

Actualitati in tratamentul ALI/ARDS

Gabriela Droc*

Introducere: definitie, notiuni de fiziopatologie

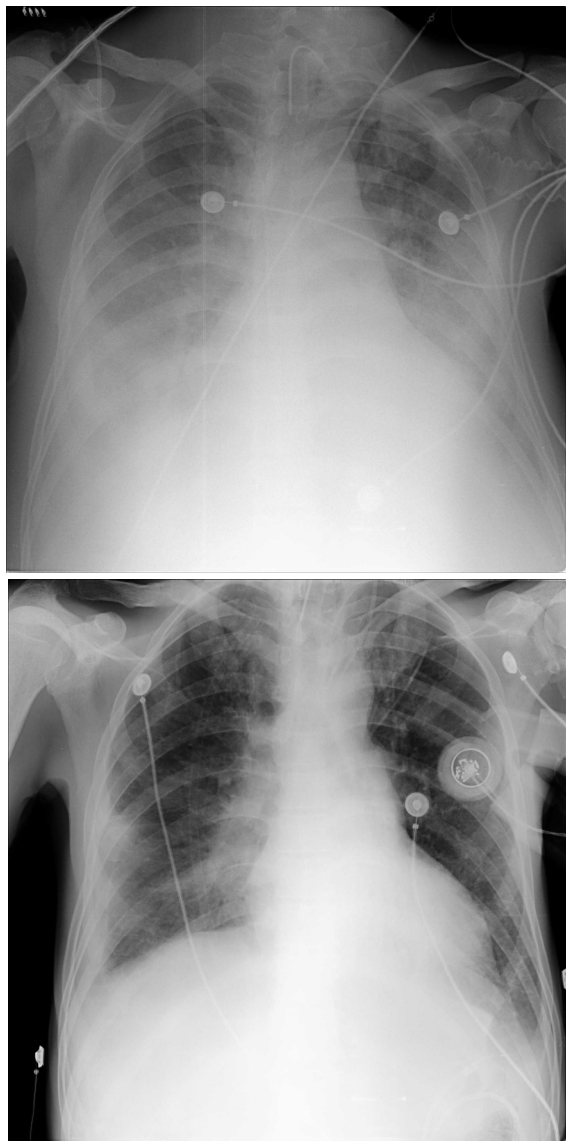
ALI (acute lung injury) si ARDS (acute respiratory distress syndrome) sunt doua etape evolutive ale aceleiasi suferinte pulmonare caracterizata de hipoxemie si de infiltrate pulmonare difuze, care rezulta dintr-o permeabilitate vasculara pulmonara crescuta, fenomen denumit si edem pulmonar non-cardiogen. Poate afecta pacienti de orice varsta si se caracterizeaza printr-o instalare rapida dupa un fenomen declansator ce poate fi cel mai adesea usor identificat. Dintre aceste fenomene fac parte: injuria directa pulmonara (data de un proces pneumonic sau bronhopneumonic), aspiratia de continut gastric, contuzia pulmonara si altele, si leziuni indirecte precum in sepsis (ce poate fi dat de o peritonita spre exemplu sau pancreatita acuta severa), politraumatism, soc hemoragic, arsuri si politransfuzii. Unele suferinte vor genera mai usor ARDS decat altele, cum este de exemplu cazul sepsisului. Descoperiri recente au aratat ca exista o predispozitie genetica pentru aceste suferinte (1).

Diferenta dintre ALI si ARDS este cea stabilita de Conferinta de Consens din 1994 (2) care defineste termenii : in cazul ALI, hipoxemia presupune un indice de oxigenare, raport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$, in timp ce in cazul ARDS hipoxemia este mai severa si raportul $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$. Diagnosticul diferential al acestor suferinte trebuie facut cu edemul pulmonar cardiogen dat de o suprasarcina atriala dreapta precum in stenoza mitrala sau insuficienta ventriculara stanga. Limita impusa de o presiune de ocluzie in artera pulmonara de 18 mmHg este destul de arbitrara si trebuie in mod cert interpretata in contextul clinic.

Mortalitatea generata de aceste suferinte variaza destul de mult in functie

* *Institutul Clinic Fundeni, Centrul de Anestezie si Terapie Intensiva
gabi.droc@hotmail.com*

de patologia declansatoare, de rezolutia acesteia dar si de statusul pacientului, de varsta lui, de aparitia si altor disfunctii de organ si se situeaza in prezent in jurul valorilor de 25-40%.



105

Fig. 1: ARDS la pacient cu pneumonie de aspiratie (initial si in remisiune)

Din punct de vedere fiziopatologic suferinta are doua faze: una exudativa initiala si una de rezolutie fibro-proliferativa. In faza exudativa neutrofilele genereaza infiltrate alveolare, surfactantul este distrus, bariera alveolocapilara de asemenea cu acumularea de lichid interstitial si intraalveolar. Apare atelectazia alveolara. Este o faza inflamatorie in care intervin mediatori precum citokinele si se inregistreaza o tendinta procoagulanta generand tromboze capilare. In cea de a doua faza, fibroproliferativa apare fibroza si vasele de neoformatie.

Tratament nespecific de terapie intensiva

Injuria pulmonara acuta nu are tratament specific. Masurile luate sunt masuri nespecifice de terapie intensiva care sa asigure o oxigenare corecta si trebuiesc insotite de un tratament al cauzei declansatoare. Aproape toate cazurile de ALI necesita ventilatie mecanica pentru asigurarea unei oxigenari corecte. Uneori aceleasi rezultate se pot obtine si cu ventilatia non-invaziva, dar locul acesteia nu a fost inca clar stabilit in tratamentul plamanului de soc.

Alaturi de ventilatia mecanica acesti pacienti critici beneficiaza si de restul masurilor de terapie intensiva precum suport nutritional, sedare si analgezie, controlul glicemiei etc. (3;4).

Tratamentul nespecific sau suportiv de terapie intensiva se adreseaza identificarii si sustinerii diferitelor disfunctii de organe ce pot insoti ALI/ARDS precum si cauzelor generatoare de disfunctie pulmonara.

Cel mai adesea ALI este generat de sepsis, pneumonie, aspirare de continut gastric, politrauma, multiple transfuzii. In anumite circumstante cauza declansatoare de disfunctie pulmonara poate fi tratata direct cum ar fi o pneumopatie cu un germene anume care raspunde la tratament antibiotic. La alti pacienti ALI poate fi legat de o cauza infectioasa cu alta localizare: cavitate peritoneala, tract biliar, cai urinare etc. Diagnosticul de sepsis intra-abdominal trebuie luat in considerare precoce la pacientii cu ALI fara o cauza evidenta. Interventia chirurgicala trebuie sa fie prompta pentru a asigura un prognostic mai bun pacientului. Desi prognosticul ALI/ARDS declansat de sepsis este mai prost decat in cel de alte etiologii, sansele de supravietuire sunt mai mari daca se intervine prompt si specific.

Strategii ventilatorii

Mortalitatea prin ALI/ARDS este mare. Desi s-au facut progrese semnificative in ceea ce priveste intelegerea mecanismelor fiziopatologice ce stau la baza acestei suferinte, progresele au fost mici, nesubstantiale in ceea ce priveste elaborarea unor modalitati terapeutice eficiente.

a. Ventilatia protectiva

Primul semn ca mortalitatea poate fi redusa la pacientii cu ARDS s-a obtinut in urma cercetarii comparative a doua modalitati ventilatorii utilizand un volum clasic de 12 ml/kg sau utilizand un volum mic de 6 ml/kg (5). Modalitatea din urma a fost denumita ventilatie protectiva datorita rezultatelor promitatoare pe care le-a inregistrat (6).

In mod traditional ventilatia mecanica utilizeaza volume de 12-15 ml/kg. Aceste volume sunt mai mari decat cele folosite de subiectul normal in conditii de repaus care se situeaza la un nivel de 7-8 ml/kg, dar sunt necesare pentru a obtine normalizarea presiunilor partiale ale gazelor sanguine si mai ales ale pH-ului. In urma atelectaziilor si edemului, zonele pulmonare ventilate la pacientii cu ARDS sunt reduse iar presiunile ridicate necesare inspirului sugereaza prezenta distensiei excesive impusa zonelor ventilate. Din studiile experimentale pe animale s-a observat ca utilizarea volumelor curente mari este cauza de leziuni traumatice la nivelul epiteliului si endoteliului pulmonar generand eliberarea de mediatori pro-inflamatori. Eliberarea acestor mediatori poate determina leziuni pulmonare secundare precum si leziuni la nivelul altor organe. In concluzie, o modalitate clasica de ventilatie mecanica, ventilatia cu volume mari poate agrava injuria pulmonara si creste riscul aparitiei insuficientelor altor organe (7).

Utilizarea de volume curente mici ar putea duce la scaderea stresului generat de intinderea epiteliului si eliberarea de mediatori inflamatori. Riscul acestei modalitati ventilatorii este aparitia acidozei respiratorii si unui grad de hipoxemie arteriala. Prioritatile se schimba la acesti pacienti. Nu mai urmarim ca in ventilatia traditionala normalizarea gazelor sanguine (oxigen si bioxid de carbon) si nici macar a pH-ului sanguin si intaietatea este acordata ventilatiei protective evitand o intindere excesiva a plamanului (8).

In reglarea parametrilor necesari ventilatiei s-au dovedit a fi eficiente, evitand efectele secundare pe care le poate genera aceasta masura terapeutica, volumele curente mici ($V_t = 5-6$ ml/kg) cu frecvente mai mari care sa combata acidoza respiratorie. Ele sunt insotite de cea mai mica fractie inspiratorie de oxigen posibila si la cel mai mic nivel de presiune la sfarsitul expirului (PEEP) care sa permita o mentinere a saturatiei arteriale a O_2 de 88-95% sau o presiune partiala a O_2 in sangele arterial de 55-80 mmHg. Presiunea de platou trebuie mentinuta sub 30 mmHg, toate acestea pentru a evita barotrauma si biotrauma pe care le poate induce ventilatia mecanica. Ventilatia in decubit ventral desi imbunatateste oxigenarea pe termen scurt nu pare sa amelioreze nici durata ventilatiei mecanice si nici mortalitatea acestor pacienti. Au fost utilizate multiple tratamente, care incearca interceptarea unor verigi patologice dar nici unul nu a dat rezultate incurajatoare pe termen lung (9).

b. Imbunatatirea oxigenarii

Cei mai multi pacienti cu ALI/ARDS au nevoie de ajutor pentru asigurarea unei bune oxigenari arteriale. Aceasta se poate obtine pe doua cai: prin cresterea fractiei inspirate de oxigen (FiO_2) si a PEEP-ului (presiune pozitiva la sfarsitul expirului). Ambele metode au avantajele si dezavantajele lor si trebuie cantarita cu grija utilizarea lor, aplicandu-le specific in functie de bolnavi. Toxicitatea oxigenului nu a fost descrisa la subiecti sanatosi la concentratii mai mici de 50%. In cazul folosirii de oxigen 100% mai mult de 40 de ore consecutiv au aparut alterari ale schimburilor gazoase. Plamanul patologic poate fi insa sensibil la concentratii mai mici. Desi nu se cunoaste relatia exacta dintre FiO_2 si leziunile ce le-ar putea induce la nivelul plamanului patologic din ALI, se considera ca utilizarea de nivele sub 0.6 ale FiO_2 sunt sigure (10).

PEEP-ul scade suntuul intrapulmonar si imbunatateste oxigenarea arteriala permitand utilizarea unor nivele mai mici de FiO_2 . Dar nu trebuie uitate efectele adverse ale nivelelor ridicate de PEEP: scaderea debitului cardiac, cresterea spatiului mort, cresterea rezistentei vasculare pulmonare, chiar intensificarea edemului pulmonar. Aceste efecte adverse pot fi mai accentuate in cazul plamanului ce a suferit o leziune directa (pneumonie) la care utilizarea PEEP-ului nu va duce la o recrutare alveolara la fel de buna.

Cu toate studiile efectuate incepand cu anii 1960 privind utilizarea PEEP-ului, nu exista inca un consens in ceea ce priveste nivelul optim de PEEP care sa asigure imbunatatirea supravietuirii. Cel mai mare beneficiu pare sa fie asigurat de cresterea nivelului de la 0 la 8 cm H_2O . Valori mult mai mari ale acestuia pot duce la atelectrauma (11).

c. Ventilatia in decubit ventral



Pacient in decubit ventral – Terapie intensiva – Institutul Clinic Fundeni

Ventilatia in decubit ventral este o modalitate simpla de ameliorare a oxigenarii. Mai multe mecanisme sunt implicate in obtinerea acestui efect: cresterea volumului pulmonar la sfarsitul expirului, raport mai bun ventilatie/perfuzie, modificari regionale de ventilatie, modificari in mecanica peretelui toracic.

Un studiu al lui Gattinioni pe 300 de pacienti cu ARDS desi semnaleaza ameliorarea oxigenii in decubit ventral, nu gaseste nici o ameliorare a supravietuirii (12).

Intr-un studiu recent Fernandez analizeaza efectele decubitului ventral instituit precoce si asociat ventilatiei protective la pacienti cu ARDS si ajunge la concluzia ca aceasta modalitate amelioreaza sansa de supravietuire la acesti pacienti (13). Pentru a lamuri definitiv aspectul sunt necesare si alte studii multicentrice care sa cuprinda grupuri mari de bolnavi.

Alte modalitati terapeutice

a. Oxigenare extracorporeala (ECMO = extracorporeal membrane oxygenation) (14)

Istoria suportului pulmonar extracorporeal este lunga si plina de mari asteptari dar si de multe dezamagiri. Primul caz publicat dateaza din 1972 cand Hill (15) utilizeaza cu succes oxigenarea extracorporeala intr-un caz de ARDS. Gattinioni a fost primul care a introdus eliminarea extracorporeala de CO₂ (16) facand astfel posibila ventilatia protectiva cu acidoza respiratorie secundara. Din pacate atat oxigenarii extracorporeale cat si eliminarii de CO₂ pe aceasta cale le lipsesc studii mari, randomizate care sa le valideze utilitatea. Studiile prezente pana in acest moment ofera rezultate contradictorii, neconcludente.

Dintre toate metodele oxigenarea extracorporeala este mai dificil de realizat avand nevoie de un abord veno-arterial si este utilizata in special la pacientii care au nevoie de un suport cardio-pulmonar total. Acest abord are nevoie de o pompa care sa asigure debite de 3-5 l/min necesare bunei perfuzii la nivelul organelor.

Spre deosebire de acest sistem, epurarea de CO₂ are nevoie de un abord arterio-venos cu debite de 0.8-1.5 l/min date de fluxul arterial al pacientului. Acest sistem functioneaza fara pompa si poarta denumirea de pECLA (pumpless extracorporeal lung assist) si este utilizat pe scara din ce in ce mai larga la pacientii cu ARDS desi nici pentru el nu exista inca studii randomizate care sa-i demonstreze cu adevarat utilitatea in termeni de scadere a mortalitatii. Bein are cel mai mare studiu care cuprinde un numar de 90 de pacienti si care demonstreaza beneficiile utilizarii pECLA pentru asigurarea ventilatiei protective cu volume mici (17). Procedul este insa incarcat de

complicatii, cum ar fi ischemia de membru inferior secundara canularii arterio-venoase pe axul femural sau trombozarii cateterului.

In lipsa unor studii mari, randomizate care sa pozitioneze clar intr-un algoritm terapeutic o astfel de metoda scumpa si cu serioase complicatii, ea ramane o modalitate utilizata numai in anumite centre, cu experienta, si se adreseaza unui numar limitat de bolnavi (14), fiind inca utilizata dupa experienta proprie fiecarui clinician.

b. Inhalarea de oxid nitric

Deoarece mecanismele fiziopatologice care stau la baza ALI/ARDS presupun alterarea raportului ventilatie/perfuzie si hipertensiune pulmonara, posibilitatea utilizarii oxidului nitric (NO) a generat interes. NO este un vasodilatator selectiv la nivel pulmonar si posedea interesante proprietati antiinflamatorii. In practica clinica, utilizarea lui a fost rapid adoptata desi nu pe baza unor studii clinice mari. Astfel in 1997, 63% din unitatile de terapie intensiva din Europa au raportat utilizarea lui in ALI/ARDS (18).

O meta-analiza facuta in 2003, care a inclus 5 studii mari, randomizate, nu gaseste nici o imbunatatire a mortalitatii la pacientii care au primit NO si nici o reducere a zilelor de ventilatie mecanica, un singur studiu dovedeste imbunatatirea oxigenarii (19). O alta meta-analiza ce cuprinde de data aceasta 12 studii si un numar considerabil de pacienti (1237) ajunge la aceleasi rezultate (20).

In concluzie, utilizarea de rutina a NO nu este benefica pacientilor cu ALI/ARDS in termeni de ameliorare a supravietuirii. Oxigenarea este imbunatatita in primele 24 de ore, uneori ameliorarea durand pana la 96 de ore. Riscul de insuficienta renala este mai mare la aceasta categorie de pacienti. Utilizarea NO nu este deci recomandata ca o modalitate terapeutica de rutina la aceasta categorie de pacienti (20).

c. Glucocorticoizii

Corticosteroizii pareau sa fie o terapie ideala pentru injuria pulmonara datorita proprietatilor lor antiinflamatorii si antifibrotice. Evaluarea lor in studii mari, multicentrice nu a reusit sa dovedeasca utilitatea lor nici in faza initiala, inflamatorie, nici in faza tardiva, fibroasa a ALI/ARDS. Utilizarea lor a trezit ingrijorari cu privire la accentuarea tulburarilor neuromusculare asociate suferintei bolnavului critic, in special atunci cand sunt folosite si blocante neuro-musculare (21).

d. Terapia cu surfactant

In ultimii zece ani, au fost sustinute incercarile de a gasi modalitati far-

macologice care sa amelioreze evolutia pacientilor cu ALI/ARDS. Pana in prezent insa, nici o farmacoterapie nu si-a demonstrat eficacitatea prin scaderea mortalitatii secundare acestei suferinte. Surfactantul exogen a fost administrat prima data ca modalitate terapeutica in anii 1980. Studii randomizate, care au folosit atat surfactant sintetic cat si natural cu administrare intratraheala la pacientii cu ALI, nu au dovedit nici un beneficiu la populatia adulta. In cazul copiilor, rezultatele sunt mai promitatoare demonstrand atat imbunatatirea oxigenarii cat si a mortalitatii (21).

e. Terapie volemica adecvata

Pana recent, strategia optima de repletie volemica la pacientii cu ALI/ARDS era neclara. Fiziopatologic lucrurile sunt cunoscute si clare. Edemul pulmonar, care apare secundar cresterii permeabilitatii capilare, element de baza implicat in fiziopatologia ALI, creste odata cu cresterea presiunii hidrostatice intravasculare si cu scaderea presiunii oncotice. Desi insuficienta respiratorie singura poate fi letala, acesti pacienti de obicei mor prin disfunctiile secundare aparute la nivelul celorlalte sisteme de organe. Observatiile clinice au aratat ca terapia de restrictie hidrica este benefica acestor pacienti. Primul studiu randomizat, multicentric, care sa stabileasca cu certitudine acest lucru sub egida „The National Heart, Lung, and Blood Institute, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), Clinical Trials Network” este publicat in 2006. Repletia volemica este facuta diferit la doua grupe de pacienti, in primul grup cu repletie „liberala” la cerere, presiunea venoasa centrala (PVC) se mentine la 10-14 mmHg si presiunea in capilarul pulmonar blocat (PCWP) de 12-18 mmHg, iar in grupul al doilea cu restrictie lichidiana, PVC-ul se mentine sub 4 mmHg si PCWP sub 8 mmHg. Desi terapia de restrictie volemica nu duce la o ameliorare a mortalitatii la 60 de zile se asociaza insa cu scaderea morbiditatii: functionalitate pulmonara mai buna care se traduce in reducerea timpului de ventilatie mecanica si secundar si a numarului de zile petrecute in terapie intensiva (21;22).

Se pune problema cum se poate face resuscitare volemica adecvata conform protocolului Rivers (23) si in acelasi timp si restrictie volemica spre a proteja plamanul. Raspunsul poate fi gasit prin ierarhizarea corecta in timp a terapiei volemice adresata bolnavului critic. In primele 6 ore de la instalarea suferintei acute este recomandata resuscitarea volemica corecta, care sa asigure o perfuzie adecvata la nivel celular, evitand aparitia disfunctiilor secundare la nivelul organelor, iar ulterior odata instalata suferinta pulmonara o restrictie de fluide este indicata (24).

f. Promisiuni pentru viitor

Terapia celulara este o noua modalitate de tratament extrem de promitatoare si in disfunctia pulmonara. Studii pe animale de laborator au aratat posibilitatea utilizarii de celule stem mezenchimale pe cale intratraheala, ca modalitate terapeutica in ALI indus prin administrarea de endotoxina la soareci. Rezultatele au fost incurajatoare prin scaderea mortalitatii (25).

BIBLIOGRAFIE

1. Pastor CM, Matthay MA, Frossard JL. Pancreatitis-Associated Acute Lung Injury: New Insights. *Chest* 2003; 124(6):2341-51.
2. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(3):818-824.
3. Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *The Lancet* 2007; 369:1553-64.
4. Ware LB, Matthay MA. The Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342(18):1334-49.
5. Matthay MA, Zimmerman GA, Emon C, Bhattacharya J, Collier B, Doerschuk CM, et al. Future Research Directions in Acute Lung Injury: Summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(7):1027-35.
6. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342(18):1301-8.
7. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338(6):347-354.
8. Thompson BT, Hayden D, Matthay MA, Brower R, Parsons PE. Clinicians' approaches to mechanical ventilation in acute lung injury and ARDS. *Chest* 2001; 120(5):1622-7.
9. Sakr Y, Vincent JL, Reinhart K, Groeneveld J, Michalopoulos A, Sprung CL, et al. High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest* 2005; 128(5):3098-108.
10. Brower RG, Ware LB, Berthiaume Y, Matthay MA. Treatment of ARDS. *Chest* 2001; 120(4):1347-67.
11. Slutsky AS, Hudson LD. PEEP or no PEEP - lung recruitment may be the solution. *N Engl J Med* 2006; 354(17):1839-41.
12. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 345(8):568-73.
13. Fernandez R, Trenchs X, Klamburg J, et al. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome: a multicenter randomized clinical trial. *Intensive Care Medicine* 2008; 34(8):1487-91.
14. Hoepfer MM, Welte T. Extracorporeal lung assist: more than kicking a dead horse? *Eur Respir J* 2008; 32(6):1431-2.
15. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ, et al. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med* 1972; 286(12):629-34.
16. Gattinoni L, Kolbow T, Tomlison T, IAPICHINO G, SAMAJA M, WHITE D et al. Low-frequency positive pressure ventilation with extracorporeal carbon dioxide removal (LFPPV-ECCO2R): An experimental study. *Anesth Analg* 1978; 57(4):470-7.
17. Bein T, Weber F, Philipp A, Prasser C, Pfeifer M, Schmid FX et al. A new pumpless extracorporeal interventional lung assist in critical hypoxemia / hypercapnia. *Critical Care Medicine* 2006; 34(5):1372-7.
18. Beloucif S, Payen DA. European survey of the use of inhaled nitric oxide in the ICU. working group on inhaled NO in the ICU of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine* 1998; 24:864-77.
19. Sokol J, Jacobs SE, Bohn D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxemic respiratory failure in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD002787.
20. Adhikari NKJ, Burns KEA, Friedrich JO, Granton JT, Cook DJ, Meade MO. Effect of nitric oxide on

- oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334(7597):779.
21. Calfee CS, Matthay MA. Nonventilatory treatments for acute lung injury and ARDS. *Chest* 2007; 131(3):913-20.
 22. National Heart, Lung and Blood Institute. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354:2564-75.
 23. Rivers E, Nguyen B, Haystad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 245:1368-77.
 24. Rivers EP. Fluid-management strategies in acute lung injury – liberal, conservative or both? *N Engl J Med* 2006; 354:2598-600.
 25. Matthay MA. Treatment of acute lung injury: clinical and experimental studies. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(3):297-9.