, Medical Intensive Care Unit,
Rhode Island Hospital
Providence, Rhode Island

Ariane Lewis, MD

Associate Professor
Department of Neurology
and Neurosurgery
New York University Langone Medical
Center
New York, New York

Ariel Tamara Slavin, MD

Resident Physician
Department of Obstetrics & Gynecology
Drexel University
Philadelphia, Pennsylvania

Olivier Lheureux, MD

Department of Intensive Care
CUB Erasme Hospital
Brussels, Belgium

Vincent X. Liu, MD, MSc

Research Scientist
Division of Research
Kaiser Permanente
Oakland, California

Craig Lyons, MB, MCAI

Specialist Registrar in Anaesthesia
Department of Anaesthesia and Intensive
Care Medicine
Galway University Hospitals
Galway, Ireland

Jason H. Maley, MD

Fellow
Division of Pulmonary and Critical Care
Medicine
Massachusetts General Hospital
Division of Pulmonary, Critical Care,
and Sleep Medicine
Beth, Israel Deaconess Medical Center
Boston, Massachusetts

Atul Malhotra, MD

Peter C. Farrell Presidential Chair
in Respiratory Medicine
Research Chief of Pulmonary, Critical Care
and Sleep Medicine
University of California, San Diego School
of Medicine
La Jolla, California

Joshua A. Marks, MD, FACS

Assistant Professor of Surgery
Program Director, Surgical Critical Care
Fellowship
Medical Director, Surgical Intensive Care
Unit
Sidney Kimmel Medical College at Thomas
Jefferson University
Philadelphia, Pennsylvania

Greg S. Martin, MD, MSc

Professor of Medicine
Executive Associate Division Director
Department of Pulmonary, Allergy, Critical
Care and Sleep Medicine
Emory University
Grady Memorial Hospital
Atlanta, Georgia

Niels D. Martin, MD, FACS, FCCM

Section Chief of Surgical Critical Care
Division of Traumatology, Surgical Critical
Care & Emergency Surgery
Department of Surgery
Perelman School of Medicine
at the University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Claire Masterson, BSc, MSc, PhD

Post Doctoral Researcher, Lung Biology
Group
Regenerative Medicine Institute (REMEDI)
at CÚRAM Centre for Research in Medical
Devices
National University of Ireland Galway
Galway, Ireland

Yunis Mayasi, MD, MS

Division of Neurosciences Critical Care
Departments of Anesthesia and Critical
Care Medicine and Neurology
Johns Hopkins University
Baltimore, Maryland

Virginie Maxime, MD

Réanimation Médicale
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
Garches, Frances

Bairbre Aine McNicholas, BSc, MB, BCh, MRCPI, PhD, FJFICMI

Department of Anaesthesia and Intensive
Care Medicine
Galway University Hospitals
Galway, Ireland

Jakob McSparron, MD

Assistant Professor of Medicine
Division of Pulmonary and Critical Care
Medicine
University of Michigan
Ann Arbor, Michigan

Maureen O. Meade, MD, MSc

Professor
Departments of Medicine and Health
Research Methods, Evidence and Impact
McMaster University
Hamilton, Ontario, Canada

Mark E. Mikkelsen, MD, MSCE

Associate Professor of Medicine
Pulmonary, Allergy, and Critical Care
Division
Perelman School of Medicine at the
University Hospital of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Alicia M. Mohr MD, FACS, FCCM

Professor of Surgery
Department of Surgery, Division of Acute
Care Surgery
University of Florida
Gainesville, Florida

Peter Moran, MB, BCh, BAO, MRCPI, FCAI, FJFICMI, EDIC

Specialist Registrar in Intensive Care Medicine
Intensive Care
University Hospital Galway
Galway, Ireland

Stephanie Royer Moss, MD

Associate Staff
Department of Hospital Medicine, Medicine Institute
Department of Pediatric Hospital Medicine, Pediatrics Institute
Cleveland Clinic Foundation
Cleveland, Ohio

Patrick T. Murray, MD, FASN, FRCPI, FJFICMI

School of Medicine
University College Dublin
Dublin, Ireland

Patrick J. Neligan, MA, MB, FCAI, FJFICMI

Consultant in Anaesthesia, Special Interest in Intensive Care
Medical Director, Critical Care
Galway University Hospitals
Honorary Professor of Anaesthesia and Intensive Care
National University of Ireland, Galway
Clinical Lead in Sepsis
Saolta Healthcare Group
Ireland

Larry X. Nguyen, DO, FACOI

Faculty Intensivist
Department of Critical Care Medicine
Jefferson Health Northeast
Philadelphia, Pennsylvania

Alistair D. Nichol, MB BCh, BAO, FCICM, FCARCSI, JFICMI, PhD

Professor of Critical Care
University College Dublin, NUI
Consultant in Anaesthesia and Intensive Care
St. Vincent's University Hospitals
Dublin, Ireland

Katherine Lyn Nugent, MD

Assistant Professor
Department of Emergency Medicine
Emory Critical Care Center
Emory University School of Medicine
Atlanta, Georgia

Mark E. Nunnally, MD, FCCM

Professor
Departments of Anesthesiology, Perioperative Care & Pain Medicine, Neurology, Surgery & Medicine
New York University Langone Health
New York, New York

Michael F. O'Connor, MD

Professor
Department of Anesthesia and Critical Care, Department of Medicine
University of Chicago
Chicago, Illinois

Yewande Odeyemi, MBBS, MS

Senior Associate Consultant
Assistant Professor
Department of Pulmonary and Critical Care Medicine
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota

Steven M. Opal, MD

Clinical Professor of Medicine
Department of Medicine
The Alpert Medical School of Brown University
Infectious Disease Division
Rhode Island Hospital
Providence, Rhode Island

Anthony O'Regan, MD, FRCPI

Professor
Department of Medicine
Consultant in Respiratory Medicine
Chief Academic Officer
Saolta University Health Care Group
Professor (personal) of Medicine
National University of Ireland Galway
Galway, Ireland

John O'Regan, MD

Nephrology Division
University Hospital Galway
Galway, Ireland

Michelle O'Shaughnessy, MB, BCh, MRCPI, MS, FASN

Clinical Assistant Professor of Medicine
Division of Nephrology, Department of Medicine
Stanford University School of Medicine
Palo Alto, California

Robert L. Owens, MD

Associate Professor of Medicine
Department of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine
University of California San Diego
La Jolla, California

Pratik Pandharipande, MD, MSCI

Department of Anesthesiology, Division of Anesthesiology Critical Care Medicine
Critical Illness, Brain Dysfunction, and Survivorship (CIBS) Center
Vanderbilt University
Nashville, Tennessee

Ithan D. Peltan MD, MSc

Clinician Investigator
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
Intermountain Medical Center
Murray, Utah
Adjunct Assistant Professor
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
University of Utah School of Medicine
Salt Lake City, Utah

Anders Perner, MD, PhD

Professor
Department of Intensive Care
Rigshospitalet
Copenhagen, Denmark

Michael R. Pinsky, MD, CM, Dr hc, MCCM

Professor of Critical Care Medicine
University of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

Greta Piper, MD

Assistant Professor of Surgery
Department of Surgery
New York University Langone Health
New York, New York

Lauren A. Plante, MD, MPH, FACOG

Professor
Departments of Obstetrics & Gynecology and Anesthesiology
Drexel University College of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania

Ariella Pratzer, MD

Department of Internal Medicine
New York University
New York, New York

Jean-Charles Preiser, MD, PhD

Professor
Intensive Care Unit
Erasmee University Hospital
Université libre de Bruxelles
Brussels, Belgium

Hallie C. Prescott, MD, MSc

Assistant Professor of Internal Medicine
University of Michigan
Investigator, VA Center for Clinical
Management Research
VA Ann Arbor Healthcare System
Ann Arbor, Michigan

Megan T. Quintana, MD

Trauma and Critical Care
R. Adams Cowley Shock Trauma Center
University of Maryland Medical Center
Baltimore, Maryland

Lindsay Raab, MD

Resident Physician
Department of Neurology
Hospital of the University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Jason S. Radowsky, MD

Trauma and Critical Care
R. Adams Cowley Shock Trauma Center
University of Maryland Medical Center
Baltimore, Maryland

Jesse M. Raiten, MD

Associate Professor
Anesthesiology and Critical Care
University of Pennsylvania Health System
Philadelphia, Pennsylvania

Bryan T.G. Reidy, MB, BAO, BCh, FCAI

Specialist Registrar Anaesthesia and Critical
Care Medicine
Department of Anaesthesia
University Hospital Galway
Galway, Ireland

Patrick M. Reilly, MD, FACS

Professor of Surgery
Department of Surgery
Perelman School of Medicine
at the University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Kenneth E. Remy, MD, MHSc, MSCI

Assistant Professor of Pediatrics
and Internal Medicine
Washington University in St. Louis, School
of Medicine
Barnes-Jewish Hospital
St. Louis Children's Hospital
St. Louis, Missouri

Emanuele Rezoagli, MD

Lung Biology Group
Regenerative Medicine Institute (REMEDI)
at CÚRAM Centre for Research in Medical
Devices
National University of Ireland Galway
Department of Anesthesia and Intensive
Care Medicine
Galway University Hospitals
SAOLTA University Health Group
Galway, Ireland
Department of Medicine and Surgery
University of Milan-Bicocca
Monza, Italy

Zaccaria Ricci, MD

Department of Cardiology and Cardiac
Surgery
Pediatric Cardiac Intensive Care Unit
Bambino Gesù Children's Hospital
Rome, Italy

Lisbi Rivas, MD

Resident Physician
Department of Surgery
George Washington University
Washington, DC

Bram Rochweg, MD, MSc, FRCPC

Assistant Professor
Department of Medicine
McMaster University
Hamilton, Ontario, Canada

Kristen Carey Rock, MD

Assistant Professor
Anesthesia and Critical Care Medicine
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Claudio Ronco, MD

Professor of Nephrology
Department of Medicine
Università degli Studi di Padova
Director, Department of Nephrology,
Dialysis and Transplantation
International Renal Research Institute
(IRRIV)
San Bortolo Hospital
Vicenza, Italy

James A. Russell, MD

Centre for Heart Lung Innovation
Division of Critical Care Medicine,
Department of Medicine
St. Paul's Hospital and University of British
Columbia
Vancouver, British Columbia, Canada

Danielle K. Sandsmark, MD, PhD

Assistant Professor
Departments of Neurology, Neurosurgery,
and Anesthesiology/Critical Care
Hospital of the University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Joshua Iokepa Santos, MD

Anesthesiology Critical Care Fellow
Department of Anesthesiology & Critical
Care
University of Colorado School of Medicine
Aurora, Colorado

Babak Sarani, MD, FACS, FCCM

Professor of Surgery and Emergency
Medicine
Director, Center for Trauma and Critical
Care
Director, George Washington Patient
Logistics Center
George Washington University
Washington, DC

Damon C. Scales, MD, PhD

Professor
Interdepartmental Division of Critical Care
Medicine and Department of Medicine
University of Toronto
Staff Intensivist and Clinician Scientist
Department of Critical Care Medicine
Sunnybrook Health Sciences Centre
and Sunnybrook Research Institute
Toronto, Canada

Michael Scully, MB BCh, MD, FRCA, MRCPI, FCICM, FJFICMI

Senior Lecturer in Critical Care
National University of Ireland, Galway
Consultant in Anaesthesia & Intensive Care
Galway University Hospitals
Galway, Ireland

Jon Sevransky, MD, MHS

Professor of Medicine
Emory University
Atlanta, Georgia

Sam D. Shemie, MD

Department of Pediatric Critical Care
Montreal Children's Hospital, McGill
University and Health Centre
Montreal, Canada

Carrie A. Sims, MD, PhD, FACS

Associate Professor of Surgery and Director
of Research
Section Chief, Geriatric Acute Care Surgery
Division of Trauma, Surgical Critical Care,
and Emergency Surgery
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Brian P. Smith, MD

Assistant Professor of Surgery
Department of Surgery
The Hospital of the University
of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Audrey E. Spelde, MD

Resident Physician
Department of Anesthesiology
and Critical Care
The University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Robert David Stevens, MD, FCCM

Associate Professor
Department of Anesthesiology and Critical
Care Medicine, Neurology, Neurosurgery,
and Radiology
Johns Hopkins University School
of Medicine
Baltimore, Maryland

B. Taylor Thompson, MD

Division Pulmonary and Critical Care
Medicine
Massachusetts General Hospital
Professor of Medicine
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

**Samuel A. Tisherman, MD, FACS,
FCCM**

Professor
Department of Surgery and the Program
in Trauma
University of Maryland School of Medicine
Baltimore, Maryland

Mark Trinder, MSC

Centre for Heart Lung Innovation
Experimental Medicine Program
University of British Columbia
Vancouver, British Columbia, Canada

Isaiah R. Turnbull, MD, PhD

Assistant Professor
Department of Surgery
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

**Ida-Fong Ukor, MBBS, FCICM,
FANZCA, BMed Sci**

Centre for Heart Lung Innovation
and Division of Critical Care Medicine
University of British Columbia
Vancouver, British Columbia, Canada

Tom van der Poll, MD, PhD

Professor
Division of Infectious Diseases & Center
of Experimental and Molecular Medicine
Amsterdam UMC, Academic Medical
Center, University of Amsterdam
Amsterdam, The Netherlands

Tjitske S.R. van Engelen, MD, MSc

Center for Experimental Molecular
Medicine and Department of Internal
Medicine
Amsterdam University Medical Centers
University of Amsterdam
Amsterdam, The Netherlands

Charles R. Vasquez, MD

Surgical Resident
Division of Traumatology, Surgical Critical
Care & Emergency Surgery
Department of Surgery
Perelman School of Medicine
at the University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Michael A. Vella, MD, MBA

Instructor in Surgery
Division of Traumatology, Surgical Critical
Care & Emergency Surgery
Perelman School of Medicine
at the University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

William J. Vernick, MD

Assistant Professor
Department of Anesthesiology and Critical
Care
The Perelman School of Medicine
at the University Hospital of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Gianluca Villa, MD

Department of Health Science, Section
of Anaesthesiology, Intensive Care
and Pain Medicine
University of Florence
Department of Anaesthesia and Intensive
Care, Section of Oncological Anaesthesia
and Intensive Care Unit
Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi
Florence, Italy

Jean-Louis Vincent, MD, PhD

Professor of Intensive Care Medicine
Department of Intensive Care
Erasme Hospital, Université libre
de Bruxelles
Brussels, Belgium

Amy C. Walker, BSc, MD

Resident Physician
Department of Emergency Medicine
University of Washington
Seattle, Washington

Keith R. Walley, MD

Professor of Medicine
University of British Columbia
Vancouver, British Columbia, Canada

Lorraine B. Ware, MD

Professor of Medicine
Division of Allergy, Pulmonary and Critical
Care Medicine
Department of Medicine
Department of Pathology, Microbiology
and Immunology
Vanderbilt University School of Medicine
Nashville, Tennessee

Stuart J. Weiss, MD, PhD

Associate Professor
Chief, Division of Cardiac Anesthesiology
Department of Anesthesiology and Critical
Care
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Anna E. Garcia Whitlock, MD

Resident in General Surgery
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Pauline Whyte, MB BCh, FRCAI

Consultant in Anaesthesia & Intensive Care
Galway University Hospitals
Galway, Ireland

Estamos encantados de presentar esta tercera edición de *Medicina intensiva. Práctica basada en la evidencia*. La medicina intensiva es un campo en constante evolución con numerosas publicaciones, lo que da lugar a variaciones sutiles, pero frecuentes, en nuestra forma de pensar. Para escribir un libro actualizado que abarque todo el espectro de nuestra especialidad, hemos requerido la participación de un gran número de expertos y de sus discípulos. Queremos expresar nuestra más sincera gratitud por su participación. También nos gustaría agradecer a los numerosos médicos de cuidados intensivos que han comprado las ediciones anteriores del libro y que nos han felicitado por su utilidad y su contenido. Esta edición no es una copia actualizada de la segunda. Hemos revisado el contenido de forma exhaustiva:

- Algunos de los principios básicos que hemos destacado anteriormente han resistido la prueba del tiempo, al menos durante los últimos años. Estos éxitos refuerzan nuestra creencia de que el cuidado de los pacientes críticos seguirá mejorando.
- La evidencia sigue respaldando la utilidad de aplicar de forma sistemática unas intervenciones de eficacia demostrada (Caps. 1, 2, 8, 38). Sin embargo, aunque actualmente podemos saber mejor cuáles son las estrategias individuales más beneficiosas (Caps. 9, 16, 24, 34), somos plenamente conscientes de que esto no es cierto para muchas otras (Caps. 25, 48) y que, en la mayoría de los casos, la evidencia sigue siendo insuficiente (Caps. 7, 8, 18, 20, 26, 57, 73, 84).
- Ahora conocemos mejor algunos aspectos de la patobiología de las enfermedades críticas (Caps. 14, 17, 25, 29, 38, 40, 41, 62, 63, 69), pero seguimos ignorando muchos de ellos (Caps. 5, 32, 33, 38, 69).
- Cada vez se recurre más al uso de grandes conjuntos de datos para identificar trastornos (Caps. 1, 2, 3, 5, 13, 21, 31, 34, 37, 38), sobre todo en el tratamiento de pacientes críticos. Las estrategias basadas en datos han sido de ayuda para la identificación precoz de trastornos de gran importancia, como la sepsis (cap. 31). En la actualidad, se conoce mejor el impacto de las enfermedades concurrentes, así como de afecciones preexistentes y predisponentes (Caps. 5, 11, 15, 21, 79), pero sigue habiendo controversias (cap. 27).
- Una enfermedad crítica no termina con el alta de la UCI; de hecho, algunos pacientes desafortunados nunca se recuperan (Caps. 3, 22, 40). Los conocimientos patobiológicos están aún en su fase inicial (Caps. 3, 4, 12, 40, 41) y la identificación/validación de las estrategias terapéuticas es limitada (Caps. 4, 22).
- Las definiciones de sepsis, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y neumonía asociada a la ventilación mecánica se han revisado (Caps. 13, 30, 47). En la actualidad, se acepta que una definición («qué es una cosa») difiere de los criterios clínicos utilizados para identificar un trastorno (Caps. 13, 30, 31, 47) porque hay pocos patrones oro que se pueden utilizar para identificar de forma inequívoca la mayoría de los diagnósticos que subyacen a una enfermedad crítica. Los criterios críticos para identificar a los pacientes con sepsis y SDRA se han elaborado y

validado utilizando series de datos extensas (Caps. 13, 31). Sigue existiendo una necesidad acuciante de desarrollar y validar unos criterios de consenso basados en la evidencia para otros trastornos (p. ej., muerte cerebral; cap. 87).

- Muchos aspectos de la práctica de los cuidados intensivos siguen sin conocerse en detalle, son controvertidos o no se han demostrado (Caps. 25, 26, 32, 33, 39, 57, 68, 73). Además, aunque algunas de las cosas que hacemos pueden ser incorrectas (Caps. 6, 10, 24, 60, 61), seguimos haciéndolas.
- La identificación precoz de varios trastornos, sobre todo los que implican una infección, un traumatismo o afectan a la vasculatura, es fundamental (Caps. 34, 38, 46, 52, 53, 54, 64, 65, 66, 67, 74, 75, 77, 80).
- Determinar si los resultados de la enfermedad crítica han mejorado o si las intervenciones han sido eficaces sigue siendo problemático (Caps. 2, 5, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 37, 38, 39, 47, 68, 73) y seguimos buscando ese «mejor modo», que sigue siendo esquivo (cap. 84).
- La práctica de los cuidados intensivos se considera un «deporte de equipo» desde hace mucho tiempo. Sabemos que el equipo de cuidados intensivos está compuesto por colaboradores con una formación diversa; aunque cada miembro puede tener un área específica de experiencia, todos se apoyan entre sí y aprenden mutuamente (Caps. 85, 86).
- Los resultados de muchos estudios siguen siendo negativos o equívocos. No obstante, cada vez está más claro que este resultado es casi inevitable cuando se aplica de forma global un tratamiento específico a todos los pacientes con un trastorno determinado. Un desafío importante para los futuros médicos de cuidados intensivos será identificar a los pacientes específicos en quienes una estrategia terapéutica tenga más probabilidades de ser eficaz. La genética u otros aspectos de la respuesta del huésped serán determinantes destacados (Caps. 5, 32, 33, 40, 41, 46, 63), al igual que las características del trastorno. Por ejemplo, la importancia del microorganismo infeccioso específico que precipita la sepsis casi no se ha estudiado (cap. 43).
- Por último, la práctica de los cuidados intensivos se ha centrado más en el paciente (Caps. 2, 3, 4, 5, 84, 86, 88), tendencia que debe continuar.

La posibilidad de leer, escribir y editar los capítulos de este libro ha sido muy agradable y estimulante. En particular, querríamos elogiar a quienes han colaborado por primera vez y que no habían participado en las dos primeras ediciones. Resulta gratificante reconocer que tienen el mismo entusiasmo por los cuidados intensivos que nosotros y que sus conocimientos de nuestro campo superan a los nuestros. Estos profesionales representan el futuro de la medicina intensiva y la especialidad está en buenas manos.

Clifford S. Deutschman
Patrick J. Neligan
 Marzo de 2019

55. ¿Cómo prevengo o trato la fibrilación auricular en pacientes postoperados en estado crítico? 379

Jonathan K. Fogel y Stuart J. Weiss

Sección 11 Lesión renal y enfermedad crítica

56. ¿Cómo identifico rápida y correctamente una lesión renal aguda? 389

Gianluca Villa, Zaccaria Ricci y Claudio Ronco

57. ¿Cuál es el papel de la terapia sustitutiva renal en la unidad de cuidados intensivos? 395

Adeel Rafi Ahmed, Michelle O'Shaughnessy, John O'Regan y David William Lappin

58. ¿Cuál es el valor de la terapia no dialítica en la lesión renal aguda? 402

Stephen Duff y Patrick T. Murray

Sección 12 Anomalías metabólicas en la enfermedad crítica

59. ¿Cómo deben diagnosticarse los trastornos acidobásicos? 408

Patrick J. Neligan

60. ¿Es perjudicial la hipercloremia? 419

Ida-Fong Ukor y Keith R. Walley

61. Disnatremias, ¿qué las causan y cómo deben tratarse? 426

Peter Moran, John Bates y Patrick J. Neligan

62. ¿Por qué es importante el lactato en cuidados intensivos? 439

Jan Bakker

63. ¿Cómo altera la enfermedad crítica el metabolismo? 444

Mark E. Nunnally y Greta Piper

Sección 13 Cuidados críticos neurológicos

64. ¿Cómo debería manejarse una lesión cerebral traumática? 451

Lindsay Raab, W. Andrew Kofke y Danielle K. Sandsmark

65. ¿Cómo debe tratarse una hemorragia subaracnoidea aneurismática? 461

Rick Gill, David Kung y Joshua M. Levine

66. ¿Cómo debe tratarse el ictus isquémico agudo en la unidad de cuidados intensivos? 475

Yunis Mayasi y Robert David Stevens

67. ¿Cómo debe manejarse el estado epiléptico? 484

Jessica Falco-Walter y Thomas P. Bleck

Sección 14 Nutrición, cuidados críticos gastrointestinales y hepáticos

68. ¿Cuándo y cómo debo alimentar a un paciente en estado crítico? 489

Patrick J. Neligan

69. ¿Cuál es la relación de la enfermedad crítica con el hígado? 497

Michael Bauer y Andreas Kortgen

70. ¿Cómo manejo a un paciente con insuficiencia hepática aguda? 500

Mark T. Keegan

Sección 15 Cuidados críticos endocrinos

71. ¿Tienen algún papel las hormonas anabólicas en los cuidados críticos? 512

Nicholas Heming, Virginie Maxime, Hong Tuan Ha Vivien y Djillali Annane

72. ¿Cómo diagnostico y manejo las urgencias endocrinas agudas en la UCI? 519

Joseph Fernandez-Moure, Anna E. Garcia Whitlock y Carrie A. Sims

73. ¿Cuál es el papel actual de los corticoides en cuidados intensivos? 529

Craig Lyons y Leo G. Kevin

Sección 16 Lesiones traumáticas, quirúrgicas, obstétricas y ambientales

74. ¿Cómo deben manejarse los pacientes traumatizados en la unidad de cuidados intensivos? 534

Brian P. Smith y Patrick M. Reilly

75. ¿Qué es el síndrome compartimental abdominal y cómo debe manejarse? 541

Michael A. Vella y Lewis J. Kaplan

76. ¿Cómo deben manejarse los pacientes con quemaduras en la unidad de cuidados intensivos? 548

Marc G. Jeschke

77. ¿Cuál es la mejor estrategia de reanimación en los pacientes traumatizados? 556

Samuel A. Tisherman, Megan T. Quintana y Jason S. Radowsky

78. ¿Cómo diagnostico y trato una hemorragia digestiva grave? 567

Charles R. Vasquez y Niels D. Martin

79. ¿Cómo debe manejarse la paciente embarazada en estado crítico? 573

Ariel Tamara Slavin y Lauren A. Plante

- 80. ¿Cómo diagnóstico y manejo a los pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos después de intoxicaciones frecuentes? 579**

Jakub Furmaga y Kurt Kleinschmidt

Sección 17 Cuidados críticos hematológicos

- 81. ¿Cuándo está indicado y cuándo no lo está el tratamiento transfusional en el enfermo crítico? 584**

Babak Sarani y Cheralyn J. Hendrix

- 82. ¿Desempeñan algún papel el factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos y/o la eritropoyetina en la enfermedad crítica? 593**

McKenzie K. Hollen, Philip A. Efron y Alicia M. Mohr

- 83. ¿Qué anticoagulantes deben usarse en los pacientes en estado crítico? ¿Cómo los elijo? 598**

Cheralyn J. Hendrix, Lisbi Rivas y Babak Sarani

Sección 18 Utilización y gestión de los recursos de cuidados intensivos

- 84. ¿Existe alguna manera mejor para optimizar los servicios de los cuidados intensivos? 605**

Ian J. Barbash y Jeremy M. Kahn

- 85. ¿Cómo contribuyen los farmacéuticos de cuidados intensivos al equipo asistencial? 612**

Judith Jacobi

- 86. ¿Cuál es el papel de las enfermeras especializadas y de los asociados médicos en la UCI? 618**

Ruth Kleinpell y W. Robert Grabenkort

Sección 19 Pacientes con sufrimiento y otros problemas éticos

- 87. ¿Es preciso revisar las guías para determinar la muerte cerebral? 624**

Ariane Lewis y Sam D. Shemie

- 88. ¿Cómo diagnóstico, trato y disminuyo el delirium en la unidad de cuidados intensivos? 631**

Christina Boncyk, E. Wesley El y Pratik Pandharipande

Sección 20 Adenda a las secciones 10 y 13

- 89. ¿Resulta útil la hipotermia para prevenir la lesión cerebral después de una parada cardiaca? ¿Resulta útil en otros contextos? 642**

Laura Dragoi y Damon C. Scales

Índice alfabético, 647

¿Ha cambiado la medicina basada en la evidencia la práctica de los cuidados intensivos?

Andrew T. Levinson y Mitchell M. Levy

El movimiento de la medicina basada en la evidencia, originado a mediados de la década de 1990, ha dado lugar a cambios monumentales en la medicina intensiva. Durante este periodo, la práctica ha pasado de depender de la opinión de expertos a estar basada en una evaluación crítica de la literatura disponible y a responder a preguntas clínicas específicas^{1,2}. El examen sistemático de qué funciona y qué no funciona, al tiempo que valora la experiencia clínica y las preferencias del paciente, ha llevado a un viaje sorprendente y estimulante que ha originado mejoras espectaculares en la atención del paciente crítico. Muchas de las lecciones aprendidas durante la era de la medicina basada en la evidencia eran impensables hace dos décadas.

En este capítulo describimos cinco lecciones importantes aprendidas en cuidados intensivos durante la era de la medicina basada en la evidencia:

1. Necesitamos mirar más allá de un solo ensayo clínico aleatorizado (ECA).
2. En las cosas pequeñas se encuentra la diferencia.
3. Hacerse responsable (*accountability*) es de importancia crítica.
4. A menudo necesitamos hacer menos, y no más, a los pacientes.
5. Es el equipo multidisciplinar de la unidad de cuidados intensivos (UCI), más que un solo profesional, el responsable de los buenos resultados clínicos y de los cuidados intensivos de calidad.

MIRAR MÁS ALLÁ DE UN SOLO ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO

Al evaluar críticamente todo el volumen de literatura sobre intervenciones específicas y desenlaces clínicos, hemos aprendido muchas lecciones sobre lo que es más importante en cuidados intensivos. Sin embargo, hemos aprendido también que debemos esperar antes de aceptar de inmediato los resultados de un solo ECA con resultados quizá impresionantes y que, en cambio, nuestra práctica clínica debe estar basada en una evaluación más exhaustiva, cautelosa y crítica de toda la literatura disponible.

Las décadas de investigación en medicina intensiva desde los años 90 están llenas de ejemplos de resultados impresionantes de ECA unicéntricos que no se pudieron replicar en ECA multicéntricos más grandes. Desafortunadamente, en muchos casos, los resultados

positivos iniciales de estudios en un solo centro fueron incorporados por algunos de forma precoz, resultados que eran refutados después por ECA posteriores. Es ilustrativa la historia del estricto control glucémico en pacientes críticos. Un estudio en un solo centro sobre el manejo de la hiperglucemia en una población compuesta principalmente por pacientes de cirugía cardíaca encontró que el control intensivo de la glucosa en sangre de 80 a 110 mg/dl con infusión de insulina redujo drásticamente la mortalidad en comparación con un objetivo menos estricto de 160 a 200 mg/dl³. Los resultados de este estudio unicéntrico fueron adoptados por muchos intensivistas y rápidamente generalizados a otros tipos de enfermos críticos. Los factores que explican esta rápida adopción fueron, entre otros, la facilidad de implementación y el bajo coste. Desafortunadamente, un estudio similar posterior en pacientes críticos médicos no demostró un beneficio significativo de un protocolo de tratamiento intensivo con insulina⁴. Finalmente, un ensayo multicéntrico más extenso en pacientes críticos médicos y quirúrgicos encontró una mortalidad significativamente mayor en el grupo aleatorizado a un protocolo estricto de control glucémico en comparación con el objetivo de glucemia más modesto de menos de 180 mg/dl. Este exceso de mortalidad probablemente se debió a una mayor prevalencia de episodios de hipoglucemia grave⁵.

En 2001, se inició la era del tratamiento temprano guiado por objetivos (EGDT, *early goal directed therapy*) tras la publicación de un ECA en un solo centro. El EGDT fue ampliamente adoptado, y múltiples ensayos publicados posteriormente, todos ellos series de cohortes prospectivas, confirmaron su beneficio⁶. Más recientemente, tres ECA que incluyeron a un gran número de pacientes⁷⁻⁹ no han logrado demostrar un beneficio de supervivencia cuando se compara la reanimación protocolizada con el tratamiento habitual. Es posible que estos resultados, al menos en parte, reflejen el efecto del ensayo clínico original (la adopción generalizada de la reanimación temprana agresiva) y la amplia implementación de los conjuntos de medidas (*bundles*) y las guías de la Surviving Sepsis Campaign¹⁰. Si el tratamiento habitual ha experimentado un cambio, posiblemente no sea ahora necesario definir protocolos específicos de reanimación, puesto que el manejo estándar ya ha evolucionado y ha incorporado los conceptos de reanimación temprana.

La evidencia sobre el uso de la hidrocortisona en el tratamiento del shock séptico es un ejemplo de tratamiento de la sepsis en el que el estudio inicial prometedor se adoptó rápidamente¹¹, solo para ser

cuestionado por evidencia conflictiva posterior¹². Un ensayo multicéntrico controlado con placebo sobre el tratamiento con hidrocortisona en el *shock* séptico que incluyó a 3.800 pacientes, publicado en 2018, ha contribuido a aumentar la ambigüedad. Este estudio encontró una resolución más rápida del estado de *shock*, pero sin beneficio en la mortalidad. Después de más de 15 años y múltiples estudios grandes, todavía estamos esperando la respuesta final sobre la administración clínica de corticoides como terapia adyuvante en el *shock* séptico.

La proteína C activada es un ejemplo de lo poco que conocemos actualmente sobre la patobiología de la sepsis y la dificultad para desarrollar terapias contra dianas específicas. La proteína C activada, utilizada como terapia complementaria en pacientes con sepsis, era un tratamiento prometedor¹⁴, pero finalmente se abandonó después de que ECA posteriores no replicaran los resultados originales¹⁵. Certos medicamentos e intervenciones recientemente adoptados basados en datos limitados pueden sufrir el mismo destino^{16,17}.

EN LAS COSAS PEQUEÑAS SE ENCUENTRA LA GRAN DIFERENCIA

La era basada en la evidencia nos ha enseñado que detalles pequeños, a menudo descuidados o pasados por alto en la atención médica diaria, pueden desempeñar un papel importante para determinar si nuestros pacientes sobreviven a su estancia en la UCI. La neumonía que se desarrolla después del inicio de la ventilación mecánica (neumonía asociada al ventilador [NAV]) se asocia con una morbilidad y una mortalidad altas, y con un aumento significativo del coste. Varias intervenciones sencillas dirigidas a abordar este problema han reducido significativamente la prevalencia de NAV. Simplemente mantener elevado el cabecero de la cama de los pacientes intubados al menos 30°, en lugar de dejarlos en decúbito supino (como era costumbre hace dos décadas), ha dado lugar a una reducción importante en la incidencia de NAV^{18,19}. Por otro lado, la mejor higiene bucal de pacientes en ventilación mecánica mediante la administración de clorhexidina oral ha reducido aún más la incidencia de NAV²⁰⁻²³.

Otra pequeña intervención simple en la era basada en la evidencia, la movilización temprana de nuestros pacientes críticos, mejora significativamente ciertos desenlaces. Los pacientes críticos se mantenían inmovilizados durante varias semanas con la creencia de que esto era necesario para su recuperación. El resultado era una elevada incidencia de debilidad adquirida en la UCI, que requería periodos prolongados de rehabilitación en los sobrevivientes²⁴. Estudios más recientes han mostrado mejoras drásticas en el estado funcional y una disminución significativa de la duración de la estancia en la UCI si los pacientes críticos se movilizan lo más pronto posible durante el mayor tiempo posible^{25,26}.

HACERSE RESPONSABLE ES IMPORTANTE

Otra lección crucial aprendida durante la era basada en la evidencia es la importancia de hacer un seguimiento del comportamiento clínico mediante la medición de los resultados. Diferentes estudios han demostrado una brecha significativa entre la percepción de los intensivistas sobre su capacidad de adherirse a la medicina basada en la evidencia y la práctica real²⁷. Esta dicotomía se ha observado, por ejemplo, en la adherencia a las estrategias sobre el uso de un volumen corriente bajo en el tratamiento del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y en otras «prácticas óptimas» en la UCI.

Estos hallazgos han llevado al desarrollo de listas de verificación (*checklists*) y métricas de resultados para fomentar la responsabilidad del clínico, iniciativas que han proporcionado mejoras tangibles en la atención clínica. Intervenciones multifacéticas que utilizan listas de verificación han reducido drásticamente la bacteriemia relacionada con catéteres²⁸, así como las complicaciones de procedimientos quirúrgicos²⁹.

En situaciones agudas, también se ha demostrado que las listas de verificación mejoran el tratamiento que se proporciona a los pacientes³⁰. La medición continua del rendimiento individual en la era de la medicina basada en la evidencia ha permitido dar *feedback* continuo y en tiempo real a los médicos de forma tanto individual como colectiva. La aplicación de este enfoque al tratamiento de la sepsis ha originado mejoras significativas en el cumplimiento de las guías basadas en la evidencia y en los resultados del tratamiento de los pacientes³¹.

HACER MENOS, NO MÁS

La era basada en la evidencia también nos ha enseñado que a menudo debemos hacer menos, no más, para y por nuestros pacientes críticos. Hemos aprendido que interrumpir la sedación y despertar a los pacientes con ventilación mecánica todos los días y, por lo tanto, reducir la cantidad de medicación administrada, puede reducir la duración de la estancia en la UCI^{32,33}. Cuando se combina con un ensayo diario de desconexión de la ventilación mecánica, el despertar diario de los pacientes de la UCI reduce la mortalidad³⁴. Sin embargo, queda cierta falta de certeza sobre el beneficio del tratamiento (*clinical equipoise*) respecto al efecto aditivo de la interrupción diaria de la sedación y de la sedación protocolizada³⁵. También hemos aprendido que disminuir la necesidad de ventilación mecánica utilizando primero estrategias no invasivas en grupos específicos de pacientes con SDRA puede mejorar el pronóstico³⁶. Además, se ha demostrado que el uso de volúmenes corrientes más pequeños en pacientes con ventilación mecánica puede salvar vidas³⁷. También hemos aprendido que la reducción de la cantidad de sangre transfundida a pacientes críticos, incluso en algunas situaciones en las que el paciente presenta una hemorragia activa, puede mejorar significativamente el pronóstico^{38,39}.

NO ES SOLO EL INTENSIVISTA

Finalmente, se ha aprendido que no solo es el médico, sino todo el equipo asistencial, el responsable de una atención de alta calidad en la UCI. En un gran estudio de cohorte observacional basado en el modelo Acute Physiology and Chronic Health Evaluation IV (APACHE IV) para predecir la duración de la estancia en la UCI, los investigadores descubrieron que los factores clave para predecir la duración de la estancia en la UCI eran estructurales y administrativos. Las variables específicas del APACHE IV que resultaron de importancia fueron la ratio profesional de enfermería:paciente, las políticas específicas de alta de la UCI y la utilización de protocolos. Los factores estructurales y administrativos fueron significativamente diferentes en las UCI que presentan un mejor rendimiento y una duración de la estancia en la UCI menor, tras ajustar para otras variables^{40,41}.

El uso de protocolos de destete manejados por terapeutas respiratorios ha dado lugar a una reducción de la duración de la ventilación mecánica, en comparación con la evaluación subjetiva individualizada del médico de UCI^{42,43}. Además, un estudio en 2013 reveló que

la dotación de UCI académicas con intensivistas durante la noche no cambió los desenlaces clínicos⁴⁴. Finalmente, un estudio muy importante en 2006 encontró que empoderar a los profesionales de enfermería de cuidados intensivos para que intervinieran cuando presenciaran infracciones en la esterilidad era un componente clave para reducir la incidencia de la bacteriemia relacionada con catéteres²⁸. Tomados en conjunto, estos y otros datos sugieren claramente que no es solo el intensivista, sino todo el equipo asistencial, el factor crítico para proporcionar una atención de alta calidad.

RESUMEN

En suma, parece que las lecciones ofrecidas por la medicina basada en la evidencia sugieren que la paciencia, la simplicidad de las medidas, el prestar atención a los detalles y el trabajar en equipo son los elementos clave de una buena atención clínica.

Puntos clave

1. Mirar más allá de un solo ensayo controlado aleatorizado.
2. En las cosas pequeñas está la gran diferencia.
3. Hacerse responsable es importante.
4. Hacer menos, no más.
5. No es solo el intensivista.

RECOMENDACIONES DE LOS AUTORES

- Los ensayos controlados aleatorizados únicos pueden ser engañosos y se debe evaluar la totalidad de la evidencia.
- Las intervenciones simples, como la elevación de la cabecera de la cama y la movilización temprana, hacen que los resultados sean diferentes.
- La medición de los niveles de rendimiento con listas de verificación y auditoría mejora los resultados. Hacerse responsable es importante.
- Adoptar un enfoque conservador para las intervenciones y terapias parece conferir un beneficio para el paciente: «Hacer menos, no más».
- La medicina intensiva de alta calidad, organizada y multidisciplinaria mejora los resultados: no se trata solo del intensivista.

BIBLIOGRAFÍA

1. Smith R, Rennie D. Evidence-based medicine—an oral history. *JAMA*. 2014;311(4):365–367.
2. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*. 1992;268(17):2420–2425.
3. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359–1367.
4. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354(5):449–461.
5. NICE-SUGAR Study Investigators S, Finfer, Chittock DR, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283–1297.
6. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1368–1377.
7. Angus DC, Yealy DM, Kellum JA, ProCESS Investigators. Protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371(4):386.
8. ARISE Investigators SL, ANZICS Clinical Trials Group, Preake, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371(16):1496–1506.
9. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1301–1311.
10. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock, 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304–377.
11. Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002;288(7):862–871.
12. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358(2):111–124.
13. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2018;378(9):797–808.
14. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001;344(10):699–709.
15. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2012;366(22):2055–2064.
16. Khanna A, English SW, Wang XS, et al. Angiotensin II for treatment of vasodilatory shock. *N Engl J Med*. 2017;377(5):419–430.
17. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock. *Chest*. 2017;151(6):1229–1238.
18. Torres A, Serra-Batllés J, Ros E, et al. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med*. 1992;116(7):540–543.
19. Orozco-Levi M, Torres A, Ferrer M, et al. Semirecumbent position protects from pulmonary aspiration but not completely from gastroesophageal reflux in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(4 Pt 1):1387–1390.
20. Shi Z, Xie H, Wang P, et al. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8: CD008367.
21. Chan EY, Ruest A, Meade MO, Cook DJ. Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;334(7599):889.
22. Labeau SO, Van de Vyver K, Brusselsaers N, Vogelaers D, Blot SI. Prevention of ventilator-associated pneumonia with oral antiseptics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(11):845–854.
23. Price R, MacLennan G, Glen JSuDDICU Collaboration. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:g2197.
24. Schweickert WD, Kress JP. Implementing early mobilization interventions in mechanically ventilated patients in the ICU. *Chest*. 2011;140(6):1612–1617.
25. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9678):1874–1882.

26. Stiller K. Physiotherapy in intensive care: an updated systematic review. *Chest*. 2013;144(3):825–847.
27. Brunkhorst FM, Engel C, Ragaller M, et al. Practice and perception—a nationwide survey of therapy habits in sepsis. *Crit Care Med*. 2008;36(10):2719–2725.
28. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med*. 2006;355(26):2725–2732.
29. de Vries EN, Prins HA, Crolla RM, et al. Effect of a comprehensive surgical safety system on patient outcomes. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1928–1937.
30. Arriaga AF, Bader AM, Wong JM, et al. Simulation-based trial of surgical-crisis checklists. *N Engl J Med*. 2013;368(3):246–253.
31. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med*. 2010;38(2):367–374.
32. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1471–1477.
33. Hughes CG, McGrane S, Pandharipande PP. Sedation in the intensive care setting. *Clin Pharmacol*. 2012;4:53–63.
34. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9607):126–134.
35. Mehta S, Burry L, Cook D, et al. Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol. *JAMA*. 2012;308(19):1985–1992.
36. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1995;333(13):817–822.
37. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med*. 2013;369(5):428–437.
38. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368(1):11–21.
39. Jairath V, Hearnshaw S, Brunskill SJ, et al. Red cell transfusion for the management of upper gastrointestinal haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;. (9):CD006613.
40. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM, Shaffer VL. Intensive care unit length of stay: benchmarking based on Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV. *Crit Care Med*. 2006;34(10):2517–2529.
41. Zimmerman JE, Alzola C, Von Rueden KT. The use of benchmarking to identify top performing critical care units: a preliminary assessment of their policies and practices. *J Crit Care*. 2003;18(2):76–86.
42. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med*. 1996;335(25):1864–1869.
43. Blackwood B, Burns KE, Cardwell CR, O'Halloran P. Protocolized versus non-protocolized weaning for reducing the duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;. (11):CD006904.
44. Kerlin MP, Halpern SD. Nighttime physician staffing in an intensive care unit. *N Engl J Med*. 2013;369(11):1075.

¿Mejoran los protocolos y las guías los resultados realmente?

Jon Sevransky, William S. Bender y Bram Rochweg

La enfermedad y las lesiones críticas que precisan el ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) requieren un tratamiento complejo, coordinado y a menudo invasivo. El gran número de clínicos, médicos consultores y personal que coordinan que el tratamiento se proporcione rápidamente para salvar la vida a pacientes con una fisiología cambiante en un entorno ocupado con numerosas tareas puede hacer que sea difícil garantizar que todos los pacientes reciban un tratamiento adecuado y basado en la evidencia. Una forma de aumentar la posibilidad de recibir una atención óptima y de disminuir la posibilidad de variaciones innecesarias en la práctica es la creación de protocolos que tracen explícitamente la conducta clínica deseada. La protocolización permite la consideración de algoritmos de tratamiento preestablecidos y específicos para los pacientes que tienen enfermedades o lesiones que suponen un riesgo para la vida. Por ejemplo, parece racional que un paciente con sepsis ingresado en la UCI el martes por la mañana reciba un tratamiento adecuado y similar al de un paciente con el mismo problema ingresado el sábado por la noche. Por lo tanto, la estandarización del tratamiento mediante el uso de protocolos garantizaría que los pacientes reciban una atención similar y adecuada en diversos momentos del día y la semana con diferentes médicos.

Los protocolos pueden basarse en la práctica local, derivados de la experiencia de los médicos y modificados para adaptarse a los fenotipos específicos de los pacientes, o adaptarse a partir de las guías de práctica clínica (GPC) nacionales o internacionales que proporcionan instrucciones para las diferentes opciones de tratamiento. Ya sea local o nacional la base de un protocolo específico, es imperativo que la estandarización de la práctica clínica se modifique en función de las características individuales del entorno concreto, con el fin de adaptarse a los recursos disponibles y de servir a la población local de la mejor manera posible.

En los últimos años, se han establecido guías para ayudar a los profesionales en el tratamiento de pacientes de la UCI con sepsis, insuficiencia respiratoria aguda y delirium¹⁻³. Para que sean fiables, las guías deben crearse utilizando una plataforma que facilite:

- Documentación clara y reproducible de cómo se creó la guía.
- Evaluación y gestión de posibles conflictos de intereses de los miembros del panel.
- Participación de todas las partes interesadas.
- Vínculo claro con el resumen de la evidencia disponible actualmente.
- Recomendaciones claras y viables.
- Una evaluación del nivel de evidencia que respalda cada recomendación dentro de la guía.

Este capítulo revisará el desarrollo y uso de protocolos y guías en la enfermedad crítica, así como las posibles limitaciones y riesgos de usar dichos protocolos y guías.

¿QUÉ ES UN PROTOCOLO?

Los protocolos son vías de tratamiento producidas localmente que exigen un curso de tratamiento o cuidado. A menudo se codifican en normas de actuación clínicas y sirven como plantilla para la prestación de cuidados específicos al paciente^{4,5}. Los protocolos se crean generalmente con el objetivo de mejorar el tratamiento de enfermedades específicas y garantizar que se brinda a los pacientes que cumplen criterios específicos un tratamiento adecuado, deseado y basado en la evidencia⁴. Los protocolos pueden ser producidos y utilizados por médicos, profesionales de enfermería o terapeutas respiratorios y, a menudo, atañen a diferentes profesionales, permitiendo un manejo clínico coordinado y óptimo. El protocolo puede ser iniciado por el ingreso en la UCI. Con más frecuencia, el inicio del protocolo coincide con un nivel específico de cuidado (p. ej., un paciente que requiere intubación e inicio de ventilación mecánica invasiva) o con el momento en el cual al paciente se le diagnostica una cierta afección (p. ej., sepsis). Si bien los protocolos suelen desarrollarse a partir de resúmenes de la evidencia, otros pueden producirse sobre la base de la experiencia práctica con ciertos tipos de pacientes⁶.

¿QUÉ ES UNA GUÍA?

Las GPC son vías de tratamiento, construidas a partir de la opinión de expertos, que se basan en el análisis de evidencia y sugieren un curso de tratamiento o cuidado. Las GPC están destinadas a proporcionar orientación contextualizada a los médicos y, en última instancia, informar sobre el mejor tratamiento para los pacientes. Las GPC han evolucionado drásticamente desde la década de 1990. Esta evolución culminó con la publicación de la monografía del Institute of Medicine titulada *Guías de práctica clínica en las que podemos confiar* en 2011⁷. El Institute of Medicine identificó los principios clave necesarios para la producción de guías confiables. Entre ellos:

- Transparencia.
- Identificación y gestión de posibles conflictos de intereses.
- Composición íntegra del panel que incluye a todas las partes interesadas relevantes.
- Garantía de que todas las recomendaciones estén informadas por revisiones sistemáticas exhaustivas de la evidencia relevante.

La gradación de las recomendaciones, valoración, desarrollo y evaluación (GRADE, *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) es una metodología para las guías ampliamente utilizada que incluye sistemáticamente estos componentes cruciales⁸. La metodología GRADE es utilizada por muchas sociedades de cuidados críticos para desarrollar sus GPC^{1,3}.

Nos centraremos en la metodología GRADE porque, en nuestra opinión, ofrece claras ventajas respecto a otras alternativas. Estas ventajas son que proporciona orientación sobre la optimización de la composición del panel, la gestión de potenciales conflictos de interés, la priorización de los resultados de interés, la valoración del grado de certeza de la evidencia de acuerdo con dominios específicos y la dirección de cómo pasar del resumen de la evidencia a las recomendaciones⁹. Las recomendaciones indican exactamente cómo actuar, y son claras; «recomendamos» se utiliza para recomendaciones fuertes y «sugerimos» para recomendaciones condicionales o débiles. Aunque la validez de la evidencia es crucial para decidir la solidez de las recomendaciones, se consideran otros aspectos al generar las recomendaciones. Estos factores son el coste, los valores y preferencias individuales del paciente, la viabilidad y el equilibrio de beneficios y daños asociados con intervenciones específicas¹⁰. La mayoría de las guías se revisan y actualizan cada pocos años a medida que se genera evidencia adicional para informar la práctica clínica^{1,4,5}.

¿EN QUÉ DIFIERE UN PROTOCOLO DE UNA GUÍA?

Las guías que utilizan la metodología GRADE asumen un grado de incertidumbre. Las recomendaciones fuertes, apropiadas generalmente solo cuando existe una certeza de evidencia moderada o alta, son relativamente raras. Las recomendaciones en general tienden a ser más matizadas y exigen una toma de decisiones compartida entre el médico, los pacientes y otras partes interesadas, para tomar la mejor decisión para cada individuo. Las recomendaciones condicionales (también conocidas como recomendaciones débiles) establecen el curso de acción que es probable que sea preferido por la mayoría de los pacientes; sin embargo, se reconoce que una gran minoría de pacientes pueden elegir la opción alternativa. Se proporciona una descripción transparente y completa de estas consideraciones después de cada recomendación práctica para informar mejor la toma de decisiones clínicas.

Los protocolos pueden proceder de las guías, pero suelen crearse a nivel local (a nivel de un hospital o de una red de hospitales). Al adaptar unas guías a un protocolo, es importante que se considere la población local de pacientes, los modelos de organización del personal de la UCI, los recursos disponibles y los patrones de práctica locales. Si bien los protocolos pueden estar igualmente informados por un resumen de la mejor evidencia, tienden a ser más prescriptivos en sus indicaciones. Las indicaciones clínicas a menudo se proporcionan de una manera secuencial como todo o nada. Esto garantiza la estandarización del tratamiento y que no se ignore ningún aspecto. Rara vez se proporciona conjuntamente una justificación para informar las indicaciones específicas del protocolo; más bien se da por sentado que el protocolo se desarrolló teniendo en mente las mejores prácticas. Por tanto, se podría suponer que solo las intervenciones con alta certeza y claros efectos beneficiosos son las que deberían incorporarse a los protocolos. Debemos tener en cuenta que a veces los protocolos se desarrollan para minimizar variaciones innecesarias en la práctica, incluso cuando la evidencia que respalda al protocolo puede ser menos que cierta.

Como se ha comentado, guías y protocolos no son sinónimos. Tienen diferentes fortalezas inherentes, limitaciones y circunstancias en las que deben ser utilizados.

EPIDEMIOLOGÍA DE PROTOCOLOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

Dado el complejo entorno de la UCI, no es sorprendente que la mayoría de las instituciones tengan una serie de protocolos clínicos. Una encuesta en 69 UCI de Estados Unidos demostró que la mediana del número de protocolos por UCI era de 19⁶. A pesar de algunos reparos, se ha demostrado que la presencia de protocolos no afecta de manera adversa el aprendizaje del personal en formación¹¹. Es importante destacar que la mera presencia de un protocolo no garantiza que se seguirá el protocolo o que los desenlaces en general sean mejores en UCI con más protocolos⁶. De hecho, la aceptación y eficacia del protocolo parece mejor cuando se implementa para una sola enfermedad o proceso de cuidados que cuando se introduce para todos los aspectos de los cuidados intensivos en la UCI.¹²⁻¹⁴ La introducción de varios protocolos a la vez en múltiples UCI brasileñas no mejoró la supervivencia. Es posible que la consciencia de equipo que es necesaria para la implementación exitosa de protocolos se vea aumentada si el esfuerzo se centra en un solo proceso o enfermedad (p. ej., la sepsis o la prevención de bacteriemia asociada a catéter). Este enfoque puede ser necesario para crear cambios en el tratamiento que conduzcan a mejores resultados^{13,14}.

DESAFÍOS PARA LOS PROTOCOLOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

Como se señaló anteriormente, los protocolos frecuentemente se desarrollan para estandarizar la atención en un entorno muy atareado como es la UCI. El objetivo deseado puede ser la prevención de omisiones clínicas, especialmente en tiempos de elevado número de pacientes muy agudos u otras circunstancias que se asocian con una menor atención de los clínicos¹⁵. Los mismos factores circunstanciales que explican el potencial beneficio de los protocolos también constituyen potenciales desafíos. Los pacientes críticos tienden a manifestar fenotipos variables, presentando, por ejemplo, diferentes enfermedades subyacentes, diferentes características demográficas con una edad y una etnicidad variables y, en ocasiones, diferentes tipos de enfermedad aguda. El desarrollo de un protocolo único que satisfaga las necesidades de todos los pacientes puede ser un esfuerzo inútil. Como se comentó anteriormente, es crucial que las necesidades del paciente informen primariamente el desarrollo del protocolo; sin embargo, se deben considerar los recursos disponibles del hospital, incluido el personal. Los protocolos más generales pueden y deben ser adaptados al ambiente en el cual van a ser implementados. En ocasiones, un protocolo puede ser utilizado en un paciente que no cumple los criterios para los cuales el protocolo fue desarrollado. Es especialmente importante que al crear un protocolo se considere esta posibilidad, debido a los numerosos síndromes prevalentes en la UCI que carecen de un estándar de oro para el diagnóstico^{1,16}.

Un desafío más global para el uso de protocolos en el entorno de la UCI es garantizar que los clínicos encargados de implementarlos estén dispuestos a hacerlo. Una forma de lograr este objetivo es asegurar que el desarrollo del protocolo incluya a todas las partes interesadas relevantes (en particular, el personal que cuida de forma inmediata al paciente). Este enfoque facilita que todas las

partes implicadas sientan como propio el protocolo y ayudará a que miembros del equipo actúen como promotores de su utilización. Se ha observado un cumplimiento variable de los protocolos incluso en hospitales donde los médicos son investigados por la implementación de tratamientos estándar^{6,17,18}. También es esencial proporcionar un *feedback* adaptado a la UCI y a los médicos implicados para que reflexionen mejor sobre su propio cumplimiento de los protocolos^{14,19,20}. Por último, hay un coste de oportunidad para cada protocolo desarrollado; el tiempo dedicado a desarrollar, promover y evaluar el uso de un protocolo compete con el desarrollo de otras tareas.

TRATAMIENTO GUIADO POR PROTOCOLO FRENTE A TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO

Existen pruebas crecientes que sugieren que la estandarización del tratamiento es una herramienta útil para implementar un determinado tratamiento y, en consecuencia, para mejorar los resultados clínicos. Los protocolos se han utilizado con éxito para:

- Limitar la exposición excesiva a la sedación.
- Aumentar la movilización y la rehabilitación temprana en la UCI.
- Pautar ventilación mecánica protectora.
- Liberar a los pacientes de la ventilación mecánica en el momento oportuno.
- Facilitar el tratamiento de pacientes con sepsis^{18,21-23}.

De hecho, los protocolos destinados a limitar la sedación y liberar a los pacientes de la ventilación mecánica invasiva se encuentran en muchas UCI, y se han utilizado como plataformas para extender tratamientos adicionales o agregar protocolos relacionados, por ejemplo, aumentar la movilización o aumentar la participación de familias y cuidadores en el tratamiento de la UCI². Es importante destacar que el uso del protocolo no limita necesariamente la capacidad de un clínico para individualizar el tratamiento. Por ejemplo, en presencia de un protocolo de ventilación protectora, la necesidad de corregir la acidosis respiratoria grave o de tratar la hipertensión intracraneal elevada puede prevalecer sobre el uso de volúmenes corrientes de 6 ml/kg. Se puede aplicar una flexibilidad similar a la reanimación con fluidos en la sepsis²⁴. Un protocolo en esta situación podría indicar la administración de fluidos en función de uno o de una serie de parámetros fisiológicos específicos, al tiempo que garantiza una reanimación adecuada^{1,25}. Se ha argumentado que la protocolización conducirá a un desalineamiento de los patrones de tratamiento en los cuales el tratamiento encapsulado dentro del protocolo podría ser inapropiado²⁶. Creemos que permitir que los médicos tratantes individualicen el manejo para cada paciente tendrá como resultado una variación innecesaria en el tratamiento. Es decir, para la mayoría de los pacientes, los intentos de individualizar el tratamiento reflejan con mayor frecuencia la práctica habitual de estudios que han demostrado que este enfoque es inferior a la atención protocolizada^{21,27}.

A medida que se producen avances en diferentes tratamientos en la UCI, se hará posible la modificación de intervenciones en función de la fisiología individual del paciente. Por ejemplo, la evaluación de la distensibilidad pulmonar utilizando una sonda con balón esofágico, actualmente objeto de un ensayo de fase II, puede permitir titular la presión positiva al final de la espiración (PEEP, *positive end expiratory pressure*) con mayor precisión²⁸. Sin embargo, la atención individualizada o basada en la fisiología no siempre ha llevado a mejores resultados clínicos. Este es el caso de la titulación del soporte ventilatorio para alcanzar presiones parciales de oxígeno más altas, logradas utilizando volúmenes corrientes más altos, óxido

nítrico inhalado o concentraciones más altas de oxígeno suplementario^{18,29,30} o la administración de inhibidores inespecíficos de la sintasa de óxido nítrico para aumentar la presión arterial³¹.

Alternativamente, hay casos en los que la atención individualizada tiene sentido, como limitar el uso de esteroides para el tratamiento del *shock* en pacientes con alto riesgo de agitación neuropsiquiátrica o limitar el uso de modalidades agresivas de soporte vital basadas en los valores de los pacientes y las preferencias. Siempre es importante considerar cuidadosamente el efecto en un solo paciente cuando se utiliza un protocolo.

PROTOCOLOS Y GUÍAS: LA SEPSIS COMO EJEMPLO

La sepsis y el *shock* séptico siguen siendo una causa frecuente y, a menudo, letal de los ingresos en los servicios de urgencias y en las UCI. Se estima que aproximadamente 1,5 millones de admisiones en la UCI y 300.000 muertes cada año en Estados Unidos son debidas a la sepsis³². Debido a que la disminución del tiempo hasta la terapia apropiada se asocia con mejores resultados clínicos, la sepsis sigue siendo un objetivo común para la creación de protocolos y guías.

La Surviving Sepsis Campaign (SSC), un esfuerzo combinado de la European Society of Intensive Care Medicine y la Society of Critical Care Medicine (y de otras sociedades profesionales), se inició en 2002. El objetivo de la SSC fue aumentar la conciencia y mejorar el tratamiento de los pacientes con sepsis grave y *shock* séptico³³. Desde su inicio y la publicación inicial, las guías han sido actualizadas en cuatro ocasiones. Utilizando una metodología formal de desarrollo de guías, la SSC creó guías basadas en la evidencia para el manejo de pacientes con sepsis grave y *shock* séptico con el objetivo de disminuir la mortalidad y la morbilidad de la sepsis³³. Utilizando recomendaciones basadas en la evidencia, la campaña creó dos paquetes (*bundles*), que son esencialmente protocolos, para estandarizar el tratamiento de la sepsis y ayudar a transferir el conocimiento a los profesionales que trabajan a la cabecera del paciente. Los detalles³⁴ se revisan en el capítulo 38. Sin embargo, deben destacarse dos hechos respecto a las primeras guías de la SSC. Primero, tanto en América del Norte como en Europa, los esfuerzos de implementación en muchos hospitales llevaron a la adopción y mejoras en el cumplimiento de estos paquetes, y el uso de estos paquetes se asoció con una disminución de la mortalidad después de su implementación³⁵⁻³⁷. Es de destacar que, a pesar de la baja implementación inicial en Estados Unidos, las mejoras a lo largo del tiempo se asociaron con una disminución absoluta ajustada de la mortalidad por sepsis del 0,8% por trimestre y una disminución general del 5,4% (intervalo de confianza del 95%, 2,5-8,4%) durante los siguientes 2 años³⁴. De manera similar, en España un esfuerzo de implementación (Edusepsis) condujo a un aumento en el cumplimiento del paquete de sepsis que se asoció con una mejora en la supervivencia de la sepsis en todo el país³⁵. Segundo, el beneficio de algunos de los elementos presentes en estos paquetes iniciales, como el tratamiento temprano guiado por objetivos, el uso de un control estricto de la glucosa y la administración de la proteína C activada, no se confirmó posteriormente y, en el caso del control estricto de la glucosa, podría incluso ser potencialmente dañino. Estos elementos fueron eliminados de los paquetes de medidas de la sepsis³⁸⁻⁴⁰.

Estos cambios en las guías de la SSC resaltan la importancia de actualizar las guías y los protocolos para reflejar los hallazgos procedentes de nuevos estudios más recientes. Estas actualizaciones suceden cada pocos años en la mayoría de las guías^{1,4}. Se ha impulsado la idea de crear «guías vivas», en las cuales las recomendaciones se

actualizan constantemente en tiempo real en respuesta a la evolución de la evidencia. Sin embargo, las implicaciones de coste y recursos humanos asociadas son importantes. La adherencia a los paquetes de la SSC actualizados se asoció con una reducción del riesgo relativo de mortalidad del 25% durante un periodo de 7,5 años cuando se estudió en casi 30.000 pacientes en tres continentes³⁷.

El mandato del estado de Nueva York (*Rory's rules*) sirve como ejemplo de cómo la estandarización del tratamiento de la sepsis puede conducir a mejoras en los desenlaces. Rory Staunton fue un joven que murió de *shock séptico* tras una demora en el diagnóstico, y su muerte llevó al estado de Nueva York a desarrollar un protocolo de tratamiento obligatorio para la sepsis. A principios de 2013, el estado de Nueva York comenzó a exigir a los hospitales que iniciaran protocolos basados en la evidencia para la identificación y el tratamiento tempranos de la sepsis grave y el *shock séptico*⁴¹. Si bien los protocolos podían adaptarse de forma específica a cada hospital, requerían medidas nucleares similares a las incluidas en los paquetes de la SSC: administración de antibióticos dentro de las 3 h posteriores a la identificación del paciente, extracción de hemocultivos antes de administrar los antibióticos y medición de los niveles de lactato sérico en 3 h desde la llegada al hospital. El paquete de 6 h consistía en la administración de un bolo de 30 ml/kg de fluidos intravenosos en pacientes con hipotensión o niveles de lactato sérico de 4 mmol/l o más, el inicio del tratamiento con vasopresores para la hipotensión refractaria y la medición repetida de lactato dentro de las 6 h tras el inicio del tratamiento del paquete. La implementación de este mandato se asoció con una disminución de la duración de la estancia y una menor mortalidad ajustada al riesgo⁴¹. Una evaluación más reciente del efecto del cumplimiento de estos paquetes de medidas sugiere que la compleción de la mayoría de los elementos del paquete de medidas se han asociado con una disminución de la mortalidad⁴². Sin embargo, aunque hay evidencia de que la implementación de la iniciativa del mandato del estado de Nueva York ha aumentado el cumplimiento del tratamiento deseado y ha disminuido la mortalidad en pacientes con sepsis, un estudio más pequeño que ha examinado la adherencia a las medidas y los desenlaces no ha podido demostrar beneficios con un conjunto diferente de protocolos (SEP-1) en pacientes con sepsis³⁴. Si bien las diferencias en los resultados entre estos dos estudios pueden estar relacionadas con el poder de los estudios o con diferencias entre los sitios de estudio, este hallazgo diferencial destaca la necesidad de validar las guías.

Los ejemplos mencionados anteriormente demuestran algunos de los efectos positivos asociados con las guías y los protocolos, y cómo pueden ser utilizados y adaptados para optimizar el manejo de la sepsis y el *shock séptico*. La implementación de un protocolo puede crear un enfoque estandarizado para el tratamiento de la sepsis dentro de una institución⁴³. En el caso de la sepsis, la síntesis de recomendaciones basadas en la evidencia en un protocolo local que se ajuste a un entorno específico, con sus propios patrones de práctica particulares, modelos de personal y recursos, es un reto que requiere la participación de un equipo multiprofesional.

CÓMO DESARROLLAR UN PROTOCOLO LOCAL

Parece obvio, pero la decisión local más importante es qué enfermedad o vía de tratamiento deben ser abordadas con el protocolo. Como se ha señalado, es mejor centrarse en una sola práctica porque la adopción a gran escala de muchos protocolos no ha mejorado los resultados en los pacientes críticos¹². Una vez que se haya alcanzado un consenso sobre el valor del proceso, se debe construir un equipo multiprofesional con una representación adecuada de todas las disciplinas involucradas (fig. 2.1). Cada uno de los principales interesados implicados en el desarrollo y la implementación del protocolo debe sentirse cómodo comunicándose entre sí como pares, y debe evitarse un marco jerárquico.

Durante 2 años, nuestras propias instituciones implementaron un protocolo de sepsis en todo el sistema para reemplazar múltiples protocolos a nivel departamental y hospitalario. Iniciamos reuniones mensuales de sepsis en las que participaron médicos y profesionales de enfermería de la planta de hospitalización, del servicio de urgencias y de la UCI, así como representantes de nuestro equipo de gestión de calidad. Estas reuniones, donde todos son miembros igualitarios en la implementación y la mejora continua de nuestro protocolo de sepsis, han permitido una aceptación firme en todo nuestro sistema. Las revisiones de datos relativos sobre el cumplimiento en tiempo real y la identificación de oportunidades de mejora se logran más fácilmente en este entorno de colaboración, al igual que la ejecución de proyectos diseñados para mejorar la utilización y el cumplimiento del protocolo. El mantenimiento continuo de este entorno sinérgico es, sin duda, uno de los elementos más importantes para nuestra institución y para la provisión del tratamiento de la sepsis, mientras intentamos responder a presiones externas, como cambios en las guías y en las agencias reguladoras, y cambios demográficos de los pacientes.

¿QUÉ RESULTADOS DEBEN UTILIZARSE PARA VALIDAR UN PROTOCOLO O UNA GUÍA?

La creación e implementación de los protocolos y las guías requiere mucho tiempo. Por ejemplo, la generación de las guías de la SSC de 2016 involucró a más de 50 personas que realizaron más de 70 búsquedas bibliográficas, revisiones sistemáticas, extracción de datos y metaanálisis para generar el resumen de evidencia utilizado para informar las pautas¹. Además, crear un protocolo local requiere el tiempo y el compromiso de un equipo multiprofesional. Como ejemplo, en una de las instituciones del autor (JS), llevó más de 1 año crear un protocolo de movilización y fueron necesarios 2 años para estandarizar entre todos los profesionales el tratamiento de la sepsis. Debido a este coste de oportunidad, es importante que implementemos protocolos que sean viables en su puesta en práctica dentro de una institución y que cumplamos los objetivos inicialmente identificados, que en general incluyen la disminución de la variabilidad de la práctica clínica o la mejora de los resultados del paciente. Algunos protocolos no han mejorado los resultados clínicos, y otros



Fig. 2.1 Implementación y validación local de un protocolo local.

han demostrado ser menos beneficiosos en algunos hospitales⁴⁴. La [tabla 2.1](#) proporciona ejemplos del nivel de evidencia necesario para cambiar el comportamiento clínico. El [cuadro 2.1](#) presenta un marco para crear y validar una guía de tratamiento.

RESUMEN

Tanto los protocolos como las guías pueden mejorar el tratamiento de pacientes críticos. Ambos pueden aumentar la probabilidad de que los pacientes reciban la atención adecuada y deseada y también pueden empoderar a todos los miembros del equipo multiprofesional. Si bien ningún protocolo o guía será apropiado para todos los

pacientes, un protocolo bien desarrollado es un buen punto de partida para brindar el tratamiento adecuado a muchos pacientes con enfermedades y lesiones potencialmente mortales.

TABLA 2.1 ¿Qué nivel de evidencia debería cambiar la práctica?

Unidad de decisión	Evidencia necesaria para cambiar la práctica
Paciente individual	Conocimiento y experiencia de los médicos: preferencias del paciente
Institución	Acuerdo colectivo de clínicos basado en la implementación local; experiencia con tratamiento en la misma institución, idealmente respaldada por datos
La mayoría de los médicos	≥ 1 ensayo controlado aleatorizado en una población de pacientes similar. En circunstancias específicas, puede ser suficiente un estudio observacional de calidad
Pautas de tratamiento	≥ 1 ensayo controlado aleatorizado en una población de pacientes similar. Revisión de la evidencia multiprofesional, incluidos pacientes, y evaluación o beneficio de riesgo y costes de tratamiento

CUADRO 2.1 Sugerencias para implementar y validar un conjunto de guías a nivel nacional

1. Reunir a un equipo de expertos para revisar la evidencia que apoya un tratamiento de una enfermedad.
2. Evaluar y gestionar formalmente posibles conflictos de intereses.
3. Establecer preguntas y resultados que el equipo debe evaluar utilizando aportaciones tanto del paciente como del clínico. Considerar la importancia desde la perspectiva del paciente.
4. Realizar revisiones sistemáticas de la literatura para cada pregunta de interés y resumir la evidencia con metaanálisis y agrupando los datos cuando corresponda.
5. Usar una metodología validada para establecer la fuerza de la evidencia.
6. Desarrollar recomendaciones factibles considerando la evidencia y la certeza (fortaleza), pero también el equilibrio entre beneficios y daños, coste y recursos, y valores y preferencias del paciente.
7. Difundir las recomendaciones, incluidas las ayudas de decisión si es posible.
8. Estudiar el efecto de implementar las guías sobre resultados importantes para el paciente.
9. Actualizar las guías regularmente.

RECOMENDACIONES DE LOS AUTORES

- Las guías generalmente están destinadas a ser distribuidas ampliamente entre hospitales y médicos de un área geográfica grande.
- Los protocolos tienden a proceder de guías y están destinados a un hospital local o a un sistema de salud.
- Es importante que tanto las guías como los protocolos sean revisados y actualizados periódicamente⁸.
- Las guías y los protocolos deben basarse en la mejor evidencia disponible.
- Las partes implicadas deben esforzarse para evaluar el impacto de estos documentos, asegurando que su uso conduzca a una mejora en la atención al paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304–377.
2. Barnes-Daly MA, Pun BT, Harmon LA, et al. Improving health care for critically ill patients using an evidence-based collaborative approach to ABCDEF bundle dissemination and implementation. *Worldviews Evid Based Nurs.* 2018;15(3):206–216.
3. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine clinical practice guideline: mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(9):1253–1263.
4. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580–637.
5. Guyatt GH, Norris SL, Schulman S, et al. Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(suppl 2):53S–70S.
6. Sevransky JE, Checkley W, Herrera P, et al. Protocols and hospital mortality in critically ill patients: the United States Critical Illness and Injury Trials Group Critical Illness Outcomes Study. *Crit Care Med.* 2015;43(10):2076–2084.
7. Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. In: Graham R, Mancher M, Wolman DM, Greenfield S, Steinberg E, eds. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington, DC: National Academies Press; 2011.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924–926.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ.* 2008;336(7652):1049–1051.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ.* 2008;336(7654):1170–1173.
11. Prasad M, Holmboe ES, Lipner RS, et al. Clinical protocols and trainee knowledge about mechanical ventilation. *JAMA.* 2011;306(9):935–941.
12. Writing Group for the CHECKLIST-ICU Investigators and the Brazilian Research in Intensive Care Network (BRICNet), Cavalcanti AB, Bozza FA, et al. Effect of a quality improvement intervention with daily round checklists, goal setting, and clinician prompting on mortality of critically ill patients: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315(14):1480–1490.

implicadas en la función de barrera endotelial (MYLK), enzimas antioxidantes (SOD-3, NQO1), factores de coagulación (PLAU, F5, trombosmodulina [REFS]), reguladores de la homeostasis del hierro (FTL, HMOX2) y proteínas relacionadas con la respuesta inmune (MBL2, IL-1 β). Los descubrimientos más recientes están vinculados a genes asociados con la permeabilidad pulmonar, la función alveolar, la activación endotelial y la inflamación.

En dos cohortes separadas, dos SNP en el gen de angiopoyetina 2 (*ANGPT2*) (rs1868554 y rs2442598) se asociaron con un mayor riesgo de SDRA relacionado con el trauma⁷⁸. Estos hallazgos son interesantes porque el gen *ANGPT2* se ha asociado previamente con un aumento de la permeabilidad vascular pulmonar en modelos de lesión pulmonar¹⁰³. También se han asociado con el riesgo de SDRA otras variantes de genes que regulan la permeabilidad vascular (*MYLK*, *PBEF1* y *VEGFA*)¹⁰³⁻¹⁰⁵.

NFKB1, un factor de transcripción que regula la expresión de muchos genes proinflamatorios, se ha asociado previamente con la gravedad del SDRA¹⁰⁶. La presencia del polimorfismo en el promotor de *NFKB1* (rs28362491), un genotipo de inserción/deleción de cuatro pares de bases (-94ins/delATTG), se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de SDRA y con la mortalidad en un estudio de casos y controles en pacientes menores de 70 años, comparando pacientes en riesgo y pacientes con SDRA⁷⁹.

La proteína B del surfactante (SP-B) (gen *SFTPB*) mantiene la tensión superficial alveolar⁸⁰. La concentración de SP-B es baja en el líquido del BAL obtenido de pacientes con SDRA. Los polimorfismos en *SFTPB* se asocian con un mayor riesgo de SDRA^{107,108}. En niños afroamericanos con neumonía adquirida en la comunidad, dos variantes específicas de *SFTPB* (rs1130866 o +1580 C/T, y rs3024793) se asociaron con una mayor necesidad de ventilación mecánica en pacientes con SDRA inducido por neumonía⁸⁰.

El estrés oxidativo tiene un papel en la patogenia del SDRA¹⁰⁹. El factor nuclear eritroide 2-like 2 (*NFE2L2*) es un factor de transcripción que controla la expresión de genes antioxidantes. Se han evaluado variantes comunes en *NFE2L2* en sujetos con SDRA secundario a sepsis en un estudio de casos y controles⁸¹. La susceptibilidad al SDRA se asoció a 10 SNP no codificantes con un estrecho desequilibrio de ligamiento. Curiosamente, se había demostrado anteriormente que uno de los SNP identificados (rs672961) alteraba la actividad promotora del gen *NFE2L2*¹¹⁰ y reducía la respuesta antioxidante inducida por este gen.

Se ha identificado una variante genética en el gen *IL1RN* (rs315952), que codifica la proteína antagonista del receptor de IL-1 (IL-1RA), como protectora del SDRA en un estudio multietapa de asociación genética, en dos cohortes de pacientes con trauma y una cohorte de pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos polivalente. El alelo C de rs315952 redujo el riesgo de SDRA en un 20% y se asoció con mayores niveles de IL-1RA⁸². Este hallazgo respalda estudios previos en animales que demostraron que IL-1RA mitiga el aumento de la permeabilidad pulmonar inducida por IL-1 β ¹¹¹.

Un estudio anidado de casos y controles investigó variantes comunes de genes relacionados con la inflamación, la inmunidad innata, la función de las células epiteliales y la angiogénesis en pacientes caucásicos con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). Un SNP de *IL-6* (rs2069832) se asoció significativamente con el riesgo de SDRA⁸³, corroborando el papel clave de IL-6 en la fisiopatología del SDRA y replicando estudios previos^{112,113}.

Recientemente, en un GWAS en el SDRA se descubrió un nuevo gen asociado a una mayor susceptibilidad al SDRA en pacientes afroamericanos. Se asoció con SDRA un SNP codificante no sín-

nimo (rs2228315) en el gen *SELPLG* que codifica el ligando 1 de la glucoproteína P-selectina, una proteína implicada en la activación del endotelio en la sepsis⁸⁴.

Una variante del gen de la proteína activada por mitógeno (MAP) cinasa 1 (*MAP3K1*) rs832582 se asoció con una disminución de los días libres de ventilación mecánica en el SDRA⁸⁵. MAP cinasa 1 modula la inflamación, la apoptosis y la disfunción del citoesqueleto¹¹⁴.

Para resumir brevemente, aunque los estudios genómicos en el SDRA han aumentado en los últimos años, quedan muchas lagunas en la comprensión de la genómica del SDRA. Además, varias características limitantes inherentes (p. ej., heterogeneidad de fenotipo, tamaño muestral y poder estadístico limitados, factores de riesgo heterogéneos, diagnóstico erróneo de los casos incluidos) generan dificultades en el diseño y en la interpretación. No existen biomarcadores genómicos diagnósticos, pronósticos o predictivos clínicamente aprobados para el SDRA (y no hay medicamentos aprobados para el SDRA).

BIOMARCADORES GENÓMICOS EN OTRAS ENFERMEDADES CRÍTICAS

Además de la sepsis y el SDRA, resulta prometedor el uso de biomarcadores genéticos para enfermedades críticas como el DRA, el trauma grave y el trauma craneoencefálico (TCE).

Los estudios genómicos proporcionan información novedosa sobre factores de riesgo, etiología, pronóstico y patogénesis del DRA. El descubrimiento de que el DRA hipovolémico y el DRA por isquemia-reperusión tienen respuestas transcripcionales genómicas profundamente diferentes ha llevado a la identificación de biomarcadores en la orina humana específicos del tipo de DRA¹¹⁵. Esto es importante porque la identificación de DRA mediante la medición convencional de creatinina en plasma no identifica el DRA en una gran proporción de pacientes críticos con una diuresis disminuida. Las diferencias genéticas también son factores de riesgo para el desarrollo de DRA. Los pacientes con *shock* séptico con alelos menores de SNP rs2093266 y rs1955656, presentes en genes relacionados con la apoptosis (*SERPINA4* y *SERPINA5*, respectivamente), tienen un riesgo reducido de desarrollar DRA¹¹⁶. Por el contrario, los pacientes caucásicos que padecen DRA con los alelos menores rs1050851 o rs2233417 en el gen *NFKBIA* tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar DRA¹¹⁷. Se precisan grandes investigaciones no sesgadas que utilicen un enfoque exploratorio (p. ej., GWAS, secuenciación de ARN)¹¹⁸, así como estudios básicos *in vitro* e *in vivo* para confirmar la plausibilidad biológica e identificar mecanismos.

Los estudios en pacientes con trauma llevados a cabo por el Inflammation and the Host Response to Injury Collaborative Research Program (los investigadores del Glue Grant) han proporcionado información importante sobre la presencia casi universal de SRIS y el subsiguiente síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria (CARS, *compensatory anti-inflammatory response syndrome*)¹¹⁹. La profunda «tormenta genómica» longitudinal en los leucocitos después del trauma consiste en la regulación rápida (dentro de las horas posteriores a la lesión) de genes inmunes innatos y la represión de los genes implicados en la inmunidad adaptativa. Los cambios observados son más pronunciados y prolongados en pacientes que presentan complicaciones¹²⁰⁻¹²². Estos estudios han generado biomarcadores pronósticos y han identificado posibles dianas farmacológicas¹²².

Una firma de expresión de un conjunto de 63 genes en leucocitos a las 12-24 h después del trauma predice de forma más exacta el desarrollo de complicaciones postraumáticas que el APACHE II o que nuevas puntuaciones de gravedad en una cohorte retrospectiva de 167 pacientes traumatizados^{120,121}. Un análisis adicional de un pequeño subgrupo de pacientes que desarrolló bacteriemia por microorganismos gramnegativos demostró la supresión de genes leucocitarios relacionados con la inmunidad innata y adaptativa a las 96 h¹²³. Estas firmas de expresión genética podrían guiar el inicio de terapias inmunoestimulantes (p. ej., interferón γ) para disminuir el riesgo de bacteriemia. Además, la firma genética del trauma es similar a la de las quemaduras graves, a pesar de las diferencias en la agudeza de la respuesta tisular y en el mecanismo de lesión¹²². La estimulación *ex vivo* de sangre total humana de sujetos sanos con lipopolisacárido también reproduce muchas de las características peculiares de la firma genética del trauma¹²⁰. Estos hallazgos resaltan similitudes notables en los cambios inmunológicos que ocurren en humanos después del trauma, las quemaduras graves y la sepsis^{120,122,123}.

Los estudios de genómica también abordan la variabilidad interindividual en el TCE y podrían proporcionar un pronóstico exacto de los resultados funcionales a largo plazo¹²⁴⁻¹²⁶. La genética influye tanto en la fase de lesión (p. ej., citocinas pro y antiinflamatorias) como en la fase de reparación (p. ej., genes neurotróficos) después del TCE. Específicamente, varios alelos menores de SNP dentro de genes de citocinas inflamatorias, como son *TNF- α* (rs1800629), *IL-1 α* (rs1800587) e *IL-1 β* (rs1143634), se asocian con desenlaces desfavorables en el TCE¹²⁵. El genotipo de la *apolipoproteína E (APOE4)*, conocido por su asociación con la enfermedad de Alzheimer, también puede ser un marcador importante en el TCE. Los metaanálisis indican que el genotipo *APOE4* se asocia con mal pronóstico de manera dependiente de la gravedad y la etnicidad^{127,128}. El genotipado de *APOE* está actualmente disponible como una prueba clínica para ayudar en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío o para confirmar el diagnóstico de hiperlipoproteinemia de tipo III (disbetalipoproteinemia). El genotipo *APOE4* también puede aumentar el riesgo de encefalopatía traumática crónica en atletas, pero la utilidad de esta prueba profiláctica está abolida por problemas éticos¹²⁹.

Desafortunadamente, en este momento no hay pruebas genómicas en uso en la práctica clínica en enfermedades críticas. Sin embargo, las posibilidades de éxito de futuras investigaciones pueden aumentar gracias a: 1) un aumento del tamaño muestral de las cohortes a través de colaboraciones entre investigadores; 2) una disminución del coste de la secuenciación de exones y de genes, y 3) el uso combinado de múltiples «ómicas» (genómica, proteómica, metabolómica y lipidómica).

GENÓMICA PARA EL DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS

Hemos propuesto una nueva estrategia de descubrimiento de fármacos que considera: 1) enfocar la investigación en la etapa infecciosa temprana de la sepsis; 2) utilizar múltiples «ómicas» (multiómica), y 3) una secuencia invertida de descubrimiento de fármacos. Todos estos factores aumentan las posibilidades de descubrir medicamentos eficaces contra la sepsis. Nos centramos en la sepsis temprana porque los antibióticos se recomiendan

en la hora posterior a la presentación, y cada retraso de 1 h se asocia con una disminución del 4-6% en la supervivencia^{130,131}. Una limitación del tratamiento con antibióticos es que no eliminan directamente las endotoxinas bacterianas (como el lipopolisacárido [LPS] y el ácido lipoteicoico [LTA], componentes de bacterias gramnegativas y grampositivas, respectivamente). Casi todos los fármacos que han resultado recientemente exitosos se han desarrollado sobre la base de la identificación inicial de una vía mecanicista relevante como diana terapéutica. La asociación con una «ómica» es típicamente un descubrimiento no sesgado que apunta a una posible vía mecanicista. La confirmación multiómica (genética, genómica, proteómica, lipidómica y metabolómica) valida el descubrimiento y refina la comprensión mecanicista para que se puedan identificar dianas terapéuticas de alta probabilidad.

Sorprendentemente, la muerte por infección es más heredable que la muerte por cáncer o enfermedad cardíaca¹³². Por lo tanto, la evaluación de asociaciones de variaciones genéticas con una alteración del aclaramiento de endotoxina, la disfunción de órganos y la disminución de la supervivencia podría facilitar el descubrimiento de nuevos fármacos.

Utilizando un abordaje de gen candidato, hemos descubierto que la inhibición de la proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9) aumenta la supervivencia en la sepsis^{31-33,133}. Brevemente, SNP de PCSK9 con pérdida de función se asociaban consistentemente con una mayor supervivencia en la sepsis, y la eliminación de PCSK9 y el tratamiento con inhibidores de PCSK9 después de la inducción de la sepsis aumentaron la supervivencia de la sepsis³⁴.

No hay medicamentos aprobados para el tratamiento de la sepsis. Para abordar esta enorme dificultad en el desarrollo de nuevos fármacos, sugerimos la inversión (como se muestra en nuestro descubrimiento del PCSK9) de la secuencia estándar de descubrimiento de fármacos generalmente aceptada (fig. 5.1). Proponemos comenzar por «ómicas» humanas para el descubrimiento de fármacos candidatos (en lugar de modelos animales), confirmar los mecanismos en células humanas y modelos animales relevantes, y solo entonces tomar la decisión de continuar o no continuar con el desarrollo clínico. Por ejemplo, podríamos ampliar nuestro abordaje de la inhibición genómica de PCSK9 añadiendo múltiples «ómicas» para descubrir y desarrollar otras dianas terapéuticas de la sepsis. El abordaje específico incluiría:

1. Secuenciar genes de una vía relevante, como los 32 genes de la cascada de eliminación de la endotoxina, en cohortes con poder estadístico.
2. Identificar la asociación de variantes genéticas con la supervivencia a 28 días.
3. Medir proteínas plasmáticas, lípidos y metabolitos en las mismas cohortes de sepsis.
4. Determinar asociaciones de variantes genéticas con proteínas plasmáticas, lípidos y metabolitos en esas cohortes.
5. Examinar las asociaciones de variantes genéticas con proteínas plasmáticas, lípidos y metabolitos en una cohorte de voluntarios humanos a los que se les administra LPS en dosis bajas.
6. Seleccionar dianas candidatas que tienen:
 - a. Variantes significativamente asociadas con una disminución de la supervivencia.
 - b. Al menos un nivel significativamente diferente de proteínas plasmáticas, lípidos y/o metabolitos en la sepsis.

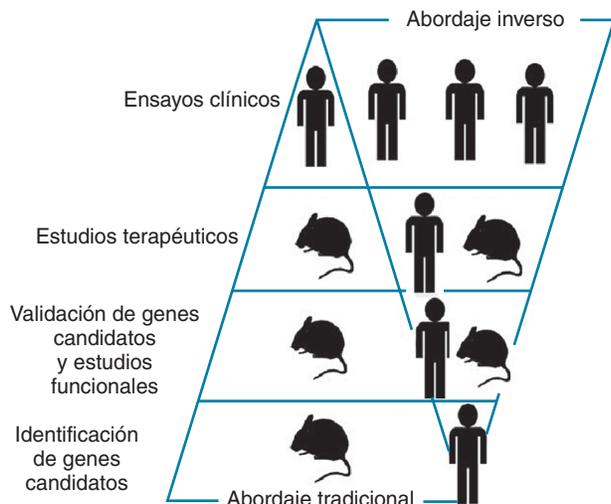


Fig. 5.1 Secuencia invertida de descubrimiento de fármacos para la sepsis y el *shock* séptico. Hemos propuesto una nueva estrategia de descubrimiento de fármacos que consiste en: 1) concentrarse en la etapa infecciosa temprana de la sepsis; 2) utilizar múltiples «ómicas» (multiómica), y 3) una secuencia invertida de descubrimiento de fármacos. Todo dirigido a aumentar las posibilidades de descubrir medicamentos eficaces contra la sepsis. Comenzaríamos con «ómicas» humanas (en lugar de modelos animales) para el descubrimiento de fármacos candidatos, confirmaríamos mecanismos en células humanas y modelos de sepsis clínicamente relevantes, y solo entonces tomaríamos decisiones de continuar/no continuar el desarrollo clínico de posibles dianas terapéuticas validadas.

- c. Al menos un nivel significativamente diferente de proteínas plasmáticas, lípidos y/o metabolitos en la cohorte de infusión de LPS humano.
7. Evaluar estas dianas candidatas seleccionadas para posibles mecanismos de acción en:
 - a. Un modelo de hepatocito humano (puesto que el hígado elimina las endotoxinas) y
 - b. Modelos de *shock* séptico en ratones *knock-out* (p. ej., peritonitis).
8. Seleccionar dianas terapéuticas candidatas con un mecanismo de acción significativo para la posterior síntesis del fármaco utilizando métodos tanto de anticuerpos como de moléculas pequeñas.

Hemos realizado un pequeño estudio de factibilidad de genómica, proteómica, lipidómica y metabolómica en 24 pacientes con *shock* séptico y 99 controles sanos (citado como *abstract* en AJRCCM) y hemos encontrado diferencias espectaculares en proteómica, lipidómica y metabolómica. El grupo de *shock* séptico tuvo niveles significativamente más bajos de proteínas, lípidos y metabolitos discriminantes que los controles sanos. Utilizamos el gen *PCSK9* para ilustrar la vinculación de la genómica con la proteómica, la lipidómica y la metabolómica y encontramos diferencias significativas en proteínas, lípidos y metabolitos claves entre los pacientes con pérdida de función *PCSK9* y los pacientes con una función normal (*wild type*).

En resumen, al centrarse en la sepsis temprana, aprovechar el poder de la multiómica e invertir la secuencia de descubrimiento de fármacos, esta nueva estrategia podría mejorar el descubrimiento de fármacos en la sepsis y el *shock* séptico, y beneficiar a los pacientes mejorando la supervivencia y la calidad de vida.

RECOMENDACIONES DE LOS AUTORES

- A pesar de una investigación intensa y muchos descubrimientos novedosos, pocos biomarcadores genómicos –acaso alguno– se usan clínicamente.
- Varios avances recientes destacan enfoques novedosos y biomarcadores específicos que se encuentran próximos a su utilidad clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89–95.
2. Douglas JJ, Roussel JA. The role of genomics to identify biomarkers and signaling molecules during severe sepsis. *Minerva Anestesiol.* 2016;82(3):343–358.
3. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017;45(3):486–552.
4. Maslove DM, Wong HR. Gene expression profiling in sepsis: timing, tissue, and translational considerations. *Trends Mol Med.* 2014;20(4):204–213.
5. Liesenfeld O, Lehman L, Hunfeld KP, Kost G. Molecular diagnosis of sepsis: new aspects and recent developments. *Eur J Microbiol Immunol (Bp).* 2014;4(1):1–25.
6. Josefson P, Strålin K, Ohlin A, et al. Evaluation of a commercial multiplex PCR test (SeptiFast) in the etiological diagnosis of community-onset bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011;30(9):1127–1134.
7. Mancini N, Carletti S, Ghidoli N, Cichero P, Burioni R, Clementi M. The era of molecular and other non-culture-based methods in diagnosis of sepsis. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(1):235–251.
8. Cleven BE, Palka-Santini M, Gielen J, Meembor S, Krönke M, Krut O. Identification and characterization of bacterial pathogens causing bloodstream infections by DNA microarray. *J Clin Microbiol.* 2006;44(7):2389–2397.
9. Shang S, Chen G, Wu Y, Du L, Zhao Z. Rapid diagnosis of bacterial sepsis with PCR amplification and microarray hybridization in 16S rRNA gene. *Pediatr Res.* 2005;58(1):143–148.
10. Lehmann LE, Hunfeld KP, Steinbrucker M, et al. Improved detection of blood stream pathogens by real-time PCR in severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2010;36(1):49–56.
11. Herne V, Nelovkov A, Kütt M, Ivanova M. Diagnostic performance and therapeutic impact of LightCycler SeptiFast assay in patients with suspected sepsis. *Eur J Microbiol Immunol (Bp).* 2013;3(1):68–76.
12. Bloos F, Hinder F, Becker K, et al. A multicenter trial to compare blood culture with polymerase chain reaction in severe human sepsis. *Intensive Care Med.* 2010;36(2):241–247.
13. Jacob D, Sauer U, Housley R, et al. Rapid and high-throughput detection of highly pathogenic bacteria by Ibis PLEX-ID technology. *PLoS One.* 2012;7(6): e39928.
14. Talwar S, Munson PJ, Barb J, et al. Gene expression profiles of peripheral blood leukocytes after endotoxin challenge in humans. *Physiol Genomics.* 2006;25(2):203–215.
15. Boyd JH, Russell JA, Fjell CD. The meta-genome of sepsis: host genetics, pathogens and the acute immune response. *J Innate Immun.* 2014;6(3):272–283.
16. Fjell CD, Russell JA. Could altered leukocyte gene expression profile in trauma patients guide immune interventions to prevent gram-negative bacteremia? *Crit Care Med.* 2014;42(6):1550–1551.
17. Thair SA, Russell JA. Sepsis in transit: from clinical to molecular classification. *Crit Care.* 2012;16(6):173.
18. Pena OM, Hancock DG, Lyle NH, et al. An endotoxin tolerance signature predicts sepsis and organ failure at first clinical presentation. *EBioMedicine.* 2014;1(1):64–71.

19. Wong HR, Cvijanovich N, Allen GL, et al. Genomic expression profiling across the pediatric systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock spectrum. *Crit Care Med.* 2009;37(5):1558–1566.
20. Prucha M, Ruryk A, Boriss H, et al. Expression profiling: toward an application in sepsis diagnostics. *Shock.* 2004;22(1):29–33.
21. Tang BM, McLean AS, Dawes IW, Huang SJ, Lin RC. The use of gene-expression profiling to identify candidate genes in human sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(7):676–684.
22. Tang BM, McLean AS, Dawes IW, Huang SJ, Cowley MJ, Lin RC. Gene-expression profiling of gram-positive and gram-negative sepsis in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2008;36(4):1125–1128.
23. Solan PD, Dunsmore KE, Denenberg AG, Odoms K, Zingarelli B, Wong HR. A novel role for matrix metalloproteinase-8 in sepsis. *Crit Care Med.* 2012;40(2):379–387.
24. Wacharasint P, Nakada TA, Boyd JH, Russell JA, Walley KR. AA genotype of IL-8 -251A/T is associated with low PaO₂(2)/FiO₂(2) in critically ill patients and with increased IL-8 expression. *Respirology.* 2012;17(8):1253–1260.
25. Thain KR, Nakada TA, Boyd JH, Russell JA, Walley KR. A common polymorphism in the 5' region of the human protein c gene binds USF1. *Thromb Res.* 2012;130(3):451–457.
26. Nakada TA, Russell JA, Boyd JH, Walley KR. IL17A genetic variation is associated with altered susceptibility to Gram-positive infection and mortality of severe sepsis. *Crit Care.* 2011;15(5):R254.
27. Nakada TA, Russell JA, Boyd JH, et al. Association of angiotensin II type 1 receptor-associated protein gene polymorphism with increased mortality in septic shock. *Crit Care Med.* 2011;39(7):1641–1648.
28. Sutherland AM, Walley KR, Nakada TA, Sham AH, Wurfel MM, Russell JA. A nonsynonymous polymorphism of IRAK4 associated with increased prevalence of gram-positive infection and decreased response to toll-like receptor ligands. *J Innate Immun.* 2011;3(5):447–458.
29. Thair SA, Walley KR, Nakada TA, et al. A single nucleotide polymorphism in NF-kappaB inducing kinase is associated with mortality in septic shock. *J Immunol.* 2011;186(4):2321–2328.
30. Wurfel MM, Gordon AC, Holden TD, et al. Toll-like receptor 1 polymorphisms affect innate immune responses and outcomes in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(7):710–720.
31. Nakada TA, Wacharasint P, Russell JA, et al. The IL20 genetic polymorphism is associated with altered clinical outcome in septic shock. *J Innate Immun.* 2018;10(3):181–188.
32. Boyd JH, Fjell CD, Russell JA, Sirounis D, Cirstea MS, Walley KR. Increased plasma PCSK9 levels are associated with reduced endotoxin clearance and the development of acute organ failures during sepsis. *J Innate Immun.* 2016;8(2):211–220.
33. Topchiy E, Cirstea M, Kong HJ, et al. Lipopolysaccharide is cleared from the circulation by hepatocytes via the low density lipoprotein receptor. *PLoS One.* 2016;11(5). e0155030.
34. Walley KR, Thain KR, Russell JA, et al. PCSK9 is a critical regulator of the innate immune response and septic shock outcome. *Sci Transl Med.* 2014;6(258). 258ra143.
35. Nakada TA, Russell JA, Boyd JH, et al. beta2-Adrenergic receptor gene polymorphism is associated with mortality in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(2):143–149.
36. Nakada TA, Russell JA, Wellman H, et al. Leucyl/cystinyl aminopeptidase gene variants in septic shock. *Chest.* 2011;139(5):1042–1049.
37. Anantasi N, Boyd JH, Walley KR, Russell JA. Serious adverse events associated with vasopressin and norepinephrine infusion in septic shock. *Crit Care Med.* 2014;42(8):1812–1820.
38. Esposito S, Zampiero A, Pugni L, et al. Genetic polymorphisms and sepsis in premature neonates. *PLoS One.* 2014;9(7). e101248.
39. Abu-Maziad A, Schaa K, Bell EF, et al. Role of polymorphic variants as genetic modulators of infection in neonatal sepsis. *Pediatr Res.* 2010;68(4):323–329.
40. Lorenz E, Mira JP, Frees KL, Schwartz DA. Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with gram-negative septic shock. *Arch Intern Med.* 2002;162(9):1028–1032.
41. Zhang AQ, Pan W, Gao JW, et al. Associations between interleukin-1 gene polymorphisms and sepsis risk: a meta-analysis. *BMC Med Genet.* 2014;15:8.
42. Schlüter B, Raufhake C, Erren M, et al. Effect of the interleukin-6 promoter polymorphism (-174 G/C) on the incidence and outcome of sepsis. *Crit Care Med.* 2002;30(1):32–37.
43. Watanabe E, Buchman TG, Hirasawa H, Zehnbauser BA. Association between lymphotoxin-alpha (tumor necrosis factor-beta) intron polymorphism and predisposition to severe sepsis is modified by gender and age. *Crit Care Med.* 2010;38(1):181–193.
44. Song H, Tang L, Xu M, et al. CD86 polymorphism affects pneumonia-induced sepsis by decreasing gene expression in monocytes. *Inflammation.* 2015;38(2):879–885.
45. Tang GJ, Huang SL, Yien HW, et al. Tumor necrosis factor gene polymorphism and septic shock in surgical infection. *Crit Care Med.* 2000;28(8):2733–2736.
46. Stüber F, Petersen M, Bokelmann F, Schade U. A genomic polymorphism within the tumor necrosis factor locus influences plasma tumor necrosis factor-alpha concentrations and outcome of patients with severe sepsis. *Crit Care Med.* 1996;24(3):381–384.
47. Platonov AE, Shipulin GA, Vershinina IV, Dankert J, van de Winkel JG, Kuijper EJ. Association of human Fc gamma RIIa (CD32) polymorphism with susceptibility to and severity of meningococcal disease. *Clin Infect Dis.* 1998;27(4):746–750.
48. Westendorp RG, Hottenga JJ, Slagboom PE. Variation in plasminogen-activator-inhibitor-1 gene and risk of meningococcal septic shock. *Lancet.* 1999;354(9178):561–563.
49. Marshall RP, Webb S, Bellingan GJ, et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with susceptibility and outcome in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(5):646–650.
50. Michalek J, Svetlikova P, Fedora M, et al. Bactericidal permeability increasing protein gene variants in children with sepsis. *Intensive Care Med.* 2007;33(12):2158–2164.
51. Luo J, Xu F, Lu GJ, Lin HC, Feng ZC. Low mannose-binding lectin (MBL) levels and MBL genetic polymorphisms associated with the risk of neonatal sepsis: an updated meta-analysis. *Early Hum Dev.* 2014;90(10):557–564.
52. Man M, Close SL, Shaw AD, et al. Beyond single-marker analyses: mining whole genome scans for insights into treatment responses in severe sepsis. *Pharmacogenomics J.* 2013;13(3):218–226.
53. Debets JM, Kampmeijer R, van der Linden MP, Buurman WA, van der Linden CJ. Plasma tumor necrosis factor and mortality in critically ill septic patients. *Crit Care Med.* 1989;17(6):489–494.
54. Girardin EP, Berner ME, Grau GE, Suter S, Lacourt G, Paunier L. Serum tumour necrosis factor in newborns at risk for infections. *Eur J Pediatr.* 1990;149(9):645–647.
55. Kroeger KM, Carville KS, Abraham LJ. The -308 tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism effects transcription. *Mol Immunol.* 1997;34(5):391–399.
56. Parsons PE, Matthay MA, Ware LB, Eisner MD. Elevated plasma levels of soluble TNF receptors are associated with morbidity and mortality in patients with acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005;288(3):L426–L431.

57. Abraham E, Wunderink R, Silverman H, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. TNF-alpha MAb Sepsis Study Group. *JAMA*. 1995;273(12):934-941.
58. Abraham E, Laterre PF, Garbino J, et al. Lenercept (p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein) in severe sepsis and early septic shock: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial with 1,342 patients. *Crit Care Med*. 2001;29(3):503-510.
59. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2012;366(22):2055-2064.
60. Annane D, Mira JP, Ware LB, et al. Design, conduct, and analysis of a multicenter, pharmacogenomic, biomarker study in matched patients with severe sepsis treated with or without drotrecogin Alfa (activated). *Ann Intensive Care*. 2012;2(1):15.
61. Annane D, Mira JP, Ware LB, et al. Pharmacogenomic biomarkers do not predict response to drotrecogin alfa in patients with severe sepsis. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):16.
62. Bentzer P, Fjell C, Walley KR, Boyd J, Russell JA. Plasma cytokine levels predict response to corticosteroids in septic shock. *Intensive Care Med*. 2016;42(12):1970-1979.
63. Sapru A, Liu KD, Wiemels J, et al. Association of common genetic variation in the protein C pathway genes with clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2016;20(1):151.
64. Vincent JL, Ramesh MK, Ernest D, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 2b study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin, ART-123, in patients with sepsis and suspected disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med*. 2013;41(9):2069-2079.
65. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: advances in diagnosis and treatment. *JAMA*. 2018;319(7):698-710.
66. Reilly JP, Christie JD, Meyer NJ. Fifty years of research in ARDS. Genomic contributions and opportunities. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(9):1113-1121.
67. McAuley DF, Laffey JG, O'Kane CM, et al. Simvastatin in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371(18):1695-1703.
68. Gao Smith F, Perkins GD, Gates S, et al. Effect of intravenous beta-2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9812):229-235.
69. Heart National, Lung JD, Blood Institute ARDS Clinical Trials Network, Truitt, Bernard GR, et al. Rosuvastatin for sepsis-associated acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2014;370(23):2191-2200.
70. McAuley DF, Cross LM, Hamid U, et al. Keratinocyte growth factor for the treatment of the acute respiratory distress syndrome (KARE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(6):484-491.
71. Flores C, Pino-Yanes MM, Casula M, Villar J. Genetics of acute lung injury: past, present and future. *Minerva Anesthesiol*. 2010;76(10):860-864.
72. Gao L, Barnes KC. Recent advances in genetic predisposition to clinical acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2009;296(5):L713-L725.
73. Greene KE, Ye S, Mason RJ, Parsons PE. Serum surfactant protein-A levels predict development of ARDS in at-risk patients. *Chest*. 1999;116(suppl 1):90S-91S.
74. Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, et al. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2014;2(8):611-620.
75. McClintock D, Zhuo H, Wickersham N, Matthay MA, Ware LB. Biomarkers of inflammation, coagulation and fibrinolysis predict mortality in acute lung injury. *Crit Care*. 2008;12(2):R41.
76. Bhargava M, Wendt CH. Biomarkers in acute lung injury. *Transl Res*. 2012;159(4):205-217.
77. Sweeney RM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet*. 2016;388(10058):2416-2430.
78. Meyer NJ, Li M, Feng R, et al. ANGPT2 genetic variant is associated with trauma-associated acute lung injury and altered plasma angiopoietin-2 isoform ratio. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(10):1344-1353.
79. Bajwa EK, Cremer PC, Gong MN, et al. An NFKB1 promoter insertion/deletion polymorphism influences risk and outcome in acute respiratory distress syndrome among Caucasians. *PLoS One*. 2011;6(5). e19469.
80. Dahmer MK, O'Cain P, Patwari PP, et al. The influence of genetic variation in surfactant protein B on severe lung injury in African American children. *Crit Care Med*. 2011;39(5):1138-1144.
81. Acosta-Herrera M, Pino-Yanes M, Blanco J, et al. Common variants of NFE2L2 gene predisposes to acute respiratory distress syndrome in patients with severe sepsis. *Crit Care*. 2015;19:256.
82. Meyer NJ, Feng R, Li M, et al. IL1RN coding variant is associated with lower risk of acute respiratory distress syndrome and increased plasma IL-1 receptor antagonist. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(9):950-959.
83. O'Mahony DS, Glavan BJ, Holden TD, et al. Inflammation and immune-related candidate gene associations with acute lung injury susceptibility and severity: a validation study. *PLoS One*. 2012;7(12). e51104.
84. Bime C, Pouladi N, Sammani S, et al. Genome-wide association study in African Americans with acute respiratory distress syndrome identifies the selectin P ligand gene as a risk factor. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(11):1421-1432.
85. Morrell ED, O'Mahony DS, Glavan BJ, et al. Genetic variation in MAP3K1 associates with ventilator-free days in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018;58(1):117-125.
86. Kangelaris KN, Prakash A, Liu KD, et al. Increased expression of neutrophil-related genes in patients with early sepsis-induced ARDS. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015;308(11):L1102-L1113.
87. Kovach MA, Stringer KA, Bunting R, et al. Microarray analysis identifies IL-1 receptor type 2 as a novel candidate biomarker in patients with acute respiratory distress syndrome. *Respir Res*. 2015;16:29.
88. Grigoryev DN, Cheranova DI, Chaudhary S, Heruth DP, Zhang LQ, Ye SQ. Identification of new biomarkers for acute respiratory distress syndrome by expression-based genome-wide association study. *BMC Pulm Med*. 2015;15:95.
89. Wei Y, Wang Z, Su L, et al. Platelet count mediates the contribution of a genetic variant in LRRC16A to ARDS risk. *Chest*. 2015;147(3):607-617.
90. Meyer NJ. Beyond single-nucleotide polymorphisms: genetics, genomics, and other 'omic approaches to acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med*. 2014;35(4):673-684.
91. Meyer NJ, Christie JD. Genetic heterogeneity and risk of acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34(4):459-474.
92. Wang Z, Beach D, Su L, Zhai R, Christiani DC. A genome-wide expression analysis in blood identifies pre-elafin as a biomarker in ARDS. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2008;38(6):724-732.
93. Rush B, McDermid RC, Celi LA, Walley KR, Russell JA, Boyd JH. Association between chronic exposure to air pollution and mortality in the acute respiratory distress syndrome. *Environ Pollut*. 2017;224:352-356.

94. Ambros V. MicroRNA pathways in flies and worms: growth, death, fat, stress, and timing. *Cell*. 2003;113(6):673–676.
95. Adyshev DM, Moldobaeva N, Mapes B, Elangovan V, Garcia JG. MicroRNA regulation of nonmuscle myosin light chain kinase expression in human lung endothelium. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013;49(1):58–66.
96. Adyshev DM, Elangovan VR, Moldobaeva N, Mapes B, Sun X, Garcia JG. Mechanical stress induces pre-B-cell colony-enhancing factor/NAMPT expression via epigenetic regulation by miR-374a and miR-568 in human lung endothelium. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014;50(2):409–418.
97. Tamarapu Parthasarathy P, Galam L, Huynh B, et al. MicroRNA 16 modulates epithelial sodium channel in human alveolar epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;426(2):203–208.
98. Szilágyi KL, Liu C, Zhang X, et al. Epigenetic contribution of the myosin light chain kinase gene to the risk for acute respiratory distress syndrome. *Transl Res*. 2017;180:12–21.
99. Qayyum R, Snively BM, Ziv E, et al. A meta-analysis and genome-wide association study of platelet count and mean platelet volume in African Americans. *PLoS Genet*. 2012;8(3). e1002491.
100. Kan M, Shumyatcher M, Himes BE. Using omics approaches to understand pulmonary diseases. *Respir Res*. 2017;18(1):149.
101. Russell JA, Spronk P, Walley KR. Using multiple 'omics strategies for novel therapies in sepsis. *Intensive Care Med*. 2018;44(4):509–511.
102. Lin Z, Pearson C, Chinchilli V, et al. Polymorphisms of human SP-A, SP-B, and SP-D genes: association of SP-B Thr131Ile with ARDS. *Clin Genet*. 2000;58(3):181–191.
103. Parikh SM, Mammoto T, Schultz A, et al. Excess circulating angiopoietin-2 may contribute to pulmonary vascular leak in sepsis in humans. *PLoS Med*. 2006;3(3):e46.
104. Christie JD, Ma SF, Aplenc R, et al. Variation in the myosin light chain kinase gene is associated with development of acute lung injury after major trauma. *Crit Care Med*. 2008;36(10):2794–2800.
105. Zhai R, Gong MN, Zhou W, et al. Genotypes and haplotypes of the VEGF gene are associated with higher mortality and lower VEGF plasma levels in patients with ARDS. *Thorax*. 2007;62(8):718–722.
106. Adamzik M, Frey UH, Rieman K, et al. Insertion/deletion polymorphism in the promoter of NFKB1 influences severity but not mortality of acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2007;33(7):1199–1203.
107. Gong MN, Wei Z, Xu LL, Miller DP, Thompson BT, Christiani DC. Polymorphism in the surfactant protein-B gene, gender, and the risk of direct pulmonary injury and ARDS. *Chest*. 2004;125(1):203–211.
108. Quasney MW, Waterer GW, Dahmer MK, et al. Association between surfactant protein B + 1580 polymorphism and the risk of respiratory failure in adults with community-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2004;32(5):1115–1119.
109. Abilés J, de la Cruz AP, Castaño J, et al. Oxidative stress is increased in critically ill patients according to antioxidant vitamins intake, independent of severity: a cohort study. *Crit Care*. 2006;10(5):R146.
110. Cho HY, Reddy SP, Kleeberger SR. Nrf2 defends the lung from oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*. 2006;8(1-2):76–87.
111. Herold S, Tabar TS, Janssen H, et al. Exudate macrophages attenuate lung injury by the release of IL-1 receptor antagonist in gram-negative pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(10):1380–1390.
112. Flores C, Ma SF, Maresco K, Wade MS, Villar J, Garcia JG. IL6 gene-wide haplotype is associated with susceptibility to acute lung injury. *Transl Res*. 2008;152(1):11–17.
113. Sutherland AM, Walley KR, Manocha S, Russell JA. The association of interleukin 6 haplotype clades with mortality in critically ill adults. *Arch Intern Med*. 2005;165(1):75–82.
114. Tricker E, Arvand A, Kwan R, Chen GY, Gallagher E, Cheng G. Apoptosis induced by cytoskeletal disruption requires distinct domains of MEKK1. *PLoS One*. 2011;6(2). e17310.
115. Xu K, Rosenstiel P, Paragas N, et al. Unique transcriptional programs identify subtypes of AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(6):1729–1740.
116. Vilander LM, Kaunisto MA, Vaara ST, Pettilä V. FINNAKI study group. Genetic variants in SERPINA4 and SERPINA5, but not BCL2 and SIK3 are associated with acute kidney injury in critically ill patients with septic shock. *Crit Care*. 2017;21(1):47.
117. Bhatraju P, Hsu C, Mukherjee P, et al. Associations between single nucleotide polymorphisms in the FAS pathway and acute kidney injury. *Crit Care*. 2015;19:368.
118. Larach DB, Engoren MC, Schmidt EM, Heung M. Genetic variants and acute kidney injury: a review of the literature. *J Crit Care*. 2018;44:203–211.
119. Tompkins RG. Genomics of injury: the Glue Grant experience. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;78(4):671–686.
120. Cuenca AG, Gentile LF, Lopez MC, et al. Development of a genomic metric that can be rapidly used to predict clinical outcome in severely injured trauma patients. *Crit Care Med*. 2013;41(5):1175–1185.
121. Warren HS, Elson CM, Hayden DL, et al. A genomic score prognostic of outcome in trauma patients. *Mol Med*. 2009;15(7-8):220–227.
122. Xiao W, Mindrinos MN, Seok J, et al. A genomic storm in critically injured humans. *J Exp Med*. 2011;208(13):2581–2590.
123. Thompson CM, Park CH, Maier RV, O'Keefe GE. Traumatic injury, early gene expression, and gram-negative bacteremia. *Crit Care Med*. 2014;42(6):1397–1405.
124. Weaver SM, Portelli JN, Chau A, Cristofori I, Moretti L, Grafman J. Genetic polymorphisms and traumatic brain injury: the contribution of individual differences to recovery. *Brain Imaging Behav*. 2014;8(3):420–434.
125. Waters RJ, Murray GD, Teasdale GM, et al. Cytokine gene polymorphisms and outcome after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2013;30(20):1710–1716.
126. Wilson M, Montgomery H. Impact of genetic factors on outcome from brain injury. *Br J Anaesth*. 2007;99(1):43–48.
127. Zhou W, Xu D, Peng X, Zhang Q, Jia J, Crutcher KA. Meta-analysis of APOE4 allele and outcome after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2008;25(4):279–290.
128. Zeng S, Jiang JX, Xu MH, et al. Prognostic value of apolipoprotein E epsilon4 allele in patients with traumatic brain injury: a meta-analysis and meta-regression. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2014;18(3):202–210.
129. Katsnelson A. Gene tests for brain injury still far from the football field. *Nat Med*. 2011;17(6):638.
130. Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, et al. The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(7):856–863.

131. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med.* 2017;376(23):2235–2244.
132. Sørensen TI, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med.* 1988;318(12):727–732.
133. Walley KR, Francis GA, Opal SM, Stein EA, Russell JA, Boyd JH. The central role of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in septic pathogen lipid transport and clearance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(11):1275–1286.

¿Es tóxico el oxígeno?

Bryan T.G. Reidy, Pauline Whyte y Patrick J. Neligan

INTRODUCCIÓN

El oxígeno suplementario es la intervención terapéutica más utilizada en medicina clínica. El oxígeno se administra para tratar la hipoxia en la insuficiencia respiratoria aguda y crónica, a menudo en elevadas concentraciones en el aire inspirado. También se administra oxígeno en cantidades variables durante el periodo perioperatorio. El tratamiento con oxígeno hiperbárico (TOHB), en el que se administra oxígeno en una cámara de alta presión, se utiliza para tratar la enfermedad por descompresión, la intoxicación por monóxido de carbono, la cicatrización de heridas y la infección por bacterias anaerobias. Desde finales del siglo XIX, se han conocido los efectos tóxicos del oxígeno hiperbárico. Desde la década de 1960, se cree que concentraciones elevadas de oxígeno normobárico pueden ser tóxicas, en particular para el tejido pulmonar¹.

Este capítulo tiene como objetivo analizar los datos publicados sobre la toxicidad por oxígeno, tanto de la literatura normobárica como de la literatura hiperbárica². Estos datos son de calidad variable, a menudo conflictivos en sus conclusiones, y rara vez se refieren a pacientes críticos. Finalmente, concluimos con la pregunta: ¿Es beneficioso el oxígeno?

MECANISMOS DE TOXICIDAD: ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO

El oxígeno es un elemento altamente reactivo, propiedad que determina su toxicidad. La molécula de oxígeno, que es un aceptor de electrones, no es tóxica, y la función mitocondrial normal reduce a agua la mayor parte del oxígeno molecular a través de la donación secuencial de cuatro electrones. A nivel mitocondrial, menos del 5% de las moléculas de oxígeno se convierten en especies reactivas de oxígeno (ROS, *reactive oxygen species*) que contribuyen ampliamente al daño oxidativo³. El término *especie reactiva de oxígeno* abarca tanto radicales libres como radicales compuestos que participan en reacciones de tipo radical (ganancia o pérdida de electrones); estos últimos no contienen electrones no apareados y, por lo tanto, no son verdaderos radicales en sí mismos. Las ROS más comunes son el anión superóxido (O_2^-), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), los radicales hidroxilo (OH^-), el oxígeno singlete (O^-), el anión hipocloroso ($HOCl^-$) y el ozono (O_3)⁴. Las fuentes celulares

de ROS son la cadena de transporte de electrones mitocondrial, las enzimas oxidantes como la xantina oxidasa, las células fagocíticas a través de la NADPH oxidasa, la ciclooxigenasa durante el metabolismo del ácido araquidónico, la autooxidación celular de Fe^{2+} y de epinefrina, y las enzimas metabólicas como la familia del citocromo P-450 y las sintasas de óxido nítrico cuando no hay disponibilidad de sustrato⁵.

Las ROS causan daño estructural a las membranas lipídicas, las proteínas y los ácidos nucleicos. Estos cambios estructurales conducen a alteraciones en la señalización intracelular normal, la transcripción de proteínas y la función enzimática. Las células que se dividen activamente son particularmente vulnerables al daño oxidativo debido a la exposición del ADN que se replica rápidamente. En este contexto, se puede conseguir una protección efectiva mediante la entrada de la célula en un estado de arresto transitorio del crecimiento⁶. Por lo tanto, el oxígeno puede provocar daños muy variados, desde cambios en la expresión de genes hasta interrupción del crecimiento e incluso necrosis.

Se cree que el estrés oxidativo debido a la producción de ROS es un proceso que está sucediendo normalmente a niveles fisiológicos de oxígeno. Cuando se altera el equilibrio entre la producción de ROS y los sistemas de eliminación (*scavenger*), los radicales libres pueden contribuir al proceso normal de envejecimiento, el desarrollo de cáncer, la insuficiencia cardíaca y las enfermedades vasculares y cerebrovasculares diabéticas.

Los efectos del estrés oxidativo potencialmente aumentan durante la administración normobárica de oxígeno a altas concentraciones y se acentúan aún más en condiciones hiperbáricas. Los sistemas endógenos de eliminación son las superóxido dismutasas (un grupo de metaloproteínas), la catalasa y los componentes del ciclo redox del glutatión (glutatión peroxidasa y glutatión reductasa). Los antioxidantes no enzimáticos, como las vitaminas C y E, el β -caroteno y el ácido úrico, también reducen las ROS a moléculas menos nocivas. En presencia de hiperoxia, estos mecanismos pueden saturarse dando lugar al desarrollo de lesiones⁴.

En resumen, los altos niveles de oxígeno a nivel celular dan como resultado la formación de ROS. Las ROS causan peroxidación lipídica, daño oxidativo de las cadenas de ácidos nucleicos y daño oxidativo de las proteínas.

PRUEBAS DEL FENÓMENO DE LA TOXICIDAD: DEL LABORATORIO A LA CABECERA DEL PACIENTE

La hiperoxia es tóxica en varios modelos animales, pero los datos que demuestran efectos similares en humanos son escasos. Mientras que en cuidados intensivos se menciona con frecuencia el daño pulmonar por niveles elevados de oxígeno, el daño causado es difícil de demostrar. La mayor parte de la literatura que describe la toxicidad pulmonar por oxígeno se escribió entre la década de 1950 y 1970². Sin embargo, una fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) entre el 50 y el 60% es bien tolerada durante periodos prolongados². A niveles más altos existe la posibilidad de toxicidad. El desarrollo de toxicidad depende no solo de la presión parcial de oxígeno, sino también de la duración de la exposición, y es probable que haya una variación interindividual significativa⁷. Además, los animales que sobreviven a la exposición a altas concentraciones pueden aclimatarse y adaptarse².

En el examen patológico de los pulmones de animales expuestos a altas concentraciones de oxígeno hay cambios característicos, tanto a nivel macroscópico como a nivel microscópico. En el examen macroscópico se observan pulmones y mucosa respiratoria inflamados y atelectásicos, con áreas de consolidación y líquido en el espacio pleural. Los cambios microscópicos consisten en edema pulmonar con formación difusa de membranas alveolares⁷. La progresión clínica del daño alveolar difuso (DAD) se asemeja a la del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Una fase exudativa inicial, caracterizada por disnea, crepitantes bilaterales, esputo espumoso y sanguinolento, e infiltrados extensos en la radiografía de tórax, puede evolucionar a una fase de fibrosis. Si bien algunos estudios han intentado definir el impacto de la toxicidad por oxígeno en la lesión pulmonar aguda en cuidados intensivos, la interpretación de los hallazgos es difícil por la gran cantidad de variables de confusión y la presencia de muchas otras afecciones (neumonía asociada al ventilador, barotrauma y volutrauma relacionados con el ventilador [VILI, *ventilator-induced lung injury*], y procesos subyacentes de la enfermedad).

Muchos de los estudios citados se llevaron a cabo con frecuencia en voluntarios sanos, lo que limita la generalización a pacientes con comorbilidades⁸⁻¹⁰. La evidencia disponible refuerza los resultados de los estudios en animales que demuestran disnea de forma temprana, tos y dolor torácico. Las atelectasias de reabsorción conducen a una reducción de los volúmenes pulmonares, con una disminución de la capacidad vital en la espirometría¹¹. La aplicación de los hallazgos del frecuentemente citado estudio de 1967 es limitada, porque las estrategias para la ventilación mecánica difieren profundamente de las utilizadas actualmente¹². Por lo tanto, el daño causado por el oxígeno no puede separarse del daño relacionado con la VILI.

TOXICIDAD POR OXÍGENO EN LA PRÁCTICA: DE LA CUNA A LA TUMBA

Neonatos

Los niños recién nacidos, particularmente los prematuros, presentan un riesgo particular de toxicidad por oxígeno. Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis han llevado a una reducción en el uso de FiO₂ elevadas tanto para la reanimación neonatal como

para la disfunción respiratoria¹³. Tradicionalmente, tanto la reanimación de adultos como la neonatal se realizaban con un 100% de oxígeno. Actualmente, estudios de alta calidad demuestran que el uso de aire ambiente (FiO₂: 0,21) se asocia con un beneficio en la supervivencia de hasta el 30%¹⁴. Las concentraciones bajas de oxígeno durante la reanimación también se asocian con una disminución en la duración total del soporte de oxígeno, en el desarrollo de enfermedad pulmonar crónica y en los marcadores de lesión oxidativa¹⁵.

Los datos de los estudios BOOST y SUPPORT demostraron la asociación entre objetivos de mayor oxigenación y la retinopatía del prematuro. Sin embargo, ambos estudios también sugirieron que objetivos de O₂ bajos (saturación de oxígeno por pulsioximetría [SpO₂]: 85-89%) se asociaban con una mayor mortalidad (riesgo relativo [RR], 1,45; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,15-1,84). Es destacable que el objetivo de una mayor saturación (91-95%) se consideraría conservador en una población adulta^{16,17}.

Adultos

Si bien existe evidencia convincente de toxicidad pulmonar por oxígeno o lesión pulmonar hiperóxica tanto en animales como en neonatos, la evidencia en adultos es menos clara. Los problemas comienzan con la confusión en la nomenclatura. Aunque el término «hiperoxia» se usa de manera generalizada, existe una diferencia entre la hiperoxia (una concentración inspirada de oxígeno elevada) y la hiperoxemia (una presión parcial de oxígeno en la sangre elevada), generalmente una PaO₂ entre 120 y 200 mmHg, siendo hiperoxemia grave una PaO₂ mayor de 200 mmHg. Es interesante señalar los resultados de un estudio que demostró una relación lineal entre el tiempo de exposición a hiperoxemia y la mortalidad¹⁸.

La mayoría de los estudios en humanos se han realizado en voluntarios sanos y han incluido un tamaño muestral reducido. Por lo tanto, la relevancia para la práctica clínica y, particularmente, para los pacientes críticos es incierta. Las características clínicas son malestar retroesternal temprano, dolor torácico pleurítico, tos y disnea¹⁹. En el examen broncoscópico tras 6 h de respirar oxígeno a una concentración mayor del 90% se han encontrado cambios inflamatorios²⁰. La resolución de los síntomas usualmente ocurre en los días siguientes. En un pequeño estudio retrospectivo, Elliot y cols. intentaron definir predictores de la función pulmonar en los supervivientes de SDRA y encontraron que la duración de la administración de FiO₂ mayor de 0,6 fue la única variable relacionada con la disminución de la capacidad de difusión tras 1 año²¹. Un estudio retrospectivo más amplio que ajustó el análisis para la gravedad de la enfermedad descubrió una asociación independiente entre la FiO₂ media durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y la mortalidad hospitalaria²². Los efectos de la hiperoxia en las mediciones respiratorias no están claros^{23,24} y el sustrato patológico sigue siendo desconocido.

La contribución de la toxicidad por oxígeno a la morbilidad y la mortalidad de los pacientes críticos es difícil de definir debido, al menos en parte, al efecto de confusión de la ventilación mecánica. Gran parte de la literatura inicial se originó antes del advenimiento de la ventilación mecánica protectora, por lo que se necesitan ensayos clínicos que definan la contribución del oxígeno a la VILI. Un estudio de un solo centro realizado por Giradis y cols.²⁵ demostró una asociación entre el manejo conservador de oxígeno (SpO₂ del 94-98% frente al 97-100%) y una reducción del

riesgo absoluto de mortalidad en UCI del 8,6% (IC del 95%, 1,7-15%; $P = 0,01$). Un ensayo clínico de hiperoxia en pacientes con *shock* séptico se interrumpió de forma precoz debido a un exceso de acontecimientos adversos en el grupo de hiperoxia²⁶. En una gran revisión sistemática y metaanálisis de 16.037 pacientes con procesos agudos, las estrategias de oxígeno donde la FiO_2 media fue de 0,52 (rango: 0,28-1) se asociaron con un aumento de la mortalidad hospitalaria a 30 días y en la última visita de seguimiento. De hecho, por cada aumento del 1% en la SpO_2 , el riesgo relativo de mortalidad hospitalaria aumentaba en un 25%²⁷. Un estudio neerlandés describió hiperoxemia (PaO_2 superior a 100 mmHg [13 kPa]) en más del 40% de las 126.778 gasometrías en sangre arterial (GSA) obtenidas de pacientes con ventilación mecánica ingresados en la UCI²⁸. Finalmente, la hiperoxemia (PaO_2 : 101-300 mmHg) durante la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*) en pacientes con insuficiencia cardíaca y respiratoria se ha asociado con una mayor mortalidad^{29,30}.

En resumen, la lesión pulmonar hiperóxica en voluntarios sanos se asocia con un síndrome semejante al SDRA, comienza con una fase inflamatoria, seguida por una fase fibroproliferativa. En pacientes críticos, la hiperoxia y la hiperoxemia parecen ser nocivas, y la FiO_2 debe ajustarse a las necesidades individuales del paciente, con el nivel más bajo de seguridad que sea compatible con la vida.

HIPEROXIA Y DIÓXIDO DE CARBONO

Durante muchos años se ha aceptado que la hiperoxia conduce a una reducción del estímulo ventilatorio en pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica. Aubier y cols.³¹ describieron una reducción transitoria y autolimitada en la ventilación minuto en sujetos expuestos a hiperoxia, que no se correlacionó con el grado posterior de hipercapnia. El desarrollo de hipercapnia se explica más probablemente por un empeoramiento del equilibrio ventilación-perfusión y el aumento del espacio muerto secundario a la reversión de la vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH) y al efecto Haldane (la disminución de la capacidad de la oxihemoglobina para unirse al dióxido de carbono).

HIPEROXIA EN LA PARADA CARDIACA, TRAUMA CRANEOENCEFÁLICO E ICTUS

La hiperoxia empeora la vasodilatación mediada por el endotelio en la vasculatura periférica, coronaria y cerebral, un efecto que está mediado por la inhibición de la síntesis de óxido nítrico³². Estos hallazgos contradicen la práctica habitual de administrar oxígeno a pacientes con episodios coronarios e intracerebrales agudos. Estudios recientes en pacientes con infarto agudo de miocardio han indicado que la administración de oxígeno aumenta el tamaño del infarto y la isquemia miocárdica recurrente^{33,34}.

Los datos de un registro en Estados Unidos han demostrado que la exposición post-parada cardíaca a PaO_2 mayor de 300 mmHg se asocia con una mortalidad mayor que en condiciones de normoxia o hipoxia. En un análisis secundario, esta diferencia de mortalidad es aún más pronunciada en pacientes con PaO_2 superior a 400 mmHg. El estado funcional también es significativamente peor en el grupo expuesto a la hiperoxia³⁵.

El impacto de la hiperoxia en los desenlaces del trauma craneoencefálico (TCE) es poco claro. Debido a que la hipoxia es inequívocamente perjudicial, frecuentemente se administra una FiO_2 elevada para aumentar la tensión cerebral de oxígeno. La mayoría de los estudios consisten en análisis retrospectivos de bases de datos, y los resultados son incongruentes. Un análisis retrospectivo de 1.547 pacientes consecutivos con TCE grave que sobrevivieron después de 12 h encontró que los pacientes con PaO_2 mayor de 200 mmHg presentaban una mortalidad significativamente más elevada y puntuaciones más bajas en la Glasgow Coma Scale (GCS) en el momento del alta que los pacientes con PaO_2 entre 100 y 200 mmHg ($P < 0,05$)³⁶. Esta diferencia persistió incluso después de ajustar para la edad, el sexo, la puntuación de gravedad de la lesión, el mecanismo de la lesión y la GCS en el momento del ingreso. Por el contrario, un análisis de 24.148 pacientes con TCE en 129 UCI no pudo demostrar en un análisis ajustado una asociación entre la hiperoxia (PaO_2 superior a 300 mmHg durante las primeras 24 h) y la mortalidad³⁷. Estos estudios discrepantes ilustran por qué el uso de hiperoxia es difícil de justificar después del TCE.

La hiperoxemia puede ser nociva en el ictus. Rincon y cols.³⁸ estudiaron durante 5 años a 554 pacientes que fueron ventilados mecánicamente, con los diagnósticos de accidente cerebrovascular isquémico agudo (19%), hemorragia subaracnoidea (32%) y hemorragia intracerebral (49%). Los pacientes se dividieron en tres grupos de exposición: hiperoxia (PaO_2 superior o igual a 300 mmHg [40 kPa]), normoxia e hipoxia (PaO_2 menor de 60 mmHg). La hiperoxia se asoció con una mayor mortalidad hospitalaria. Estos datos pueden estar relacionados con un aumento del riesgo de hiperoxia asociado con la ventilación mecánica más que con un empeoramiento de la lesión cerebral, según lo descrito por Page y cols.³⁹ en un estudio de pacientes con ventilación mecánica en el servicio de urgencias.

HIPEROXIA TERAPÉUTICA

Infeción del sitio quirúrgico

El uso perioperatorio de la hiperoxia terapéutica se ha propuesto como un abordaje para reducir el riesgo de infecciones del sitio quirúrgico (ISQ). Existen fundamentos teóricos para apoyar esta propuesta: la muerte oxidativa mediada por los neutrófilos, que es un mecanismo de defensa importante contra los patógenos quirúrgicos, depende de los radicales libres, que se generan a partir del oxígeno no utilizado en la fosforilación oxidativa.

En un estudio prospectivo no intervencionista sobre la tensión de oxígeno subcutánea ($PsqO_2$) en 230 pacientes se encontró una relación inversa entre la tensión de oxígeno de la herida y el riesgo de desarrollar ISQ⁴⁰. Los autores sugirieron que manipular la FiO_2 puede aumentar la $PsqO_2$ y reducir así la ISQ. Varios estudios posteriores respaldaron esta hipótesis^{41,42}. Un estudio no ciego aleatorizó a 500 pacientes sometidos a resección colorrectal para recibir oxígeno, bien al 80%, bien al 30%, durante la cirugía y durante 2 h después de la operación. La FiO_2 más elevada se asoció con una reducción relativa del 55% y absoluta del 6% de la ISQ (5,2 frente al 11,2%). Estos datos fueron replicados en un estudio más pequeño en España⁴². Un estudio en 2.050 pacientes aleatorizó a recibir FiO_2 , bien del 80%, bien del 30%, más un 70% de óxido nítrico. La FiO_2 más elevada se asoció con una significativamente menor tasa de complicaciones graves y de náuseas y vómitos graves⁴³. Sin embargo, el estudio fue diseñado para evaluar el impacto del óxido nítrico, no del oxígeno. Posteriormente, el estudio se incluyó en metaanálisis a pesar de que los autores protestaron porque el estudio no había sido diseñado para la detección de ISQ⁴⁴.

A diferencia de los estudios descritos anteriormente, una investigación que aleatorizó a 165 pacientes sometidos a cirugía general para recibir un 80% de oxígeno en el quirófano y durante 2 h después de la operación encontró que la FiO_2 más alta se asociaba con un mayor riesgo de complicaciones en el sitio quirúrgico (25 frente al 11,3%; $P = 0,02$)⁴⁵. Sin embargo, este estudio presentaba ciertos problemas metodológicos. Por ejemplo, la infección de la herida se identificó mediante una revisión retrospectiva de la historia clínica. Además, los pacientes que recibían la FiO_2 del 80% eran más frecuentemente obesos, sus intervenciones quirúrgicas fueron más prolongadas y presentaban mayores pérdidas de sangre. En este sentido, un ensayo de 400 pacientes de cirugía bariátrica, aleatorizados para recibir oxígeno al 80 frente al 30% durante la operación y hasta la primera mañana postoperatoria, tampoco encontró un beneficio asociado al uso de hiperoxia⁴⁶. El ensayo PROXI, que asignó al azar a 1.400 pacientes sometidos a laparotomía a una FiO_2 del 80 o del 30%, no mostró diferencias en la ISQ, la mortalidad, la duración de la estancia o la prevalencia de complicaciones pulmonares⁴⁷. Tampoco en pacientes de cirugía colorrectal se pudo demostrar un efecto beneficioso de la hiperoxia⁴⁸. Un metaanálisis de los estudios disponibles publicado en 2018 concluyó que una FiO_2 más elevada se asocia con una reducción del riesgo de ISQ, pero solo en estudios de alta calidad⁴⁹. La crítica de todos estos estudios y del metaanálisis es el amplio rango entre los diferentes estudios y de la incidencia de ISQ y la heterogeneidad significativa de otras variables. De hecho, las tasas de ISQ dependen de numerosos factores diferentes (momento del inicio del tratamiento antibiótico, la temperatura corporal, la concentración de glucosa en sangre, el índice de masa corporal, la reanimación con líquidos y la preparación de la piel), la mayoría de los cuales están estandarizados en los estudios. Además, el análisis de una base de datos de casi 80.000 pacientes encontró una relación dosis-dependiente entre la FiO_2 intraoperatoria y un desenlace compuesto de complicaciones respiratorias (reintubación, insuficiencia respiratoria, edema pulmonar y neumonía) dentro de los 7 días posteriores a la cirugía⁵⁰. A pesar de estos problemas, la Organización Mundial de la Salud⁵¹ ha recomendado el uso de FiO_2 alta durante la anestesia general y la intubación traqueal, pero nosotros y otros creemos que esta recomendación no es apropiada⁴⁴.

Por otro lado, se ha descubierto un problema adicional importante en pacientes que tenían un seguimiento a largo plazo. Parece que la hiperoxia está asociada con un efecto adverso sobre la recurrencia del cáncer. Un seguimiento de 4 años del estudio PROXI encontró que el intervalo de supervivencia libre de cáncer fue significativamente más corto en el grupo que recibió oxígeno al 80%⁵².

Estos hallazgos y las consideraciones correspondientes, especialmente las relacionadas con complicaciones a largo plazo, nos llevan a concluir que el uso de hiperoxia intraoperatoria para prevenir la ISQ no puede recomendarse en este momento.

MANEJO Y PREVENCIÓN DE LA TOXICIDAD POR OXÍGENO

La preocupación de que la oxigenoterapia pueda estar asociada con toxicidad ha provocado una guía actualizada de la British Thoracic Society y de la Australian/New Zealand Thoracic Society. El objetivo de la saturación de oxígeno recomendado se encuentra dentro del rango del 92-96% (Australian/New Zealand Thoracic Society) o del 94-98% (British Thoracic Society) para los pacientes que no se encuentran en riesgo de insuficiencia respiratoria hipercápnica. Ambas proponen un objetivo del 88-92% para los pacientes con hipercapnia crónica^{53,54}. El grupo

ARDSnet ha recomendado un objetivo de PaO_2 de 55-80 mmHg (7,4-10,7 kPa)⁵⁵.

La lesión pulmonar hiperóxica puede desempeñar un papel en el desarrollo de VILI. Diferentes tratamientos pueden mejorar la oxigenación (presión positiva al final de la espiración [PEEP, *positive end-expiratory pressure*]⁵⁶, ventilación protectora pulmonar⁵⁵) en pacientes críticos. Otros tratamientos pueden estar indicados en ciertas situaciones (fluidoterapia conservadora⁵⁷, posición prona⁵⁸, ECMO⁵⁹), pero no deben ser aplicados de forma universal. Es importante destacar que puede no ser posible evitar el uso de FiO_2 elevadas en pacientes críticos. La necesidad de conseguir un transporte de oxígeno a los tejidos suficiente es prioritaria respecto a consideraciones sobre la toxicidad por oxígeno. En este sentido, se debe considerar cada caso de forma individual para decidir la mejor opción.

En resumen, si bien cada vez hay más pruebas que sugieren que existe una asociación entre la administración de oxígeno suplementario y la toxicidad para diferentes órganos en pacientes críticos, no existe consenso sobre la concentración máxima y la duración de la oxigenoterapia que resultan seguras. Parece razonable aceptar los límites de FiO_2 inferior al 60% y PaO_2 menor de 100 mmHg (13,3 kPa), pero no existe evidencia para apoyar estos valores concretos.

CUADRO 6.1 Indicaciones para el tratamiento con oxígeno hiperbárico

Intoxicación por monóxido de carbono
Fracturas abiertas con lesión por aplastamiento
Prevención de la osteorradionecrosis después de la extracción dental
Osteorradionecrosis (mandíbula)
Radionecrosis de partes blandas (proctitis, cistitis)
Enfermedad por descompresión
Embolia gaseosa
Infecciones bacterianas anaerobias o mixtas
Sordera repentina
Lesiones del pie diabético
Necrosis de la cabeza femoral
Injertos de piel y colgajos musculocutáneos comprometidos
Oclusión de la arteria central de la retina

OXÍGENO HIPERBÁRICO Y TOXICIDAD POR OXÍGENO

El TOHB se ha utilizado durante casi dos siglos, principalmente para ayudar a la curación de heridas. Más recientemente, el TOHB se ha utilizado para tratar la intoxicación por monóxido de carbono, la embolia gaseosa, las infecciones anaerobias y la insuficiencia vascular y úlceras en los pies en pacientes diabéticos (cuadro 6.1). Sin embargo, el TOHB requiere una organización cuidadosa y una evaluación de los riesgos asociados y está asociado con varias complicaciones (tabla 6.1). La mayoría se han producido en el contexto del buceo recreativo. En 2017, el European Committee for Hyperbaric Medicine publicó unas guías de consenso sobre las indicaciones para el tratamiento con oxígeno hiperbárico, incluyendo una revisión de la evidencia que respalda cada indicación de tratamiento⁶⁰. Si bien falta evidencia de nivel alto para cualquier indicación, existe evidencia moderada y un fuerte acuerdo entre los autores para ocho de las indicaciones. Cinco indicaciones adicionales tuvieron un fuerte acuerdo entre los autores, pero niveles más bajos de evidencia.

TABLA 6.1 Toxicidad por oxígeno asociada con el uso de oxígeno hiperbárico

Síntomas	N.º de casos	Porcentaje
Convulsiones	46	9,2
Labios temblorosos	303	60,6
Vértigo	44	8,8
Náuseas	43	8,6
Trastornos respiratorios	19	3,8
Disnea	8	
Tos	6	
Otros	5	
Contracciones (no de los labios)	16	3,2
Sensación de anormalidad	16	3,2
Trastornos visuales ⁶¹⁻⁶⁴	5	1
Alucinaciones acústicas	3	0,6
Parestesias	2	0,4

Modificada de Fock A, Millar I. Oxygen toxicity in recreational and technical diving. *Diving Hyperb Med.* 2008;38(2):86-90.

RECOMENDACIONES DE LOS AUTORES

- La hiperoxia conduce al desarrollo de especies reactivas de oxígeno, causando daño oxidativo a lípidos, ácidos nucleicos y proteínas, que se ha relacionado con la lesión celular y la inflamación.
- La lesión pulmonar inducida por hiperoxia probablemente contribuye a la morbilidad y mortalidad de la lesión pulmonar inducida por el ventilador.
- Existe evidencia de buena calidad que vincula la hiperoxia y la mortalidad. Sin embargo, se desconoce qué nivel de FiO₂ o PaO₂ constituye «hiperoxia».
- Aunque no están respaldadas por evidencia, las recomendaciones recientes apoyan no utilizar, siempre que sea posible, FiO₂ superior a 0,6. No hay pruebas suficientes para recomendar que se evite el uso de una FiO₂ elevada si es necesario para mantener niveles de presión arterial de oxígeno «seguros».
- Aunque no está respaldado por evidencia directa, es razonable evitar la exposición a hiperoxia y, lo que es más importante, a hiperoxemia, eligiendo objetivos conservadores de oxígeno del 92-96% en la mayoría de los pacientes y del 88-92% en los pacientes con riesgo de insuficiencia respiratoria.
- Los datos que apoyan el uso de la hiperoxia para prevenir las infecciones del sitio quirúrgico son equívocos y se ven contrarrestados por estudios que sugieren la posibilidad de daños a largo plazo.
- Si bien no existe una definición consensuada de hiperxemia, la mayoría de los estudios han utilizado un umbral de PaO₂ superior a 100 mmHg/13,3 kPa. Parece razonable intentar reducir la FiO₂ si la PaO₂ supera 100 mmHg.

BIBLIOGRAFÍA

- van der Walt J. Oxygen: elixir of life or Trojan horse? Part 1: oxygen and neonatal resuscitation. *Paediatr Anaesth.* 2006;16(11):1107-1111.
- Kallet RH, Matthay MA. Hyperoxic acute lung injury. *Respir Care.* 2013;58(1):123-141.
- Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J Physiol.* 2003;552(Pt 2):335-344.
- Jackson RM. Pulmonary oxygen toxicity. *Chest.* 1985;88(6):900-905.
- Magder S. Reactive oxygen species: toxic molecules or spark of life? *Crit Care.* 2006;10(1):208.
- Davies KJ. Oxidative stress, antioxidant defenses, and damage removal, repair, and replacement systems. *IUBMB Life.* 2000;50(4-5):279-289.
- Weir FW, Bath DW, Yevich P, Oberst FW. Study of effects of continuous inhalation of high concentrations of oxygen at ambient pressure and temperature. *J Occup Med.* 1965;7(9):486.
- Clark JM, Lambertsen CJ. Rate of development of pulmonary O₂ toxicity in man during O₂ breathing at 2.0 Ata. *J Appl Physiol.* 1971;30(5):739-752.
- Clark JM, Jackson RM, Lambertsen CJ, Gelfand R, Hiller WD, Unger M. Pulmonary function in men after oxygen breathing at 3.0 ATA for 3.5 h. *J Appl Physiol (1985).* 1991;71(3):878-885.
- Clark JM, Lambertsen CJ, Gelfand R, et al. Effects of prolonged oxygen exposure at 1.5, 2.0, or 2.5 ATA on pulmonary function in men (predictive studies V). *J Appl Physiol (1985).* 1999;86(1):243-259.
- Magnusson L, Spahn DR. New concepts of atelectasis during general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2003;91(1):61-72.
- Nash G, Blennerhassett JB, Pontoppidan H. Pulmonary lesions associated with oxygen therapy and artificial ventilation. *N Engl J Med.* 1967;276(7):368-374.
- Manley BJ, Owen LS, Hooper SB, et al. Towards evidence-based resuscitation of the newborn infant. *Lancet.* 2017;389(10079):1639-1648.
- Saugstad OD, Vento M, Ramji S, Howard D, Soll RF. Neurodevelopmental outcome of infants resuscitated with air or 100% oxygen: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology.* 2012;102(2):98-103.
- Vento M, Moro M, Escrig R, et al. Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation, and chronic lung disease. *Pediatrics.* 2009;124(3):e439-e449.
- SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network WA, Carlo, Finer NN, et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2010;362(21):1959-1969.
- BOOST II United Kingdom Collaborative Group; BOOST II Australia Collaborative Group; BOOST II New Zealand Collaborative Group, et al. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med.* 2013;368(22):2094-2104.
- Helmerhorst HJ, Arts DL, Schultz MJ, et al. Metrics of arterial hyperoxia and associated outcomes in critical care. *Crit Care Med.* 2017;45(2):187-195.
- Montgomery AB, Luce JM, Murray JF. Retrosternal pain is an early indicator of oxygen toxicity. *Am Rev Respir Dis.* 1989;139(6):1548-1550.
- Sackner MA, Landa J, Hirsch J, Zapata A. Pulmonary effects of oxygen breathing. A 6-hour study in normal men. *Ann Intern Med.* 1975;82(1):40-43.
- Elliott CG, Rasmusson BY, Crapo RO, Morris AH, Jensen RL. Prediction of pulmonary function abnormalities after adult respiratory distress syndrome (ARDS). *Am Rev Respir Dis.* 1987;135(3):634-638.
- de Jonge E, Peelen L, Keijzers PJ, et al. Association between administered oxygen, arterial partial oxygen pressure and mortality in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care.* 2008;12(6):R156.

23. Singer MM, Wright F, Stanley LK, Roe BB, Hamilton WK. Oxygen toxicity in man: a prospective study in patients after open-heart surgery. *N Engl J Med.* 1970;283(27):1473–1478.
24. Barber RE, Hamilton WK. Oxygen toxicity in man. A prospective study in patients with irreversible brain damage. *N Engl J Med.* 1970;283(27):1478–1484.
25. Girardis M, Busani S, Damiani E, et al. Effect of conservative vs conventional oxygen therapy on mortality among patients in an intensive care unit: the oxygen-ICU randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316(15):1583–1589.
26. Asfar P, Schortgen F, Boisramé-Helms J, et al. Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPER2S): a two-by-two factorial, multicenter, randomised, clinical trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5(3):180–190.
27. Chu DK, Kim LH, Young PJ, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2018;391(10131):1693–1705.
28. de Graaff AE, Dongelmans DA, Binnekade JM, de Jonge E. Clinicians' response to hyperoxia in ventilated patients in a Dutch ICU depends on the level of FiO₂. *Intensive Care Med.* 2011;37(1):46–51.
29. Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, et al. Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *ASAIO J.* 2017;63(1):60–67.
30. Munshi L, Kiss A, Cypel M, Keshavjee S, Ferguson ND, Fan E. Oxygen thresholds and mortality during extracorporeal life support in adult patients. *Crit Care Med.* 2017;45(12):1997–2005.
31. Aubier M, Murciano D, Milic-Emili J, et al. Effects of the administration of O₂ on ventilation and blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis.* 1980;122(5):747–754.
32. Cornet AD, Kooter AJ, Peters MJ, Smulders YM. The potential harm of oxygen therapy in medical emergencies. *Crit Care.* 2013;17(2):313.
33. Stub D, Smith K, Bernard S, et al. Air versus oxygen in ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2015;131(24):2143–2150.
34. Hofmann R, James SK, Jernberg T, et al. Oxygen therapy in suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1240–1249.
35. Roberts BW, Kilgannon JH, Hunter BR, et al. Association between early hyperoxia exposure after resuscitation from cardiac arrest and neurological disability: a prospective multicenter protocol-directed cohort study. *Circulation.* 2018;137(20):2114–2124.
36. Brenner M, Stein D, Hu P, Kufera J, Wooford M, Scalea T. Association between early hyperoxia and worse outcomes after traumatic brain injury. *Arch Surg.* 2012;147(11):1042–1046.
37. Ó Briain D, Nickson C, Pilcher DV, Udy AA. Early hyperoxia in patients with traumatic brain injury admitted to intensive care in Australia and New Zealand: a retrospective multicenter cohort study. *Neurocrit Care.* 2018;29(3):443–451.
38. Rincon F, Kang J, Maltenfort M, et al. Association between hyperoxia and mortality after stroke: a multicenter cohort study. *Crit Care Med.* 2014;42(2):387–396.
39. Page D, Ablordeppey E, Wessman BT, et al. Emergency department hyperoxia is associated with increased mortality in mechanically ventilated patients: a cohort study. *Crit Care.* 2018;22(1):9.
40. Hopf HW, Hunt TK, West JM, et al. Wound tissue oxygen tension predicts the risk of wound infection in surgical patients. *Arch Surg.* 1997;132(9):997–1004. discussion 1005.
41. Greif R, Akça O, Horn EP, Kurz A, Sessler DI, Outcomes Research Group. Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. *N Engl J Med.* 2000;342(3):161–167.
42. Belda FJ, Aguilera L, García de la Asunción J, et al. Supplemental perioperative oxygen and the risk of surgical wound infection: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294(16):2035–2042.
43. Leslie K, Myles PS, Chan MT, et al. Nitrous oxide and long-term morbidity and mortality in the ENIGMA trial. *Anesth Analg.* 2011;112(2):387–393.
44. Myles PS, Kurz A. Supplemental oxygen and surgical site infection: getting to the truth. *Br J Anaesth.* 2017;119(1):13–15.
45. Pryor KO, Fahey 3rd TJ, Lien CA, Goldstein PA. Surgical site infection and the routine use of perioperative hyperoxia in a general surgical population: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291(1):79–87.
46. Wadhwa A, Kabon B, Fleischmann E, Kurz A, Sessler DI. Supplemental postoperative oxygen does not reduce surgical site infection and major healing-related complications from bariatric surgery in morbidly obese patients: a randomized, blinded trial. *Anesth Analg.* 2014;119(2):357–365.
47. Meyhoff CS, Wetterslev J, Jorgensen LN, et al. Effect of high perioperative oxygen fraction on surgical site infection and pulmonary complications after abdominal surgery: the PROXI randomized clinical trial. *JAMA.* 2009;302(14):1543–1550.
48. Kurz A, Fleischmann E, Sessler DI, et al. Effects of supplemental oxygen and dexamethasone on surgical site infection: a factorial randomized trial. *Br J Anaesth.* 2015;115(3):434–443.
49. Cohen B, Schacham YN, Ruetzler K, et al. Effect of intraoperative hyperoxia on the incidence of surgical site infections: a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2018;120(6):1176–1186.
50. Staehr-Rye AK, Meyhoff CS, Scheffenbichler FT, et al. High intraoperative inspiratory oxygen fraction and risk of major respiratory complications. *Br J Anaesth.* 2017;119(1):140–149.
51. Allegranzi B, Zayed B, Bischoff P, et al. New WHO recommendations on intraoperative and postoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(12):e288–e303.
52. Meyhoff CS, Jorgensen LN, Wetterslev J, Siersma VD, Rasmussen LS; PROXI Trial Group. Risk of new or recurrent cancer after a high perioperative inspiratory oxygen fraction during abdominal surgery. *Br J Anaesth.* 2014;113(suppl 1):i74–i81.
53. Beasley R, Chien J, Douglas J, et al. Thoracic Society of Australia and New Zealand oxygen guidelines for acute oxygen use in adults: 'Swimming between the flags'. *Respirology.* 2015;20(8):1182–1191.
54. O'Driscoll B, Howard L, Earis J, Mak V. British Thoracic Society Emergency Oxygen Guideline Group; BTS Emergency Oxygen Guideline Development Group. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax.* 2017;72(suppl 1):ii1–ii90.
55. Acute Respiratory Distress Syndrome Network RG, Brower, Matthay MA, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301–1308.
56. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351(4):327–336.

57. Heart National, Lung HP, Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann, Wheeler AP, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006;354(24):2564–2575.
58. Guerin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2159–2168.
59. Abrams D, Brodie D. Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure: 2017 update. *Chest.* 2017;152(3):639–649.
60. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med.* 2017;47(1):24–32.
61. Palmquist BM, Philipson B, Barr PO. Nuclear cataract and myopia during hyperbaric oxygen therapy. *Br J Ophthalmol.* 1984;68(2):113–117.
62. Fledelius HC, Jansen EC, Thorn J. Refractive change during hyperbaric oxygen therapy. A clinical trial including ultrasound ophthalmometry. *Acta Ophthalmol Scand.* 2002;80(2):188–190.
63. Onoo A, Kiyosawa M, Takase H, Mano Y. Development of myopia as a hazard for workers in pneumatic caissons. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(11):1274–1277.
64. Gesell LB, Trott A. De novo cataract development following a standard course of hyperbaric oxygen therapy. *Undersea Hyperb Med.* 2007;34(6):389–392.

¿Cuál es el papel del soporte respiratorio no invasivo y la cánula nasal de alto flujo en el paciente de cuidados intensivos?

Joshua Iokepa Santos y Jason C. Brainard

INTRODUCCIÓN

El soporte respiratorio no invasivo (SRNI) consiste en la aplicación de presión positiva a la vía aérea a través de una interfaz que no requiere instrumentación de la laringe, como es el caso de la máscara facial, la máscara nasal, el casco y el dispositivo nasal de alto flujo. La ventilación no invasiva (con presión positiva) o VNI es un tratamiento establecido desde hace mucho tiempo para la insuficiencia respiratoria debida a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (cuadro 7.1). La presión positiva continua en la vía aérea (CPAP, *continuous positive airway pressure*) no incluye un flujo adicional en la inspiración y se usa para tratar la apnea obstructiva del sueño, la hipoxemia postoperatoria y el edema pulmonar agudo cardiogénico^{1,2}. La cánula nasal de alto flujo (CNAF) aplica un alto flujo de oxígeno a la cavidad nasal y a la orofaringe, mejorando la oxigenación (en parte debido a la generación de niveles bajos de CPAP) y la ventilación (debido al lavado del espacio muerto). La CNAF se utiliza ampliamente para tratar la hipoxemia y la hipercarbia moderadas.

APLICACIÓN DEL SOPORTE RESPIRATORIO NO INVASIVO MECÁNICO

Hay dos opciones principales para el SRNI mecánico: CPAP y VNI. Esta última generalmente consiste en alguna forma de soporte durante la inspiración limitado por la presión, como es el caso de la ventilación con soporte de presión, pero puede también consistir en formas de ventilación asistida controlada, ventilación mandatoria intermitente o cualquier otro modo ventilatorio, sea controlado por presión o por volumen, que puede ser administrado de forma no invasiva. «BiPAP» es un término comercial que frecuentemente y de forma incorrecta es utilizado como sinónimo de VNI y que, de hecho, se refiere a un modo ventilatorio concreto no invasivo de Respironics/Philips.

La CPAP se administra durante la inhalación y la exhalación, generalmente a través de una máscara facial o un casco estrechamente ajustados. Funciona principalmente manteniendo abiertos la vía aérea superior y los alveolos, evitando el desreclutamiento cíclico y mejorando así la oxigenación. No hay flujo adicional durante la inspiración, pero el flujo basal es alto, lo que puede reducir el trabajo respiratorio. La CPAP se usa de forma crónica para tratar la apnea obstructiva del sueño y de forma aguda para tratar la hipoxemia postoperatoria (corrigiendo las atelectasias) y la insuficiencia ventricular izquierda aguda.

La VNI se usa en numerosas situaciones clínicas, con mayor frecuencia en exacerbaciones agudas de la EPOC. El modo más

comúnmente usado de VNI es análogo a la ventilación con soporte de presión. Por ejemplo, en la presión positiva en la vía aérea de dos niveles (BiPAP, *bilevel positive airway pressure*), el ventilador cicla desde la presión positiva espiratoria en la vía aérea (EPAP, *expiratory positive airway pressure*) hasta la presión positiva inspiratoria (IPAP, *inspiratory positive airway pressure*), que es controlada por presión (es decir, el objetivo del ciclo es alcanzar una presión determinada) y ciclada por el flujo. La IPAP puede administrarse sin EPAP, particularmente en pacientes con enfermedad pulmonar bullosa significativa. Todos los ventiladores no invasivos modernos pueden suministrar respiraciones mandatorias y asistidas, de forma análoga a la ventilación asistida controlada por volumen o por presión. Estos modos mandatorios no invasivos se utilizan sobre todo en pacientes con enfermedades neuromusculares evolucionadas, como la enfermedad de la neurona motora (esclerosis lateral amiotrófica), la distrofia miotónica y la esclerosis múltiple, que son situaciones en las que el paciente no puede disparar (*trigger*) el ventilador.

SELECCIÓN DE PACIENTES PARA EL SOPORTE RESPIRATORIO NO INVASIVO

La primera pregunta que debe abordarse al seleccionar a pacientes para el SRNI es si necesitan soporte ventilatorio en general. Dichos pacientes generalmente presentan dificultad respiratoria moderada o grave y signos de aumento del trabajo respiratorio (taquipnea, uso de músculos accesorios, respiración paradójica abdominal). Debe obtenerse una gasometría en sangre arterial (GSA) antes de comenzar la VNI con el fin de evaluar la gravedad del trastorno del intercambio gaseoso, con atención particular a la presión parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO₂), y definir la situación basal para evaluar el curso clínico. La respuesta después de 1-2 h es muy predictiva del resultado posterior. Los pacientes que mejoran es probable que terminen evolucionando favorablemente, mientras que los pacientes que no mejoran es probable que precisen intubación y ventilación invasiva o cuidados paliativos. Los factores de riesgo para el fracaso de la VNI se enumeran en el cuadro 7.2¹⁻³.

CONTRAINDICACIONES DEL SOPORTE RESPIRATORIO NO INVASIVO

Cuando se establece la necesidad de soporte respiratorio, se debe considerar la existencia de contraindicaciones. En general, los

CUADRO 7.1 Indicaciones para la ventilación no invasiva en pacientes críticos

- Evidencia de nivel alto/tratamiento de primera línea:
 - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (exacerbación aguda y extubación temprana)
 - Edema pulmonar cardiogénico agudo
- Evidencia moderada:
 - Neumonía
 - Estados de inmunosupresión
 - Preoxigenación para la intubación
 - Insuficiencia respiratoria postoperatoria
 - Hipoventilación y obesidad
 - Enfermedad neuromuscular
 - Cuidados paliativos
 - Enfermedad pulmonar intersticial
- Evidencia conflictiva/efecto nocivo:
 - Lesión pulmonar aguda y síndrome de distrés respiratorio agudo
 - Insuficiencia respiratoria postintubación

CUADRO 7.2 Factores de riesgo de fracaso de la ventilación no invasiva

- pH < 7,25
- Frecuencia respiratoria > 35
- APACHE II > 29
- Lesión pulmonar aguda y síndrome de distrés respiratorio agudo
- Hipoxemia grave
- Shock
- Acidosis metabólica
- Estado mental deteriorado

pacientes con incapacidad de proteger la vía aérea debido a sedación, coma o deterioro del nivel de consciencia son malos candidatos. La presencia de grandes cantidades de secreciones en la vía aérea superior, hemorragia gastrointestinal, trastornos de la deglución y vómitos frecuentes son factores de riesgo de aspiración y caracterizan a malos candidatos para el SRNI. Es probable que los pacientes que no cooperan, se encuentran agitados o presentan claustrofobia no toleren la máscara. Asimismo, no son candidatos los pacientes con inestabilidad cardiovascular y *shock* cardiogénico³. La obstrucción de la vía aérea superior debido a epiglotitis o angioedema se trata mejor con intubación para evitar la progresión a la obstrucción completa de la vía aérea y la necesidad de una cricotirotomía urgente. Situación diferente es la de la obstrucción de la vía aérea superior debido a edema glótico postextubación, que puede responder adecuadamente al SRNI⁴. Sin embargo, la narcosis por dióxido de carbono asociada con las exacerbaciones de la EPOC no debe considerarse una contraindicación. Un ensayo clínico ha mostrado buenos resultados con el uso de VNI en estos pacientes (cuadro 7.3)⁵.

APLICACIONES DE SOPORTE RESPIRATORIO NO INVASIVO EN CUIDADOS INTENSIVOS

Se ha utilizado el SRNI en muchos tipos de insuficiencia respiratoria aguda en la unidad de cuidados intensivos (UCI), y la evidencia para apoyar estas aplicaciones varía según el diagnóstico específico. En los siguientes apartados, analizamos con más detalle la evidencia que

CUADRO 7.3 Contraindicaciones para la ventilación no invasiva

- Parada cardiopulmonar, *shock*
- Paciente que no coopera o está agitado
- Coma o estado mental alterado grave
- Hemorragia digestiva alta
- Alto riesgo de aspiración, vómitos
- Secreciones copiosas
- Obstrucción de la vía aérea superior
- Disfunción bulbar grave

respalda las diversas aplicaciones, comenzando con las que presentan la evidencia más sólida.

MEJOR EVIDENCIA/TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Exacerbación aguda

Múltiples ensayos controlados aleatorizados (ECA), metaanálisis y análisis de efectividad comparativa han demostrado una disminución de la necesidad de intubación y una menor mortalidad con el uso de VNI, en comparación con el tratamiento médico estándar, en pacientes con exacerbaciones de EPOC^{1,2,6-10}. Por lo tanto, la VNI debe considerarse el estándar de tratamiento de pacientes con exacerbaciones de EPOC que requieren asistencia respiratoria, en ausencia de contraindicaciones. El fundamento fisiológico es que la presión inspiratoria descarga los músculos inspiratorios, aumenta el volumen corriente, disminuye la relación entre el espacio muerto y el volumen corriente, disminuye la frecuencia respiratoria y mejora la ventilación alveolar⁶. Si se añade presión positiva al final de la espiración (PEEP, *positive end-expiratory pressure*), se disminuye el trabajo respiratorio porque disminuye el umbral de la carga inspiratoria impuesta por la auto-PEEP que frecuentemente presentan estos pacientes¹¹.

Extubación de pacientes con EPOC

La VNI tras la extubación de pacientes con EPOC que han fracasado en ensayos de respiración espontánea antes de la extubación reduce la mortalidad hospitalaria y la duración de la ventilación mecánica^{12,13}. Sin embargo, este tratamiento se puede plantear solo si el paciente se encuentra hemodinámicamente estable, colaborador, tiene una tos fuerte, secreciones manejables y no se trata de un caso de intubación difícil. El límite de soporte de presión no debe exceder los 15 cmH₂O.

Edema pulmonar agudo cardiogénico

Numerosos ECA y metaanálisis han demostrado que la CPAP reduce la intubación y la mortalidad, en comparación con el tratamiento médico convencional, en pacientes con edema pulmonar cardiogénico¹⁴⁻²⁵. El aumento de la presión intratorácica aumenta la capacidad residual funcional (CRF), recluta alveolos inundados, mejora el intercambio gaseoso y la distensibilidad pulmonar. El aumento en la presión intratorácica también reduce la precarga y la poscarga cardíacas^{26,27}. El uso a largo plazo de la CPAP en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva estable mejora la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, disminuye la insuficiencia mitral

y disminuye los niveles de péptido natriurético auricular en comparación con los controles²⁸.

EVIDENCIA DE USO MODERADA

Asma

La CPAP mantiene abierta la vía aérea pequeña, evitando el colapso dinámico de la vía aérea, reduciendo la presión transpulmonar requerida para mover gas al interior del pulmón y disminuyendo así el trabajo respiratorio. Un pequeño ECA de un solo centro ($n = 53$) encontró que los pacientes con asma aguda grave tratados con VNI, en comparación con el tratamiento convencional, presentaban una disminución de la estancia en la UCI y en el hospital (38 frente a 54 h y 24 frente a 101 h, respectivamente)²⁹. Murase y cols³⁰ demostraron una disminución significativa de la necesidad de intubación endotraqueal al comparar la VNI con la terapia convencional (3,5 frente al 18%). Estos datos probablemente reflejan sesgos de selección y de publicación. Sin embargo, puede ser razonable un intento cuidadoso de VNI en pacientes con exacerbaciones graves de asma que no responden al tratamiento broncodilatador inicial y presentan persistentemente un aumento del trabajo respiratorio.

Neumonía

Sorprendentemente, hay pocos estudios que hayan evaluado el uso de la VNI en neumonía/insuficiencia respiratoria hipóxica. Ferrer y cols³¹ demostraron una disminución de la mortalidad en la UCI (18 frente al 39%) y de la necesidad de intubación (25 frente al 52%) en pacientes jóvenes que recibieron VNI en comparación con oxigenoterapia estándar para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria hipóxica aguda (IRHA) debida a neumonía. Un estudio retrospectivo de Stefan y cols³² demostró un beneficio en la mortalidad en pacientes que presentaban neumonía y de forma concomitante insuficiencia cardíaca o EPOC. Las tasas de fracaso exceden el 60% en algunos estudios³³. De hecho, en pacientes con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor de 150, la VNI se asocia con una mayor mortalidad, probablemente debido a «lesión pulmonar autoinducida»/volutrauma³⁴. El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es una enfermedad progresiva y multisistémica que evoluciona a lo largo de días y requiere niveles elevados de PEEP y de presión de conducción (*driving pressure*), así como un manejo cuidadoso del volumen corriente. Si se lleva a cabo una prueba de CPAP/VNI, se debe establecer un límite de tiempo estricto, quizá 12 h, para interrumpir el intento y proceder a la ventilación mecánica invasiva.

Estados de inmunosupresión

Varios ensayos aleatorizados muy pequeños de la década de 1990 demostraron una disminución de la mortalidad con el uso de VNI, en comparación con oxigenoterapia, en pacientes inmunodeprimidos con insuficiencia respiratoria hipóxica^{35,36}. Se cree que el mecanismo de esta mejora refleja una reducción de las complicaciones infecciosas³⁷. Sin embargo, los resultados generales en esta cohorte de pacientes han mejorado en las últimas dos décadas. Lemiale y cols³⁸, en un estudio realizado en Francia y Bélgica, aleatorizaron a 374 pacientes para recibir VNI o tratamiento con oxígeno. No hubo diferencias en la mortalidad entre los grupos. Como consecuencia de que la mortalidad fue inferior a la esperada, el estudio no presentó una potencia suficiente para detectar diferencias y, además, el uso de CNAF pudo ser un factor de confusión³⁹.

Es razonable considerar instituir SRNI si se aprecia que existe una ventana de oportunidad para evitar la progresión a insuficiencia respiratoria manifiesta y necesidad de intubación. Una vez intuba-

dos, la mortalidad entre los pacientes inmunocomprometidos sigue siendo elevada^{37,40}.

Preoxigenación para intubación

La VNI puede ser una forma efectiva de preoxigenar a pacientes críticos con insuficiencia respiratoria hipóxica antes de la intubación⁴¹. En un ECA, los pacientes que recibieron VNI antes de la intubación presentaban una mayor saturación de oxígeno y una menor incidencia de desaturación clínicamente significativa durante la intubación⁴¹.

Insuficiencia respiratoria postoperatoria

Una revisión sistemática de Ferreyra y cols⁴² encontró una disminución de la necesidad de intubación, atelectasias y neumonía con el uso de CPAP, en comparación con el uso de oxígeno suplementario, en pacientes sometidos a cirugía abdominal. Zhu y cols⁴³ revisaron sistemáticamente 14 ECA y a 1.740 pacientes que recibieron VNI después de cirugía cardíaca. Hubo una mejora significativa en la saturación de oxígeno y una disminución en la tasa de intubación, y no hubo un aumento significativo en las complicaciones cardiopulmonares⁴³. Squadrone y cols⁴⁴ describieron una reducción significativa en la tasa de reintubación en pacientes sometidos a cirugía abdominal, tratados con VNI a través de un dispositivo de casco.

Síndrome de hipoventilación y obesidad

La insuficiencia respiratoria hipercápnica aguda relacionada con el síndrome de hipoventilación y obesidad (SHO) es cada vez más frecuente dada la epidemia de obesidad en la población general. Cuando se usa para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria hipercápnica aguda en la UCI, la VNI en pacientes con SHO tiene una eficacia similar y mejores resultados que para pacientes con EPOC⁴⁵.

Enfermedad neuromuscular

La VNI domiciliar se utiliza ampliamente para pacientes con trastornos neuromusculares progresivos, como miopatías, distrofias musculares, atrofia muscular espinal, escoliosis y esclerosis lateral amiotrófica (enfermedad de la neurona motora)⁴⁶⁻⁴⁹. La VNI revierte la hipoventilación, estabiliza la vía aérea superior y mejora la apnea obstructiva del sueño. El ingreso hospitalario generalmente se debe a infección respiratoria y retención de secreciones, y la terapia respiratoria y física agresiva para evitar la intubación está justificada⁵⁰.

Un estudio observacional retrospectivo en pacientes con crisis miasténicas mostró que el uso temprano de la VNI reducía la necesidad de intubación y ventilación mecánica prolongada⁵¹. Por el contrario, la VNI no es un tratamiento adecuado para los trastornos neuromusculares rápidamente progresivos, como el síndrome de Guillain-Barré o el tétanos, que afecta a la musculatura bulbar, lo que dificulta la deglución y la capacidad de movilizar secreciones.

Cuidados paliativos

La VNI tiene un papel potencial en el tratamiento de pacientes con órdenes de no reanimar/no intubar (NR/NI) y cuidados al final de la vida. Un estudio sobre el uso de VNI en pacientes con insuficiencia respiratoria de origen heterogéneo y órdenes de NR/NI mostró resultados favorables en los casos con los tipos de insuficiencia respiratoria que se espera que respondan a la VNI, como la EPOC y el edema pulmonar cardiogénico⁵². La VNI también se puede utilizar en determinadas circunstancias en casos de cuidados al final de la vida para paliar la disnea como parte de un enfoque multimodal multidisciplinario.

Enfermedad pulmonar intersticial

Los pacientes con insuficiencia respiratoria secundaria a fibrosis pulmonar o enfermedades pulmonares intersticiales presentan un mal pronóstico en la UCI, particularmente si requieren intubación y ventilación mecánica⁵³. No hay ECA de VNI frente a ventilación invasiva en este contexto, y los estudios publicados que demuestran mejores resultados con el uso de VNI tienen problemas con el sesgo de selección^{53,54}.

EVIDENCIA CONFLICTIVA/EFFECTOS NOCIVOS

Lesión pulmonar aguda y síndrome de distrés respiratorio agudo

Pocos datos apoyan el uso de la VNI en el SDRA⁵⁵. Sin embargo, con frecuencia, el diagnóstico de SDRA es de exclusión tras descartar, por ejemplo, atelectasias, neumonía, lesión pulmonar aguda relacionada con transfusiones, sobrecarga de líquidos o insuficiencia ventricular izquierda. En estos casos, se puede administrar CPAP o un tratamiento alternativo como las CNAF para tratar un componente reversible. Este enfoque puede evitar la intubación endotraqueal y acortar la estancia hospitalaria.

Cuando se usa como terapia de primera línea para pacientes con SDRA ingresados en una UCI, la VNI parece evitar la intubación posterior en el 54% de los pacientes⁵⁶. Es probable que el SDRA fuera sobrediagnosticado en este estudio en vista de la extraordinaria diferencia en la mortalidad entre los pacientes que requirieron intubación y los que no (53 frente al 6%; $P < 0,001$).

Fallo respiratorio postextubación

Los pacientes que desarrollan insuficiencia respiratoria después de la extubación tienen un mal pronóstico cuando son «rescatados» con VNI⁵⁷. El aumento de la mortalidad parece ser debido al retraso en la reintubación. Sin embargo, puede ser razonable utilizar VNI tras la extubación en cierto tipo de pacientes, como los que presentan EPOC^{58,59} u obesidad mórbida, como medida profiláctica para prevenir el desreclutamiento pulmonar⁶⁰.

Oxigenoterapia con cánula nasal de alto flujo

La oxigenoterapia con CNAF puede suministrar de manera fiable hasta 60 l/min de oxígeno a través de la cánula nasal y es un componente del SRNI moderno. La CNAF tiene múltiples beneficios respecto a los sistemas tradicionales de alto flujo (p. ej., la máscara de no reinspiración o la mascarilla de Venturi): 1) calentamiento y humidificación del oxígeno inspirado, lo que disminuye la lesión de la mucosa asociada a la desecación y aumenta el contenido de agua de las secreciones mucosas, permitiendo así un aclaramiento más fácil de las secreciones; 2) efecto CPAP (aproximadamente 0,5 cmH₂O por cada 10 l/min) creado por el elevado flujo; 3) menor entrada de aire ambiental y mayor lavado del espacio muerto orofaríngeo, y 4) mayor comodidad de las puntas nasales flexibles⁶¹.

Muchos pacientes que no toleran las mascarillas ajustadas de CPAP o de VNI pueden aceptar bien la CNAF, lo cual además les permite comer, hablar y dormir cómodamente.

El uso cada vez mayor de las CNAF ha provocado un interés académico sobre el uso de estos dispositivos para prevenir la intubación y la reintubación, realizar la cirugía de la vía aérea, la oxigenación apneica y el manejo de la vía aérea difícil.

Cánula nasal de alto flujo en insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda

La CNAF mejora la oxigenación y reduce la frecuencia respiratoria en comparación con la oxigenoterapia convencional⁶²⁻⁶⁴. Frat y cols⁶⁵ aleatorizaron a pacientes con IRHA a CNAF, VNI y oxigenoterapia convencional. Si bien la CNAF no pareció reducir la necesidad de intubación, disminuyó la duración de la ventilación mecánica en comparación con los otros dos grupos y redujo la mortalidad a los 90 días en comparación con la VNI y la oxigenoterapia convencional. Esto sugiere que la VNI puede ser nociva en esta población de pacientes. Estos datos apoyan el uso de la CNAF en pacientes con hipoxemia aguda durante el intervalo de tiempo en el que se están tratando las causas reversibles, antes de la intubación, pero hay que procurar no retrasar la intubación^{66,67}.

En pacientes inmunodeprimidos con hipoxemia, la CNAF no fue superior a la oxigenoterapia convencional³⁹.

Prevención de la insuficiencia respiratoria postextubación

La terapia con CNAF redujo la necesidad de reintubación en pacientes hipóxicos seleccionados de alto riesgo en UCI (4 frente al 21%)⁶⁸. Sin embargo, no está claro si la CNAF previene o no la reintubación en un grupo heterogéneo de pacientes extubados en una UCI⁶⁹. Hasta ahora, los estudios de CNAF en la población postoperatoria han sido decepcionantes^{70,71}. No está claro qué preguntas específicas se planteaban en estos estudios y si los estudios tenían la potencia adecuada para detectar complicaciones pulmonares postoperatorias.

Oxigenación apneica durante la intubación

Muchos estudios han demostrado que el uso de la cánula nasal de bajo flujo, aplicada antes y durante la intubación para proporcionar oxigenación apneica, prolonga significativamente el tiempo hasta la desaturación y disminuye la caída de la saturación de oxígeno durante la intubación en el quirófano⁷². Sin embargo, hasta la fecha, los estudios de CNAF frente a terapia estándar para la intubación en la UCI han sido decepcionantes^{73,74}.

RECOMENDACIONES DE LOS AUTORES

- El soporte respiratorio no invasivo comprende la CPAP, la VNI (o ventilación con soporte de presión) y la oxigenoterapia con CNAF.
- La VNI se asocia con mejores resultados que la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica en las exacerbaciones de la EPOC.
- La CPAP es eficaz en el tratamiento del edema pulmonar cardiogénico, las atelectasias postoperatorias y la apnea obstructiva del sueño.
- La VNI también puede usarse en el asma, la neumonía, los estados inmunocomprometidos, la preoxigenación, la insuficiencia respiratoria postoperatoria, el síndrome de hipoventilación y obesidad, la enfermedad neuromuscular y los cuidados paliativos.
- La VNI no tiene ningún papel en el tratamiento del paciente con SDRA y puede asociarse con peores resultados cuando se usa en la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda.
- La CNAF es una terapia eficaz para la insuficiencia respiratoria aguda, ya que aumenta la duración de la apnea no hipóxica y puede usarse para prevenir la reintubación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326(7382):185.
2. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive pressure ventilation? A systematic review of the literature. *Ann Intern Med*. 2003;138(11):861–870.
3. Gray AJ, Goodacre S, Newby DE, et al. A multicentre randomised controlled trial of the use of continuous positive airway pressure and non-invasive positive pressure ventilation in the early treatment of patients presenting to the emergency department with severe acute cardiogenic pulmonary oedema: the 3CPO trial. *Health Technol Assess*. 2009;13(33):1–106.
4. Nava S, Gregoretti C, Fanfulla F, et al. Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients. *Crit Care Med*. 2005;33(11):2465–2470.
5. Díaz G, Alcaraz AC, Talavera JC, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation to treat hypercapnic coma secondary to respiratory failure. *Chest*. 2005;127(3):952–960.
6. Brochard L, Isabey D, Piquet J, et al. Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. *N Engl J Med*. 1990;323(22):1523–1530.
7. Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet*. 1993;341(8860):1555–1557.
8. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(6):1799–1806.
9. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;355(9219):1931–1935.
10. Lindenaer PK, Stefan MS, Shieh MS, Pekow PS, Rothberg MB, Hill NS. Outcomes associated with invasive and noninvasive ventilation among patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med*. 2014;174(12):1982–1993.
11. Appendini L, Patessio A, Zanaboni S, et al. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(5):1069–1076.
12. Ferrer M, Esquinas A, Arancibia F, et al. Noninvasive ventilation during persistent weaning failure: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(1):70–76.
13. Nava S, Ambrosino N, Clini E, et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1998;128(9):721–728.
14. Bersten AD, Holt AW, Vedig AE, Skowronski GA, Baggoley CJ. Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N Engl J Med*. 1991;325(26):1825–1830.
15. Lin M, Yang YF, Chiang HT, Chang MS, Chiang BN, Cheitlin MD. Reappraisal of continuous positive airway pressure therapy in acute cardiogenic pulmonary edema. Short-term results and long-term follow-up. *Chest*. 1995;107(5):1379–1386.
16. Nava S, Carbone G, DiBattista N, et al. Noninvasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(12):1432–1437.
17. Crane SD, Elliott MW, Gilligan P, Richards K, Gray AJ. Randomised controlled comparison of continuous positive airways pressure, bilevel non-invasive ventilation, and standard treatment in emergency department patients with acute cardiogenic pulmonary oedema. *Emerg Med J*. 2004;21(2):155–161.
18. Pang D, Keenan SP, Cook DJ, Sibbald WJ. The effect of positive airway pressure on mortality and the need for intubation in cardiogenic pulmonary edema. *Chest*. 1998;114(4):1185–1192.
19. Räsänen J, Heikkilä J, Downs J, Nikki P, Väisänen I, Viitanen A. Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Cardiol*. 1985;55(4):296–300.
20. Lin M, Chiang HT. The efficacy of early continuous positive airway pressure therapy in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. *J Formos Med Assoc*. 1991;90(8):736–743.
21. Masip J, Roque M, Sánchez B, Fernández R, Subirana M, Expósito JA. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2005;294(24):3124–3130.
22. Ho KM, Wong K. A comparison of continuous and bi-level positive airway pressure non-invasive ventilation in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Crit Care*. 2006;10(2):R49.
23. Mehta S, Jay GD, Woolard RH, et al. Randomized, prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit Care Med*. 1997;25(4):620–628.
24. Winck JC, Azevedo LF, Costa-Pereira A, Antonelli M, Wyatt JC. Efficacy and safety of non-invasive ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema—a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2006;10(2):R69.
25. Weng CL, Zhao YT, Liu QH, et al. Meta-analysis: noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med*. 2010;152(9):590–600.
26. Naughton MT, Rahman MA, Hara K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1995;91(6):1725–1731.
27. Tkacova R, Rankin F, Fitzgerald FS, Floras JS, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnea and left ventricular afterload in patients with heart failure. *Circulation*. 1998;98(21):2269–2275.
28. Tkacova R, Liu PP, Naughton MT, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on mitral regurgitant fraction and atrial natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(3):739–745.
29. Gupta D, Nath A, Agarwal R, Behera D. A prospective randomized controlled trial on the efficacy of noninvasive ventilation in severe acute asthma. *Respir Care*. 2010;55(5):536–543.
30. Murase K, Tomii K, Chin K, et al. The use of non-invasive ventilation for life-threatening asthma attacks: changes in the need for intubation. *Respirology*. 2010;15(4):714–720.
31. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(12):1438–1444.
32. Stefan MS, Priya A, Pekow PS, et al. The comparative effectiveness of noninvasive and invasive ventilation in patients with pneumonia. *J Crit Care*. 2018;43:190–196.
33. Jolliet P, Abajo B, Pasquina P, Chevrolet JC. Non-invasive pressure support ventilation in severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2001;27(5):812–821.
34. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. Insights from the LUNG SAFE study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(1):67–77.

35. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 2001;344(7):481–487.
36. Antonelli M, Conti G, Bufi M, et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. *JAMA*. 2000;283(2):235–241.
37. Hauringa AJ, Leyva FJ, Girault SA, et al. Outcome of bone marrow transplantation patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2000;28(4):1014–1017.
38. Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, et al. Effect of noninvasive ventilation vs oxygen therapy on mortality among immunocompromised patients with acute respiratory failure: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(16):1711–1719.
39. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, et al. Effect of high-flow nasal oxygen vs standard oxygen on 28-day mortality in immunocompromised patients with acute respiratory failure: the HIGH randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320(20):2099–2107.
40. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. *Intensive Care Med*. 2014;40(8):1106–1114.
41. Baillard C, Fosse JP, Sebbane M, et al. Noninvasive ventilation improves preoxygenation before intubation in hypoxic patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(2):171–177.
42. Ferreyra GP, Baussano I, Squadrone V, et al. Continuous positive airway pressure for treatment of respiratory complications after abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2008;247(4):617–626.
43. Zhu G, Huang Y, Wei D, Shi Y. Efficacy and safety of noninvasive ventilation in patients after cardiothoracic surgery. A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(38):e4734.
44. Squadrone V, Coxa M, Cerutti E, et al. Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293(5):589–595.
45. Carrillo A, Ferrer M, Gonzalez-Diaz G, et al. Noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure caused by obesity hypoventilation syndrome and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(12):1279–1285.
46. Simonds AK, Muntoni F, Heather S, Fielding S. Impact of nasal ventilation on survival in hypercapnic Duchenne muscular dystrophy. *Thorax*. 1998;53(11):949–952.
47. Young HK, Lowe A, Fitzgerald DA, et al. Outcome of noninvasive ventilation in children with neuromuscular disease. *Neurology*. 2007;68(3):198–201.
48. Bach JR, Saltstein K, Sinquee D, Weaver B, Komaroff E. Long-term survival in Werdnig-Hoffmann disease. *Am J Phys Med Rehabil*. 2007;86(5):339–345.
49. Simonds AK, Elliott MW. Outcome of domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in restrictive and obstructive disorders. *Thorax*. 1995;50(6):604–609.
50. Tzeng AC, Bach JR. Prevention of pulmonary morbidity for patients with neuromuscular disease. *Chest*. 2000;118(5):1390–1396.
51. Seneviratne J, Mandrekar J, Wijedicks EF, Rabinstein AA. Noninvasive ventilation in myasthenic crisis. *Arch Neurol*. 2008;65(1):54–58.
52. Levy MM, Tanios MA, Nelson D, et al. Outcomes of patients with do-not-intubate orders treated with noninvasive ventilation. *Crit Care Med*. 2004;32(10):2002–2007.
53. Vianello A, Arcaro G, Battistella L, et al. Noninvasive ventilation in the event of acute respiratory failure in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Crit Care*. 2014;29(4):562–567.
54. Güngör G, Tatar D, Saltürk C, et al. Why do patients with interstitial lung disease fail in the ICU? A 2-center cohort study. *Respir Care*. 2013;58(3):525–531.
55. Rana S, Jenad H, Gay PC, Buck CF, Hubmayr RD, Gajic O. Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study. *Crit Care*. 2006;10(3):R79.
56. Antonelli M, Conti G, Esquinas A, et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2007;35(1):18–25.
57. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med*. 2004;350(24):2452–2460.
58. Krishna B, Sampath S, Moran JL. The role of non-invasive positive pressure ventilation in post-extubation respiratory failure: an evaluation using meta-analytic techniques. *Indian J Crit Care Med*. 2013;17(4):253–261.
59. Lin C, Yu H, Fan H, Li Z. The efficacy of noninvasive ventilation in managing postextubation respiratory failure: a meta-analysis. *Heart Lung*. 2014;43(2):99–104.
60. El-Solh AA, Aquilina A, Pineda L, Dhanvantri V, Grant B, Bouquin P. Noninvasive ventilation for prevention of post-extubation respiratory failure in obese patients. *Eur Respir J*. 2006;28(3):588–595.
61. Hyzy R. Heated and humidified high-flow nasal oxygen in adults: practical considerations and potential applications. UpToDate. 2018. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/heated-and-humidified-high-flow-nasal-oxygen-in-adults-practical-considerations-and-potential-applications>. [fecha de última consulta: 9 de enero de 2019].
62. Roca O, Riera J, Torres F, Masclans JR. High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Respir Care*. 2010;55(4):408–413.
63. Szymf B, Messika J, Bertrand F, et al. Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study. *Intensive Care Med*. 2011;37(11):1780–1786.
64. Roca O, de Acilu MG, Caralt B, Sacanell J, Masclans JR, ICU collaborators. Humidified high flow nasal cannula supportive therapy improves outcomes in lung transplant recipients readmitted to the intensive care unit because of acute respiratory failure. *Transplantation*. 2015;99(5):1092–1098.
65. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2185–2196.
66. Helviz Y, Einav S. A systematic review of the high-flow nasal cannula for adult patients. *Crit Care*. 2018;22(1):71–79.
67. Kang BJ, Koh Y, Lim CM, et al. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med*. 2015;41(4):623–632.
68. Maggione SM, Idone FA, Vaschetto R, et al. Nasal high-flow versus Venturi mask oxygen therapy after extubation. Effects on oxygenation, comfort, and clinical outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(3):282–288.
69. Hernández G, Vaquero C, González P, et al. Effect of postextubation high-flow nasal cannula vs conventional oxygen therapy on reintubation in low-risk patients. *JAMA*. 2016;315(13):1354–1361.
70. Zhu Y, Yin H, Zhang R, Wei J. High-flow nasal cannula oxygen therapy vs conventional oxygen therapy in cardiac surgical patients: a meta-analysis. *J Crit Care*. 2017;38:123–128.
71. Futier E, Paugam-Burtz C, Godet T, et al. Effect of early postextubation high-flow nasal cannula vs conventional oxygen therapy on hypoxaemia in patients after major abdominal surgery: a French

- multicentre randomised controlled trial (OPERA). *Intensive Care Med.* 2016;42(12):1888–1898.
72. Gleason JM, Christian BR, Barton ED. Nasal cannula apneic oxygenation prevents desaturation during endotracheal intubation: an integrative literature review. *West J Emerg Med.* 2018;19(2):403–411.
73. Jaber S, Monnin M, Girard M, et al. Apnoeic oxygenation via high-flow nasal cannula oxygen combined with non-invasive ventilation preoxygenation for intubation in hypoxaemic patients in the intensive care unit: the single-centre, blinded, randomised controlled OPTINIV trial. *Intensive Care Med.* 2016;42(12):1877–1887.
74. Simon M, Wachs C, Braune S, de Heer G, Frings D, Kluge S. High-flow nasal cannula versus bag-valve-mask for preoxygenation before intubation in subjects with hypoxemic respiratory failure. *Respir Care.* 2016;61(9):1160–1167.