

Efectos cerebrales del oxígeno y el dióxido de carbono en el síndrome de dificultad respiratoria aguda

Cerebral Effects of Oxygen and Carbon Dioxide in Acute Respiratory Distress Syndrome

Ariel Sosa Remón^{1,2*} <http://orcid.org/0000-0002-5128-4600>

Arian Jesús Cuba Naranjo^{3,4} <https://orcid.org/0000-0001-5913-313X>.

Ana Esperanza Jeréz Alvarez^{5,6} <http://orcid.org/0000-0002-4741-6236>

¹Universidad de Ciencias Médicas. La Habana, Cuba.

²Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

³Universidad de Ciencias Médicas. Granma, Cuba.

⁴Hospital Universitario de Maracaibo. Venezuela.

⁵Universidad de Ciencias Médicas. Granma, Cuba.

⁶Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente “Celia Sánchez Manduley”. Granma, Cuba.

* Autor para la correspondencia: asosa@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El síndrome de dificultad respiratoria aguda producido por la COVID-19 provoca alteraciones en el intercambio de oxígeno y la excreción de dióxido de carbono con consecuencias neurológicas.

Objetivo: Describir las implicaciones del oxígeno y el dióxido de carbono sobre la dinámica cerebral durante el tratamiento ventilatorio del síndrome de dificultad respiratoria aguda en el accidente cerebrovascular.

Métodos: Se realizó una búsqueda en bases referenciales como: PubMed/Medline, SciELO, Google Académico y BVS Cuba. Los términos incluidos fueron *brain-lung crosstalk*, *ARDS*, *mechanical ventilation*, *COVID-19 related stroke*, *ARDS related stroke* y su traducción al español. Fueron referenciados libros de neurointensivismo y ventilación mecánica artificial. El período de búsqueda incluyó los últimos 20 años. Se seleccionaron 46 bibliografías que cumplieron con los criterios de selección.

Resultados: Se ha descrito que los niveles de oxígeno y dióxido de carbono participan en la neuroregulación vascular en pacientes con daño cerebral. Algunas alteraciones alusivas son la vasodilatación cerebral refleja o efectos vasoconstrictores con reducción de la presión de perfusión cerebral. Como consecuencia aumenta la presión intracraneal y aparecen afectaciones neurocognitivas, isquemia cerebral tardía o herniación del tronco encefálico.

Conclusiones: El control de la oxigenación y la excreción de dióxido de carbono resultaron cruciales para mantener la homeostasis neuronal, evita la disminución de la presión de perfusión cerebral y el aumento de la presión intracraneal. Se sugiere evitar la hipoxemia e hiperoxemia, limitar o eludir la hipercapnia y usar hiperventilación hipocápnica solo en condiciones de herniación del tallo encefálico.

Palabras clave: SDRA humano; COVID-19; accidente cerebrovascular; ventilación mecánica; hipertensión intracraneal; hipoxemia; CO₂.

ABSTRACT

Introduction: The acute respiratory distress syndrome produced by COVID-19 causes alterations in the exchange of oxygen and the excretion of carbon dioxide with neurological consequences.

Objective: To describe the implications of oxygen and carbon dioxide on brain dynamics during ventilatory treatment of acute respiratory distress syndrome in stroke.

Methods: A search was carried out in referential bases such as PubMed/Medline, SciELO, Google Scholar and VHL Cuba. The terms included were brain-lung crosstalk, ARDS, mechanical ventilation, COVID-19 related stroke, ARDS related stroke and their translation into Spanish. Books on neurointensive care and artificial mechanical ventilation were referenced. The search period included the last 20 years. Forty six bibliographies that met the selection criteria were selected.

Results: Oxygen and carbon dioxide levels have been described to participate in vascular neuroregulation in patients with brain damage. Some allusive alterations are reflex cerebral vasodilatation or vasoconstrictor effects with reduced cerebral perfusion pressure. As a consequence, intracranial pressure increases and neurocognitive impairments, delayed cerebral ischemia or brainstem herniation appear.

Conclusions: The control of oxygenation and the excretion of carbon dioxide were crucial to maintain neuronal homeostasis, avoiding the decrease in cerebral perfusion pressure and the increase in intracranial pressure. It is suggested to avoid hypoxemia and hyperoxemia, limit or avoid hypercapnia, and use hypocapnic hyperventilation only in conditions of brainstem herniation.

Keywords: human ARDS; COVID-19; stroke; mechanic ventilation; intracranial hypertension; hypoxemia; CO₂.

Recibido: 26/06/2022

Aceptado: 03/04/2023

Introducción

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) representa una complicación frecuente en la COVID-19. Las anormalidades en el intercambio gaseoso originadas por el *shunt* intrapulmonar (hipoxemia y posterior hipercapnia) es su patente respiratoria y puede agravarse cuando concommita con entidades extrapulmonares descritas como el accidente cerebrovascular (ACV). Debido esencialmente a que dichas alteraciones gasométricas pueden producir o agravar el daño cerebral preexistente, daño cerebral secundario (DCS).

La ventilación mecánica artificial (VMA) es necesaria para mantener una adecuada oxigenación (O₂) y permitir la remoción de dióxido de carbono (CO₂) generados por la falla

respiratoria. Esta estrategia ha sido designada como ventilación protectora pulmonar (VP) ya que protege a los pulmones de estímulos nocivos generados por la VMA.^(1,2,3)

Sin embargo, la VP cursa frecuentemente con hipercapnia: término que incluye una presión parcial de dióxido de carbono (PaCO_2): > 45 mmHg y acidosis (pH : $< 7,35$), puede generar resultados indeseables sobre el flujo sanguíneo cerebral (FSC), la presión intracraneal (PIC) y la presión de perfusión cerebral (PPC). En contraposición a una de las metas fundamentales de la VMA en el ACV la cual es mantener PaCO_2 entre 35 y 45 mm Hg (pH entre 7,35 y 7,45).^(3,4,5)

Se proponen 2 vías fundamentales en las cuales en un paciente con VMA puede aparecer DCS: 1 debido a un estado de neuroinflamación y 2 a través de los efectos generados por la programación de la VMA por medio de la estrategia de VP. El efecto del O_2 y el CO_2 a nivel cerebral puede manifestarse a través del segundo mecanismo, por lo que el ejercicio ventilatorio durante el daño cerebral y pulmonar caracteriza los principales retos terapéuticos de esta patología.^(3,6)

La investigación tuvo como objetivo describir las implicaciones del O_2 y el CO_2 sobre la dinámica cerebral durante el tratamiento ventilatorio del SDRA en el ACV.

Métodos

Se realizó una búsqueda en las bases referenciales como: PubMed/Medline, ScIEIO, Google Académico y BVS Cuba. Los términos incluidos fueron: *brain-lung crosstalk*, ARDS, mechanical ventilation, COVID-19 related stroke, ARDS related stroke y su traducción al español. Fueron referenciados libros de neurointensivismo y ventilación mecánica artificial.

El período de búsqueda incluyó los últimos 20 años. Se seleccionaron 46 referencias bibliográficas que cumplieron con los criterios de selección.

En cada apartado se destaca la neurofisiopatología, la evidencia clínica y la pauta terapéutica a considerar.

Resultados

Los efectos de la VMA en el cerebro normal han sido escasamente descritos, básicamente se asume que son pocos y dependen fundamentalmente del nivel de PaCO_2 logrado.^(4,7)

Sin embargo, durante un ACV la situación es más compleja. Debido a que se han alterado los mecanismos de autorregulación cerebral; el FSC es persistente pese a los cambios generados en la PPC, la presión arterial media (PAM) y la PIC.⁽⁸⁾ Por consiguiente, la readaptación y estabilización neurológica dependerá fundamentalmente del manejo clínico impuesto.

Efectos del O_2

Hipoxemia

Representa la principal fuente de DCS. En la etapa aguda del ACV, el tejido cerebral es particularmente susceptible cuando niveles de O_2 caen por debajo de los umbrales metabólicamente efectivos. Entre las complicaciones respiratorias, el SDRA se caracteriza por hipoxemia con infiltrados pulmonares bilaterales.^(9,10)

Aunque las causas exactas son innumerables, solo unos pocos mecanismos fisiológicos explican la patente arterial. En el paciente crítico, el desajuste entre la ventilación alveolar y la perfusión en numerosas zonas del pulmón es debido a la disminución o ausencia de ventilación con perfusión conservada y el *shunt* derecha- izquierda (porcentaje de sangre venosa sistémica que saltea la membrana alveolo- capilar; no realiza intercambio gaseoso y transfiere sangre venosa no oxigenada al sistema arterial sistémico). Estos son los elementos más comunes.^(3,7)

A nivel neurológico, la hipoxemia no solo reducirá el suministro de O₂ cerebral, sino que también provocará vasodilatación refleja con el consiguiente aumento de la PIC. En el *ictus* isquémico (ACVi) subtipo más común encontrado entre pacientes COVID-19,⁽²⁾ se puede perturbar el área de penumbra isquémica que prolonga la zona afectada.⁽¹¹⁾ Se observa la secuencia fisiopatológica y su implicación neurológica (fig).

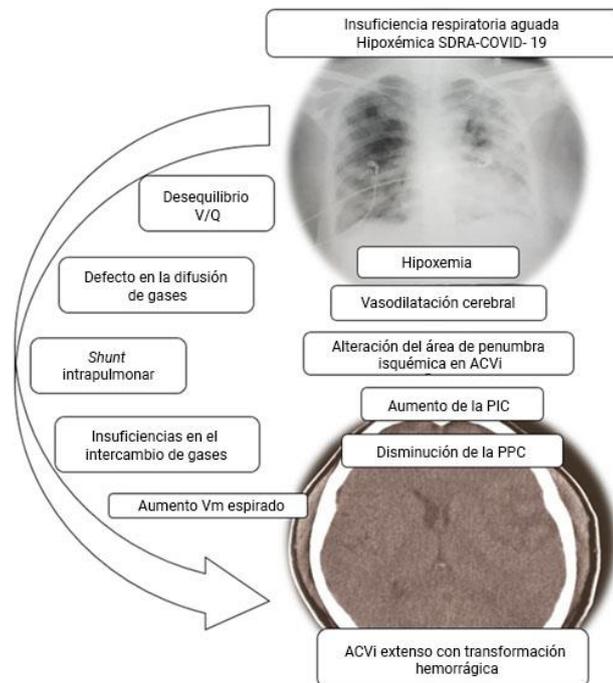


Fig - Fisiopatología neurológica de la hipoxemia.

V/Q: ventilación perfusión; ACVi: *ictus* isquémico; Vm: volumen min; PIC: presión intracraneal; PPC: presión de perfusión cerebral.
Adaptado por Caballero-López y otros.⁽⁴⁾

Evidencia clínica

Se ha descrito que en la primera h del evento, la saturación arterial de O₂ (SaO₂) < 90 % duplica el riesgo de muerte.⁽¹⁰⁾ En la serie de Rowat y otros,⁽¹¹⁾ la mortalidad en hipoxémicos fue del 40 %, frente al 20 % de los no hipoxémicos (OR: 1,5; IC: 95 %: 1,0 – 4,1). Entre otras complicaciones, estos enfermos tuvieron mayor predisposición a las infecciones respiratorias ($p = 0,04$).

El tema es particularmente relevante en los pacientes con HIC, ya que el riesgo de deterioro neurológico ocurre en las primeras 24 h del comienzo de los síntomas y está asociado con peores resultados a largo plazo.⁽¹²⁾

Battaglini y otros,⁽¹³⁾ sostienen que existe correlación entre la presencia de SDRA e hipoxemia cerebral. De manera que la reducción sistémica de O₂ puede afectar la oxigenación del tejido cerebral (PbtO₂). La medición de la PbtO₂ ha confirmado que este parámetro está fuertemente asociado con la oxigenación sistémica y con marcadores funcionales pulmonares que incluyen la PaCO₂ y la PAM. Así, la disminución del índice presión parcial de O₂/fracción inspiratoria de O₂ (PaO₂/FiO₂) se relaciona con niveles bajos de PbtO₂.

Huang y otros,⁽¹⁴⁾ en una revisión centrada en los efectos neurológicos del SDRA, encontraron 2 estudios en los cuales existió correlación entre el deterioro cognitivo, hipotensión arterial (PAM < 50 mmHg) e hipoxemia (PaO₂: 71 mmHg) al ingreso.

Un posible mecanismo descrito es su asociación con alteraciones estructurales a nivel del hipocampo (relacionado con la capacidad de aprendizaje y la memoria), con el consiguiente déficit de memoria secundario, independientemente al grado de hipoxemia.⁽¹⁵⁾

En la COVID-19 algunos pacientes pueden afectarse por los efectos de la hipoxemia cerebral que genera la falla respiratoria (neurosuceptibilidad); Por lo que algunos trastornos neurológicos como convulsiones, lesiones desmielinizante y el ACV se explican a través de elementos como el metabolismo anaerobio, hiperinflamación neuronal, hipercoagulabilidad y obstrucción del FSC.^(16,17)

Battaglini y otros⁽¹⁸⁾ realizaron un estudio retrospectivo el cual tuvo como objetivo determinar la incidencia de complicaciones neurológicas en pacientes ventilados con COVID-19. Entre ellos, el ACVi se presentó en el 3,19 %. Un estado inflamatorio medido por proteína C reactiva (PCR) y los días de VMA, representaron factores predisponentes de alteraciones neurológicas (OR: 1,092; CI 95 %: 1,046 – 1,154; $p < 0,001$). Esto sugiere que la magnitud de la respuesta inflamatoria y la gravedad del deterioro respiratorio están fuertemente relacionadas con la ocurrencia de complicaciones neurológicas. Por esta razón, la hipoxemia en el neurológico ventilado debe tratarse energéticamente y evitar siempre que sea posible.

Quílez-Tierno⁽¹⁹⁾ sostiene que es difícil concluir si en los pacientes con SDRA, la hipoxemia refractaria es el principal mecanismo responsable del detrimento neurológico. Su fundamento se basa en que el deterioro observado no es exclusivo de la hipoxia y podría incluir aspectos relacionados con la VMA y sus efectos sobre la respuesta inflamatoria.

Habitualmente el grado de oxigenación óptima se puede alcanzar al utilizar una FiO₂ adecuada y una presión positiva al final de la espiración (PEEP), con el objetivo de reclutar alveolos colapsados y disminuir la elastancia pulmonar. Sin embargo, la circulación cerebral durante el daño neurológico y pulmonar está influenciada por complejas interacciones cardiopulmonares y la aplicación de PEEP puede afectarla mediante vías, mediados por CO₂ y la hemodinámica general.⁽³⁾

Pauta terapéutica

En pacientes con ACV sin SDRA se recomienda mantener PaO₂ ≥ 75 mmHg, con SpO₂: ≥ 95 %.⁽²⁰⁾

Escasos estudios brindan información sobre esta meta con SDRA. *Robba* y otros⁽¹⁰⁾ sugieren un mínimo aceptable de SaO₂ entre 88 y 92 %, con PaO₂: 60 - 80 mmHg. Aunque algunos

autores sostienen que los objetivos netos propuestos son probablemente demasiados bajo. Este objetivo resulta similar a la clásica propuesta del manejo del SDRA no COVID-19 (PaO₂: 55 - 80 mmHg y SpO₂: 88 - 95 %).^(3,21)

Hiperoxemia

Aunque el nivel inferior de O₂ es deletéreo en fases agudas del ACV, el estado de hiperoxemia presenta complicaciones cerebrales que incluyen vasoconstricción, heterogeneidad del flujo sanguíneo microvascular y aumento de las especies reactivas del O₂ (ERO). Si bien la hipoxemia disminuye la producción de ATP con agotamiento celular, actualmente se ha descrito un mecanismo similar que incluye daño mitocondrial, aumento de las ERO, inhibición del ciclo del ácido cítrico y la producción de ATP mitocondrial. El resultado es la pérdida de la homeostasis celular por falla en la cadena transportadora de electrones (citotoxicidad y daño por isquemia-reperfusión). Clínicamente se manifiesta como isquemia cerebral tardía (ICT) e incremento de la mortalidad.^(9,10,22)

Evidencia clínica

En una revisión sistemática con meta- análisis reciente que incluyó 3 ensayos clínicos randomizados (RCT) y 26 estudios de cohorte (257 223 pacientes), la hiperoxia fue relacionada con la mortalidad en los estudios revisados (OR ajustado: 1,20; CI 95 %: 1,09- 1,32), más no en los RCT (OR ajustado: 1,36; CI 95 %: 1,04- 1,77). De manera específica, la asociación fue establecida en el ACVi (OR no ajustado: 1,31; CI 95 %: 1,03- 1,65) y la HIC (OR no ajustado: 1,47; CI 95 %: 1,19- 1,81).⁽²³⁾

Distintas investigaciones en el tema muestran diversos resultados (tabla 1).

Tabla 1- Efecto de la hiperoxemia en pacientes neurocríticos

Autores	Tipo de estudio (objetivo)	Resultados
Rincón F y otros ⁽²⁴⁾	Retrospectivo multicéntrico (Determinar asociación entre Hxm y mortalidad. Pacientes con VMA y ACV)	La Hxm representó un factor independiente de mortalidad intrahospitalaria, por encima de pacientes normoxémicos o hipoxémicos (OR: 1,2; *1,04 - 1,5).
Beon SG y otros ⁽²⁵⁾	Prospectivo unicéntrico (Determinar asociación entre Hxm e ICT. Pacientes con HSA)	Al AM, la Hxm se asoció a la aparición de ICT (OR: 3,16; 0,92 - 3,44) y peor pronóstico (OR: 2,30; *1,03 - 5,12).
Reynolds RA y otros ⁽²⁶⁾	Retrospectivo unicéntrico (Determinar asociación entre Hxm e ICT, Vc, mortalidad y empeoramiento neurológico. Pacientes con HSA)	Al AM, la Hxm temprana (primeras 72 h) es un predictor independiente de Vc (OR: 1,15 por cada 50 mmHg de aumento de la PaO ₂ ; *1,03 - 1,28) más no de mortalidad (OR: 1,10; *1,03 - 1,28; <i>p</i> = 0,147).
Humaloja J y otros ⁽²⁷⁾	Retrospectivo unicéntrico (Determinar asociación entre la PaO ₂ , PAM y mortalidad en adultos neurocríticos [†] con VMA)	La Hxm no representó un predictor independiente de mortalidad comparado con pacientes con normoxemia (OR: 1,16; *0,85 - 1,59).
Weeden M y otros ⁽²⁸⁾	Retrospectivo multicéntrico (Determinar asociación entre la Hxm y deterioro neurológico. Pacientes con TCE y VMA)	No existió asociación significativa entre la Hxm y el deterioro neurológico observado a los 6, 12 y 24 meses (OR: 0,99; *0,78 - 1,25).

Hxm: hiperoxemia. **VMA:** ventilación mecánica artificial. **ACV:** accidente cerebrovascular. **HSA:** hemorragia subaracnoidea. **ICT:** isquemia cerebral tardía. **Vc:** vasoespasmio cerebral. **PaO₂:** presión parcial de oxígeno. **PAM:** presión arterial media. **TCE:** trauma craneoencefálico. **AM:** análisis multivariado. *CI: 95 %. [†]ACV, TCE, recuperados de parada cardiorrespiratoria, HSA y ACVi.

Pauta terapéutica

En esta subpoblación, se exhorta mantener $SaO_2 > 94 \%$, sin embargo, habitualmente no se provee información sobre el límite superior. Una propuesta sería usar un mínimo de FiO_2 para mantener la SaO_2 en 99% y PaO_2 : hasta 100 mmHg . También titular la FiO_2 al 100% solo durante la intubación y luego reducir paulatinamente ($\leq 50 \%$) hasta obtener la PaO_2 .^(20,21)

Cuando el estado cardiopulmonar del paciente permanece estable, existe una relación lineal entre la PaO_2 y FiO_2 . De manera que, al conocer ambos valores puede utilizarse la FiO_2 necesaria para lograr la PaO_2 ideal a través de la fórmula:⁽²¹⁾

$$FiO_{2\text{deseada}} = \frac{PaO_{2\text{deseada}} \times FiO_{2\text{conocida}}}{PaO_{2\text{conocida}}}$$

Efectos del CO_2

Hipercapnia

En condiciones de normalidad, el CO_2 tiene una función importante en el mantenimiento del FSC. La reactividad cerebral al CO_2 es la capacidad que tienen las arteriolas cerebrales de contraerse o dilatarse en respuesta a los cambios de $PaCO_2$. Fisiopatológicamente, el endotelio reacciona a los cambios del pH del espacio perivascular por efecto del óxido nítrico (ON) sintetizado a partir de la isoforma neuronal de la ON sintetasa, potasio, calcio (Ca^+) o prostaglandinas. El Ca^+ intracelular disminuye y aumenta la vasodilatación refleja. Se ha planteado que el mecanismo de vasodilatación cerebral depende más de la acidosis que de la hipercapnia. A este nivel, se producen cambios en la musculatura lisa, específicamente sobre el esfínter precapilar de las arteriolas cerebrales que genera dilatación. El rango en el cual el cambio de $PaCO_2$ posee mayor impacto sobre el calibre de los vasos cerebrales es entre 20 y 60 mmHg ; este intervalo modifica el FSC un 3% por cada mmHg que varía la $PaCO_2$. En individuos sanos, un incremento de la $PaCO_2 > 70 \text{ mmHg}$ genera efectos depresores neurológicos con disminución del ritmo respiratorio e hipoventilación. Valores de $PaCO_2 = 80 \text{ mmHg}$, el FSC aumentará desde 100 hasta 200% . Factores que en presencia de DCA son capaces de aumentar la PIC y producir herniación del tronco encefálico.^(29,30,31,32,33)

Neuroprotección hipercápica

Se ha sugerido que el efecto cerebral de la hipercapnia leve a moderada puede ser beneficioso en pacientes recuperados de un paro cardiorrespiratorio. En la HSA, $PaCO_2$ entre 60 - 100 mmHg contribuye a la profilaxis de la ICT al aumentar el FSC y disminuir el daño por isquemia-reperfusión. Modelos experimentales en animales asumen resultados favorables también.^(32,33)

El efecto guarda relación con la regulación intrínseca de la apoptosis proteica a través de 2 componentes efectores:

- 1- Inhibición en la activación de la molécula caspasa- 3 por aumento en las concentraciones del citocromo C: esta molécula ha sido identificada como marcador en la activación de la apoptosis celular y su valor se eleva en múltiples modelos de daño neuronal.

- 2- Reducción de las concentraciones de glutamato durante el DCA: se ha relacionado con el agravamiento neurológico por aumento de sus concentraciones y el influjo acelerado de Ca^+ intraneuronal.^(32,33,34)

VP e hipercapnia permisiva (HP)

Un elemento a considerar en la VP es la presencia de hipercapnia, este fenómeno ha sido denominado HP. Actualmente se acepta que la HP forma parte de las técnicas de VP y consiste en usar un volumen tidal bajo, que ocasiona el ascenso regulado de la PaCO_2 por encima de sus valores normales (Su valor más amplio se establece entre 50 y 150 mmHg y pH entre 7,10 - 7,30), lo que se permite para lograr el objetivo de protección pulmonar; de manera que provoca cierto grado de hipoventilación y limitación de la sobredistensión pulmonar.^(4,5,21)

Kahl y otros⁽³⁵⁾ estudiaron la autorregulación cerebral al CO_2 en pacientes con SDRA e hipercapnia precoz ($\text{PaCO}_2 \geq 50$ mmHg y $\text{pH} < 7,35$ en las primeras 24 h del evento) sin ACV. Como conclusión, no encontraron efectos adversos sobre la dinámica vásculo-cerebral, y se sugiere que es bien tolerada en esta población (OR: 0,023; CI 95 %: 0,054 - 0,100; $p = 0,556$).

Sin embargo, se carece de evidencia suficiente disponible para concluir que la HP es beneficiosa en los pacientes con SDRA más allá de la protección aportada por los volúmenes corrientes bajos (tabla 2).

Tabla 2. Mecanismos beneficiosos y perjudiciales de la hipercapnia⁽³³⁾

Efectos	Hipercapnia	Mecanismo propuesto
Beneficiosos	Reducción de producción de mediadores proinflamatorios	Prevención de la activación de la vía de las MAPk
	Reducción significativa de la apoptosis, estrés oxidativo y marcadores de inflamación.	Inhibición de la activación de las vías MAPk y SAPk/JNK a nivel de las células epiteliales alveolares
	Disminución de la respuesta inflamatoria y mejoría de la mecánica pulmonar	Inhibición de la vía canónica de NFκB, degradación del IκB-α y la translocación del p65 nuclear
Perjudiciales	Retraso de la reparación de la membrana alveolar	Disminución de la migración celular dependiente de la vía NFκB
	Disminución del aclaramiento del edema alveolar	Inhibición de la bomba de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{AT}$ pasa mediante un proceso de endocitosis
	Disminución de la capacidad de defensa del huésped tras una agresión de origen microbiano	Inhibición selectiva de IL-6 y TNF. Disminución de la fagocitosis mediada por macrófagos alveolares.

MAPk: mitógeno- activador de la proteína- kinasa. **SAPk/JNK:** señal activadora de la proteína- kinasa (Jun kinasa amino- terminal). **NFκB:** factor nuclear kappa B.

IκB- α: proteína reguladora de complejos diméricos NFκB. **p65:** factor de transcripción mediador de la respuesta inmune.

Hipercapnia e hipertensión intracraneal (HICn)

Hasta el momento, existen limitaciones en cuanto a la obtención de estudios que evalúen los efectos de la hipercapnia en presencia de HICn en humanos. Se asume que, la hipercapnia puede aumentar la HICn y ocasionar papiledema, cefalea y profundización de la conciencia

con reducción de la escala de coma de Glasgow; incluso pueden sinergizarse con los efectos de la hipoxemia.⁽⁴⁾

En guías recientes, no proveen recomendaciones al respecto.⁽³⁶⁾ Estas limitantes, sugieren individualizar y neuromonitorizar activamente al paciente con HICn y VMA.

Para ello, se prefiere la medición invasiva de la PIC. Sin embargo este proceder no está al alcance de todos los escenarios clínicos y no está exento de complicaciones.⁽³⁷⁾

Opciones no invasivas como la ultrasonografía del diámetro de la vaina del nervio óptico (uDVNO), surgen como alternativas atractivas por realizarse a la cabecera del paciente y su bajo costo económico. El punto de corte habitualmente aceptado es entre 5 y 5,9 mm (PIC > 20 mmHg).⁽³⁷⁾

En poblaciones COVID-19, *Battaglini* y otros,⁽¹⁸⁾ la usaron la uDVNO junto a otras técnicas no invasivas como el doppler transcraneal (DTC) y la pupilometría automática en pacientes ventilados. La PIC fue medida por uDVNO en el 92,45 % de los enfermos, se encontró HICn en 10 pacientes, los cuales presentaron mayor estadía en UCI en comparación con aquellos sin HICn ($42,30 \pm 23,21$ vs. $28,26 \pm 22,28$ días; $p = 0,042$) y al compararlos con las realizadas por DTC. Esto confirma que, en estos enfermos, la monitorización no invasiva de la PIC puede ser esencial para detectar tempranamente aquellos con riesgo de prolongar su estadía en UCI.

Evidencia clínica

Con las limitantes antes descritas, los estudios consultados muestran resultados diversos. A razón de los autores de esta comunicación, no existe suficiente evidencia para inferir su uso de rutina en los pacientes neurocríticos (tabla 3).

Tabla 3- Efecto de la hipercapnia en pacientes neurocríticos

Autores	Tipo de estudio (objetivo)	Resultados
<i>Yokoyama</i> Y otros ⁽³⁸⁾	Retrospectivo unicéntrico (Determinar asociación entre Hcp y resultados neurológicos. Pacientes con HSA)	Un valor de PaCO ₂ > 48,3 mmHg se comportó como factor de evolución desfavorable (OR: 1,12; * 1,03 - 1,21, $p < 0,01$) Sensibilidad: 58,9 %; Especificidad: 68,2 %; AROC: 0,641; CI 95 %: 0,55-0,73
<i>Petridis</i> y otros ⁽³⁹⁾	Retrospectivo unicéntrico (Describir el efecto de la Hcp sobre la PIC. Pacientes con VMA y HSA)	Valores de PaCO ₂ entre 50 y 60 mmHg no elevó la PIC hasta niveles peligrosos (desde 2 hasta 18 mmHg, media: 10,2 mmHg) en comparación con grupo de PaCO ₂ en 40 mmHg
<i>Setter</i> y otros ⁽⁴⁰⁾	Retrospectivo unicéntrico (Describir el valor óptimo de Hcp como profilaxis de la ICT. Pacientes con VMA y HSA)	El aumento de la PaCO ₂ desde 38,77 mmHg hasta 53,18 mmHg después de 120 min, aumentó el FSC hasta 146 ± 93 % del valor basal. Se propone que 45 min de Hcp podría ser segura y adecuado en relación con aumento del FCS
<i>Tiruvoipati</i> y otros ⁽⁴¹⁾	Retrospectivo multicéntrico y binacional. Múltiples pacientes neurocríticos (9477 pacientes con ACV) (Determinar asociación entre la Hcp y mortalidad en adultos ventilados)	Al AM la Hcp aumentó el riesgo de muerte intrahospitalaria (O: 1,43; *1,27-1,6; $p < 0,01$).

Hcp: hipercapnia. **VMA:** ventilación mecánica artificial. **ACV:** accidente cerebrovascular. **HSA:** hemorragia subaracnoidea. **ICT:** isquemia cerebral tardía.

AM: análisis multivariado. *CI: 95 %.

Pauta terapéutica

En pacientes con ACV se ha objetivado durante la fase aguda del evento mantener normocapnia (35 - 45 mmHg en el ACVi y 35 - 40 mmHg en la HIC). Lamentablemente, rara vez este valor se puede alcanzar en presencia de SDRA.^(20,29)

Al ser el efecto de la hipercapnia perjudicial, la recomendación es siempre evitarla e individualizar cada paciente con neuromonitoreo intensivo.

Algunas estrategias de rescate pulmonar como maniobras de reclutamiento alveolar, posición prono o bloqueo neuromuscular pueden evaluarse de forma cuidadosa.

Hipocapnia

La alcalosis hipocapnia ($\text{PaCO}_2 < 35$ mmHg), al incrementar el pH del líquido cefalorraquídeo (LCR), es capaz de producir vasoconstricción cerebral, reducir el FSC y la PIC.⁽³²⁾ Este efecto ha sido utilizado como profilaxis de la HICn. Empero, a largo plazo incrementa la actividad metabólica cerebral y propicia la aparición de isquemia cerebral y/o agrava la preexistente, algunas razones son:

1. La respuesta al CO_2 en los tejidos sanos es diferente a los lesionados, por lo que el impacto del flujo global y regional es diferente.
2. La vasorreactividad al CO_2 resulta dispareja según la evolución temporal del daño.
3. El efecto de reducción de volumen es limitado, ya que los vasos más reactivos al CO_2 son las arterias que contienen solo 30 % del VSC.

El resultado neto es un impacto mayor sobre el FSC, con disminución del 30 %, así como un efecto débil a nivel del VSC, con una reducción de solo 7 %. Valores entre 20 y 25 mmHg de PaCO_2 se asocian a descenso del FSC entre 40 y 50 %. Conjuntamente, se produce liberación de mediadores excitatorios como el N-Methyl-D-aspartato, con potenciales efectos convulsivos.^(7,31,32,42,43)

Evidencia clínica

En pacientes no neurológicos con SDRA, la hipocapnia se relacionó a malos resultados. *Kahl* y otros⁽³⁵⁾ encontraron que esta complicación se asoció a un empeoramiento de la autorregulación cerebral (OR: 0,155 [95% CI 0,014; 0,296], $p = 0,032$)

En una corte retrospectiva de 102 ventilados con HSA, al menos un episodio de hipocapnia ocurrió y fue congruente con aparición de vasoespasma sintomático (OR: 1,25; CI 95 %: 1,07-1,47) y peor pronóstico (OR: 1,33; CI 95 %: 1,04-1,70).⁽⁴⁴⁾

Además, la hiperventilación espontánea, es un fenómeno común entre pacientes con ACV o entre aquellos que tienen soporte ventilatorio mínimo, constituye un factor independiente de mal pronóstico.⁽⁹⁾

Hextrum y otros⁽⁴⁵⁾ estudiaron la asociación entre hiperventilación espontánea, ICT y resultados fatales en pacientes ventilados con HIC. Valores iniciales de PaCO_2 reducida, se comportaron como predictor de mortalidad intrahospitalaria (OR: 0,94 por mmHg; CI 95 %: 0,89-0,996; $p = 0,042$). Estudios de resonancia magnética nuclear fueron realizados a 33 pacientes del estudio, se encontró que la hipocapnia se asoció a alto riesgo de daño isquémico a excepción de aquellos que concomitaron con hipotensión arterial (el efecto de asociación fue mayor en aquellos con hipertensión arterial).

Williamson y otros⁽⁴⁶⁾ realizaron un estudio retrospectivo similar en pacientes con HSA. Esta vez incluyó 207 pacientes con ventilación espontánea o presión soporte. Al análisis multivariado, la hipocapnia moderada ($\text{PaCO}_2 < 35$ mmHg y $\text{pH} > 7,45$; OR: 2,49, CI 95 %: 1,10 - 5,62) y severa ($\text{PaCO}_2 < 30$ mmHg y $\text{pH} > 7,50$; OR: 3,12; CI 95 %: 1,30 - 7,49) fueron asociados a la aparición de ICT. La hipocapnia severa, se asoció a peores resultados clínicos al alta hospitalaria (OR: 4,52; CI 95 %: 1,37-14,89).

Por último, otros elementos que pudieran contribuir al fallo neurológico en presencia de hipocapnia resultan sus efectos a nivel pulmonar: broncoconstricción, disminución en la síntesis de surfactante pulmonar, daño inducido por reperfusión y edema.^(10,31)

Pauta terapéutica

Actualmente, la indicación de hiperventilación en la HICn muestra recomendaciones con baja calidad de evidencias. Cook y otros⁽⁴⁶⁾ sugieren episodios < 30 min durante la elevación aguda de la PIC (recomendación fuerte, muy baja calidad de la evidencia) como medida de sostén, mientras se resuelve el problema hipertensivo. Por otro lado, el Consenso Europeo de Medicina Intensiva⁽³⁶⁾ no provee recomendaciones para usar en pacientes con HICn (no recomendación, no evidencia) y solo sugieren usarla en presencia de herniación cerebral (recomendación débil, no evidencia).

Se muestra que el manejo ventilatorio en estos casos resulta complicado, evitar el daño pulmonar o neurológico representa un verdadero reto. El monitoreo gasométrico y neurológico, el cumplimiento de las metas de oxigenación y ventilación ayudan a minimizar las afectaciones clínicas descritas.

Se plantea como principal limitante de esta contribución es la no realización de métodos estadísticos para establecer conclusiones más certeras, como los que se presentan en los meta-análisis. A pesar de reunirse un cúmulo actualizado e importante sobre el tema a través de una investigación profunda.

Se concluye que el control de la oxigenación y la excreción de CO_2 durante el manejo del SDRA y el ACV resultan cruciales en el mantenimiento de la homeostasis neuronal, evita la disminución de la PPC y el aumento de la PIC. Hasta el momento, las investigaciones sobre el tema son escasas, por lo que se sugiere evitar a toda costa la hipoxemia e hiperoxemia, limitar o evadir la hipercapnia y usar la hiperventilación hipocápnica solo en condiciones de herniación del tallo encefálico.

Referencias bibliográficas

1. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. JAMA. 2020;323(22):2329-30. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6825>.
2. Nannoni S, De- Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Int J Stroke. 2021;16(2):137-49. DOI: <https://doi.org/10.1177/1747493020972922>
3. Lee K editor. The neuroICU book 2th ed. McGraw-Hill Education; 2018.
4. Caballero-López A, Domínguez-Perera MA, Pardo-Núñez AB, Abdo-Cuza AA. Terapia Intensiva. En: Tomo IV Ventilación mecánica. 4^{ta} ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2019. p. 330 -52. Disponible en:

www.bvs.sld.cu/libros_texto/terapia_intensiva4_ventilacionmecanica_cuartaedicion/terapia_intensivaiv.cap52.pdf

5. Mazzeo AT, Fanelli V, Mascia L. Brain-lung crosstalk in critical care: how protective mechanical ventilation can affect the brain homeostasis. *Minerva Anestesiol.* 2013 [acceso 30/03/2022];79(3):299-309. Disponible en:

<https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-anestesiologica/article.php?cod=R02Y2013N03A0299>

6. Mrozek S, Gobin J, Constantin JM, Fourcade O, Geeraerts T. Crosstalk between brain, lung and heart in critical care. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020;39(1):519-30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2020.06.016>

7. Nino-de Mejía MC, Paredes-Sanín P. Vía aérea y ventilación mecánica en el paciente neurológico. En: Cruz-Vega F, Fajardo G, Navarro-Reynoso FP, Carrillo-Esper R editores. *Ventilación mecánica.* Editorial Alfil, S. A. 2013. p. 227-47.

8. Galindo-Velásquez HA, Camaño-Villafañe PA, Fontalvo-Mendoza MF, Florez-Perdomo WA, Vásquez-Ucros HE, Picón-Jaimes YA, *et al.* Autorregulación cerebral: fisiología y fisiopatología esenciales para el manejo neurocrítico. *Rev Arg Med.* 2020 [acceso 30/03/2022];8(4):305-10. Disponible en:

<http://www.revistasam.com.ar/index.php/RAM/article/view/524>

9. Wijdicks EFM, Kramer AH editores. *Handbook of Clinical Neurology, Vol. 140. Critical Care Neurology, Part I.* Elsevier B.V. 2017 [acceso 30/03/2022]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/handbook/handbook-of-clinical-neurology/vol/140/suppl/C>

10. Robba C, Battaglini D, Samary CS, Silva PL, Ball L, Rocco PRM, *et al.* Ischaemic stroke-induced distal organ damage: pathophysiology and new therapeutic strategies. *Int Care Med Experimental.* 2020;8(1):23. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40635-020-00305-3>

11. Rowat AM, Dennis MS, Wardlaw JM. Hypoxaemia in acute stroke is frequent and worsens outcome. *Cerebrovasc Dis.* 2006;21(3):166-72. DOI: <https://doi.org/10.1159/000090528>

12. Sosa-Remón A, Jeréz-Alvarez AE, García-Arias DA, Cuba-Naranjo AJ, Galiano-Guerra G. Factores neurológicos asociados a la mortalidad en pacientes con accidente cerebrovascular y ventilación mecánica artificial. *Rev Cuban Anestesiol Reanimac.* 2021 [acceso 30/03/2022];20(2):e688. Disponible en:

<http://revanestesia.sld.cu/index.php/anestRean/article/view/688>

13. Battaglini D, Brunetti I, Anania P, Fiaschi P, Zona G, Ball L, *et al.* Neurological Manifestations of Severe SARS-CoV-2 Infection: potential mechanisms and implications of individualized mechanical ventilation settings. *Front. Neurol.* 2020;11(1):845. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00845>

14. Huang M, Gedansky A, Hassett CE, Price C, Fan TH, Scott-Stephens R, *et al.* Pathophysiology of brain injury and neurological outcome in acute respiratory distress syndrome: a scoping review of preclinical to clinical studies. *Neurocritical Care.* 2021;35(2):518-27. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12028-021-01309-x>

15. López-Aguilar J, Fernández-Gonzalo MS, Turona M, Quílez ME, Gómez-Simón V, Jódare MM, *et al.* Interacción pulmón-cerebro en el paciente ventilado mecánicamente. *Med Intensiva.* 2013;37(7):485-92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2012.10.005>

16. Rodríguez M, Soler Y, Perry M, Reynolds JL, El-Hage N. Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the Nervous System: Implications of COVID-19 in Neurodegeneration. *Front. Neurol.* 2020;11:583459. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2020.583459>
17. Lorigados-Pedre L, Pavón-Fuentes N. Covid-19 y afecciones neurológicas. *Panorama Cuba y Salud.* 2021 [acceso 30/03/2022];16(2):87-96. Disponible en: <http://revpanorama.sld.cu/index.php/panorama/article/view/1373>
18. Battaglini D, Santori G, Chandratham K, Iannuzzi F, Bastianello M, Tarantino F, *et al.* Neurological complications and noninvasive multimodal neuromonitoring in critically ill mechanically ventilated COVID-19 patients. *Front. Neurol.* 2020;11:602114. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2020.602114>
19. Quílez-Tierno ME. Comunicación pulmón-cerebro durante la ventilación mecánica: estudio de la respuesta inflamatoria y la activación neuronal en dos modelos experimentales [Tesis doctoral]. Universidad Autónoma de Barcelona. España. 2016 [acceso 30/03/2022]. Disponible en: <https://tesisenred.net/bitstream/handle/10803/386492/meqt1de1.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
20. Wilcox SR, Aydin A, Marcolini EG. Mechanical Ventilation in Emergency Medicine. En: Wilcox SR, Aydin A, Marcolini EG autores. Switzerland: Springer Nature AG; 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-98410-0>
21. Cairo JM. *Pilbeam's Mechanical Ventilation. Physiological and Clinical Applications.* 7th ed. St. Louis, Missouri. USA. Elsevier Inc; 2020.
22. Stolmeijer R, Bouma HR, Zijlstra JG, Drost-de-Klerck AM, Ter-Maaten JC, Ligtenberg JM. A Systematic Review of the Effects of Hyperoxia in Acutely Ill Patients: Should We Aim for Less? *Biomed Res Int.* 2018;(14):7841295. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/7841295>
23. You J, Fan X, Bi X, Xian Y, Xie D, Fan M, *et al.* Association between arterial hyperoxia and mortality in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2018;47:260-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.07.014>
24. Rincon F, Kang J, Maltenfort M, Vibbert M, Urtecho J, Athar MK, *et al.* Association between hyperoxia and mortality after stroke: a multicenter cohort study. *Neurologic Critical Care.* 2014;42(2):387-96. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182a27732>
25. Jeon SB, Choi HA, Badjatia N, Schmidt JM, Lantigua H, Claassen J, *et al.* Hyperoxia may be related to delayed cerebral ischemia and poor outcome after subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(12):1301-7. DOI: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307314>
26. Reynolds RA, Amin SN, Jonathan SV, Tang AR, Lang M, Chunxue W, *et al.* Hyperoxemia and cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical Care.* 2021;35(1):30-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12028-020-01136-6>
27. Humaloja J, Skrifvars MB, Raj R, Wilkman E, Pekkarinen PT, Bendel S, *et al.* The association between arterial oxygen level and outcome in neurocritically ill patients is not affected by blood pressure. *Neurocrit Care.* 2021;34(2):413-22. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12028-020-01178-w>

28. Weeden M, Bailey M, Gabbe B, Pilcher D, Bellomo R, Udy A. Functional outcomes in patients admitted to the intensive care unit with traumatic brain injury and exposed to hyperoxia: a retrospective multicentre cohort study. *Neurocrit Care*. 2021;34(2):441-48. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12028-020-01033-y>
29. Mrozek S, Constantin JM, Geeraerts T. Brain-lung crosstalk: Implications for neurocritical care patients. *World J Crit Care Med*. 2015 [acceso: 30/03/2022];4(3):163-178. Disponible en: <http://www.wjgnet.com/2220-3141/full/v4/i3/163.htm>
30. Robba C, Bonatti G, Battaglini D, Rocco PRM, Pelosi P. Mechanical ventilation in patients with acute ischaemic stroke: from pathophysiology to clinical practice. *Critic Care*. 2019;23(1):388. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2662-8>
31. Tomicic FV, Andresen HM. Ventilación mecánica en el paciente con lesión cerebral aguda. *Rev. Méd. Chile*. 2011;139(3):382-90. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872011000300016>
32. Godoy DA, Rovegno M, Lazaridis C, Badenes R. The effects of arterial CO₂ on the injured brain: Two faces of the same coin. *Journal of Critical Care*. 2019;61:207-15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.10.028>
33. Morales-Quinterosa L, Bingué-Roque J, Kaufmand D, Artigas-Raventós A. Importancia del dióxido de carbono en el paciente crítico: implicaciones a nivel celular y clínico. *Med Inten*. 2019;43(4):234-42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2018.01.005>
34. Deng RM, Liu YC, Li JQ, Xu JG, Chen G. The role of carbon dioxide in acute brain injury. *Med Gas Res*. 2020;10(2):81-4. DOI: <https://doi.org/10.4103/2045-9912.285561>
35. Kahl U, Yu Y, Nierhaus A, Frings D, Sensen B, Daubmann A, *et al*. Cerebrovascular autoregulation and arterial carbon dioxide in patients with acute respiratory distress syndrome: a prospective observational cohort study. *Ann Intensive Care*. 2021;11:47. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00831-7>
36. Robba C, Poole D, McNett M, Asehnoune K, Bösel J, Bruder N, *et al*. Mechanical ventilation in patients with acute brain injury: recommendations of the European Society of Intensive Care Medicine consensus. *Intensive Care Med*. 2020;46(12):2397-410. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06283-0>
37. Sosa-Remón A, Jeréz-Alvarez AE, Remón-Chávez CE. Ultrasonografía del diámetro de la vaina del nervio óptico en el monitoreo de la presión intracraneal. *Rev Cuban Anestesiología Reanimación*. 2021 [acceso: 30/03/2022];20(3):e710. Disponible en: <http://revanestesia.sld.cu/index.php/anestRean/article/view/710>
38. Yokoyama S, Hifumi T, Okazaki T, Noma T, Kawakita K, Tamiya T, *et al*. Association of abnormal carbon dioxide levels with poor neurological outcomes in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a retrospective observational study. *J Intensive Care*. 2018;6:83. DOI: <http://doi.org/10.1186/s40560-018-0353-1>
39. Petridis AK, Doukas A, Kienke S, Maslehaty H, Mahvash M, Barth H, *et al*. The effect of lung-protective permissive hypercapnia in intracerebral pressure in patients with subarachnoid haemorrhage and ARDS. A Retrospective Study. *Acta Neurochir*. 2010;152:2143-45. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00701-010-0761-z>
40. Stetter C, Weidner F, Lilla N, Weiland J, Kunze E, Ernestus RI, *et al*. Therapeutic hypercapnia for prevention of secondary ischemia after severe subarachnoid hemorrhage:

- physiological responses to continuous hipercapnia. *Sci Rep.* 2021;11:11715. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91007-7>
41. Tiruvoipati R, Pilcher R, Botha J, Buscher H, Simister RT, Bailey M. Association of hypercapnia and hypercapnic acidosis with clinical outcomes in mechanically ventilated patients with cerebral injury. *JAMA Neurol.* 2018;75(5):818-26. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.0123>
42. Zhang Z, Guo Q, Wang E. Hyperventilation in neurological patients: from physiology to outcome evidence. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2019;32(5):568-73. DOI: <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000764>.
43. Schizodimos T, Soulountsi V, Iasonidou C, Kapravelos N. An overview of management of intracranial hypertension in the intensive care unit. *J Anesth.* 2020;34(5):741-57. <https://doi.org/10.1007/s00540-020-02795-7>
44. Solaiman O, Singh JM. Hypocapnia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: incidence and association with poor clinical outcomes. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2013;25(3):254-61. DOI: <https://doi.org/10.1097/ANA.0b013e3182806465>
45. Hextrum S, Minhas JS, Liotta EM, Sorond FA, Naidech AM. Hypocapnia, ischemic lesions, and outcomes after intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci.* 2020;418:117139. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117139>
46. Cook AM, Jones GM, Hawryluk GWJ, Mailloux P, McLaughlin D, Papangelou A. Guidelines for the acute treatment of cerebral edema in neurocritical care patients. *Neurocrit Care.* 2020;32(3):647-66. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12028-020-00959-7>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.