

Lesión por inhalación

Dr. Guillermo Foncerrada y Dr. David N. Herndon

University of Texas Medical Branch, Department of Surgery; Shriners Hospitals for Children-Galveston, USA.

*Autor correspondiente: Dr. Guillermo Foncerrada,

University of Texas Medical Branch, Department of Surgery, Shriners Hospitals for Children-Galveston, Texas, USA, Tel: (409) 770 6674; Fax: (409) 770 6919; Email: guillermo30d@hotmail.com

Agradecimientos: Al Sr. Avelino Garza por su labor en la edición del presente trabajo, así como a todos mis pacientes, familia, amigos, maestros y colegas por su apoyo.

Conflictos de interés: Ninguno de los autores tiene conflicto de interés que declarar.

Fuentes de financiamiento: Este trabajo es apoyado por NIH (P50 GM060338, R01 GM 056687, R01 GM112936, NIDILRR (H133A120091), Shriners Hospitals for Children (84080, 79141, 79135, 100, 71008, 71000).

La lesión por inhalación de humo es un problema médico serio que incrementa la morbilidad y mortalidad después de quemaduras severas. Como sea, se le ha prestado relativamente poca atención a esta condición devastadora y la investigación al respecto está prácticamente limitada a estudios de ciencia básica y preclínicos. Además, no existe un consenso mundial para sus criterios diagnósticos, su severidad y su pronóstico. Los abordajes terapéuticos son muy variables; dependiendo tanto del país, como del hospital para la atención del paciente con quemaduras. En el presente capítulo, se discutirá la fisiopatología de la lesión por inhalación, los mejores tratamientos basados en evidencia, así como los retos y direcciones para el futuro en el diagnóstico y tratamiento.

Introducción

En Estados Unidos de América la información epidemiológica muestra que la presencia de lesión por inhalación incrementa la mortalidad por lo menos 24 veces más en pacientes quemados que tienen menos de 60 años y tienen una superficie corporal quemada entre el 0.1 y 19.9%.¹ La incidencia de lesión por inhalación puede incrementar de manera exponencial en incendios con múltiples víctimas.^{2,3} El 78% de los pacientes con quemaduras severas en el ataque al World Trade Center que fueron ingresados a un centro para pacientes con quemaduras presentaban lesión por inhalación.⁴ La lesión por inhalación se clasifica de acuerdo a la ubicación anatómica, específicamente se divide en lesión de la vía aérea superior (supraglótica), de la vía aérea inferior (infraglótica) o lesión del parénquima pulmonar.

Atención inicial

Uno de los primeros cambios que sucede después de la lesión por inhalación es el edema de la vía aérea, el cual compromete la vida del paciente. El tiempo en el que se desarrollará el edema no es fácilmente predecible ya que depende de diversos factores, tales como tiempo de exposición al humo o gas tóxico, qué tan encerrado estaba el lugar, temperatura del aire inhalado, etc.; por lo tanto el consejo del autor es asegurar la vía aérea como primera prioridad, diversas tragedias han ocurrido en nuestro país por no asegurar la vía aérea de pacientes con lesión por inhalación, llevando lamentablemente a muchas muertes prevenibles, si bien es cierto que el estándar de oro para diagnosticar la lesión por inhalación es la broncoscopía, también es cierto que no es un recurso disponible en la mayoría de los hospitales de la República Mexicana, sin embargo; la realidad es que una buena historia clínica y una exploración física minuciosa son suficientes para realizar el diagnóstico presuncional de lesión por inhalación y tomar acciones concretas para salvar al paciente. La mayoría de los pacientes con lesión por inhalación llegan al servicio de urgencias con la vía aérea permeable, es aquí donde hay que tener claro que la vía

aérea permeable no es sinónimo de una vía aérea segura, como sabemos; el cuerpo después de una quemadura sufre edema, esa es la historia natural de la enfermedad por llamarlo de alguna forma, es decir son los cambios que sabemos que sucederán debido a la fisiopatología, liberación de óxido nítrico, vasodilatación, aumento en la permeabilidad capilar entre otros; de los cuales hablaremos en detalle más adelante que conducen a edema, el cual es deletéreo en cualquier parte del cuerpo pero hablando de la vía aérea representa una amenaza inmediata para la vida del paciente, por lo tanto si sospechamos de lesión por inhalación en nuestro paciente y sabemos que se desarrollará edema en la vía aérea, es nuestra obligación asegurar la vía aérea y la única manera de asegurarla por completo, es mediante intubación endotraqueal ya sea por vía oral o nasal, siendo esta última la preferida ya que impide que el paciente muerda la cánula endotraqueal con el riesgo de obstruirla, de igual manera la intubación nasotraqueal evita que el paciente pueda desplazar la cánula endotraqueal con la lengua con el riesgo de extubarse y una ventaja adicional es tener la cavidad oral libre para realizar la higiene necesaria y disminuir el riesgo de neumonía. En caso de duda, siempre será mejor intubar al paciente y esperar al menos 48 horas que es en promedio el tiempo en el que se alcanza el pico máximo de edema y después realizar las pruebas como por ejemplo: desinflar el manguito de la cánula endotraqueal y escuchar si hay fuga, para verificar si es seguro extubar al paciente. Intubar a un paciente con lesión por inhalación y edema, es sumamente complicado, el edema en particular a nivel de las cuerdas vocales puede hacer que ya no sea factible pasar una cánula endotraqueal a través de ellas y una cricotiroidotomía quirúrgica de urgencia no es el procedimiento más sencillo de realizar, el personal no siempre está capacitado y el equipo no está siempre disponible.

Fisiopatología de la lesión por inhalación

Lesión de la vía aérea

El grado de lesión de la vía aérea depende de la duración de la exposición al humo⁵ y de la composición de este. A pesar de que la vía aérea superior (orofaringe) puede sufrir quemaduras térmicas directas por fuego asociadas con transferencia de calor, este tipo de lesión no es común.

El calor específico del aire es bajo y la vía aérea superior tiene una superficie relativamente grande, abundante flujo laminar, así como mecanismos fisiológicos altamente eficaces para transferir el calor y equilibrar la temperatura, minimizando así la lesión térmica.^{6,7}

Por lo tanto, la mayor parte del daño es atribuible a lesión química ocasionada por agentes nocivos orgánicos que están presentes en el humo, principalmente en la superficie de las partículas de humo, las cuales se depositan en la vía aérea inferior y en el parénquima pulmonar de acuerdo a su tamaño.

Los componentes nocivos del humo estimulan la liberación de neuropéptidos de las terminaciones nerviosas sensoriales de las neuronas, que se localizan dentro de la vía aérea y provocan inflamación neurogénica.

El pulmón tiene una abundante red de fibras-C sensoriales del nervio vago, que contienen péptidos proinflamatorios como sustancia P, neurocininas y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina.^{10,11} La extravasación del plasma y el edema son respuestas secundarias.^{9,12-14} La endopeptidasa neural, es la enzima principal que tiene como objetivo degradar neuropéptidos, también juega un papel importante en los cambios de la vía aérea inducidos por el humo.¹⁵

A pesar de que los cambios patológicos en la vía aérea secundarios a la lesión por inhalación varían de acuerdo a muchos factores (ej. Composición química del humo, duración e intensidad de la exposición al humo), la lesión directa aunada con la inflamación neurogénica conduce a cambios patológicos mayores que resultan en estrechamiento del lumen de la vía

aérea, provocando finalmente una restricción al flujo de aire normal al alveolo. El estrechamiento de la vía aérea, que puede provocar problemas clínicos, es atribuible a la hiperemia (aumento del flujo sanguíneo) de la mucosa de la vía aérea, a la formación de tapones mucosos en la vía aérea y al broncoespasmo.

Fisiopatología de la vía aérea

La circulación bronquial provee la perfusión arterial a la vía aérea y a las estructuras relacionadas distales a la carina con aproximadamente dos tercios del retorno venoso al corazón a través de las venas pulmonares. Las anastomosis entre la circulación bronquial y pulmonar que son generalmente insignificantes, se vuelven prominentes después de una lesión por inhalación. Tres horas después de la lesión por inhalación, la circulación bronquial - que es normalmente 1% del gasto cardiaco - incrementa 10 veces en la tráquea, 15 veces en el bronquio principal izquierdo y 20 veces más en el bronquio principal derecho.¹⁶ El flujo sanguíneo está también incrementado en la vía aérea distal, aproximadamente 4 veces en el pulmón derecho y 6 veces en el pulmón izquierdo. Estos incrementos están asociados con un gasto cardiaco incrementado y una respuesta hipermetabólica, que son evocados cuando la lesión por inhalación va acompañada por quemaduras cutáneas.^{16,17}

El flujo sanguíneo incrementado de la vía aérea está asociado con edema de la mucosa, exudación hacia la vía aérea de líquido abundante en proteínas, aumento del flujo de líquido transvascular pulmonar así como el flujo de neutrófilos y mediadores inflamatorios. De manera colectiva, estas respuestas conducen al estrechamiento del lumen de la vía aérea con el consecuente aumento en la resistencia de ésta; limitación del flujo aéreo al alveolo, formación de

coágulos de fibrina y formación de moldes que obstruyen la vía aérea, acumulación de fluido, edema en parénquima pulmonar, y exacerbación de la inflamación del parénquima.

Los modelos preclínicos han revelado la importancia de estos cambios en el origen de la disfunción pulmonar asociados con la lesión por inhalación. Por ejemplo, la ablación (ligadura) del flujo sanguíneo bronquial en animales de experimentación (ovejas) conscientes, disminuía los incrementos en el flujo de fluidos transvascular pulmonar (flujo linfático pulmonar) inducido por el humo.¹⁸⁻²² La ligadura de la arteria bronquial en perros expuestos a inhalación de acroleína también retrasaba el edema pulmonar y disminuía su magnitud.²³

Adicionalmente, las cifras de neutrófilos y los niveles de quimiocinas (ej. Interleucina 8) son significativamente menores en animales con oclusión quirúrgica de la arteria bronquial que en los controles no lesionados.²⁰⁻²²

Estos estudios enfatizan la necesidad de agentes farmacológicos (quizá nebulizados) para reducir el edema de la vía aérea.

Obstrucción de la vía aérea

La obstrucción de la vía aérea es una complicación de la lesión por inhalación que pone en riesgo la vida. La obstrucción casi total de unos cuantos bronquios proximales compromete la ventilación de segmentos pulmonares individuales,²⁴ mientras que la obstrucción parcial, la cual reduce el flujo ventilatorio, puede producir hipoxia mediante la saturación inadecuada de oxígeno a la sangre que pasa a través de los capilares pulmonares en áreas con un desajuste en la ventilación-perfusión.

La remoción de los tapones obstructivos de la vía aérea mejora inmediatamente la oxigenación y la hemodinamia en pacientes con lesión por inhalación.²⁵

Retirar los tapones obstructivos es crítico en el tratamiento de la lesión por inhalación porque los tapones promueven atelectasias, estasis de fluido y partículas (que contribuyen a neumonía), y barotraumas localizados.²⁶

Los tapones obstructivos de la vía aérea están constituidos de detritus que incluyen células epiteliales de la vía aérea exfoliadas, células inflamatorias, moco y exudados abundantes en proteínas. En un modelo preclínico de lesión por inhalación severa, casi el 100% de las células epiteliales bronquiales fueron exfoliadas dentro de las primeras 24 horas de exposición al humo.²⁷

El compromiso a la integridad de la vía aérea la vuelve vulnerable a infecciones y amplifica la fuga plasmática y la migración transendotelial de las células inflamatorias hacia la vía aérea. Cada vez existe mayor evidencia que sugiere que los neutrófilos migran hacia la vía aérea provenientes de las glándulas mucosas bronquiales.²⁸⁻²⁹ Porque la función de las células ciliares es deficiente después de la exfoliación, se reduce el barrido del moco, permitiendo que el moco migre distalmente hacia la vía aérea inferior y al parénquima pulmonar.³⁰

El plasma rico en proteínas que se fuga hacia dentro de la vía aérea después de la lesión por inhalación contiene factores procoagulantes que promueven la formación de fibrina, solidificando así los substratos del tapón y haciéndolos más difíciles de remover. La severidad de la obstrucción de la vía aérea se atenúa de manera significativa mediante la nebulización de anticoagulantes^{31,32} o del activador del plasminógeno tisular que disuelve los coágulos.³³ La ligadura de la arteria bronquial también reduce significativamente la formación de tapones de la

vía aérea.²¹ Los tapones de la vía aérea de hasta 5 cm de longitud son comunes en pacientes con lesión por inhalación.

En los niños que mueren como consecuencia de lesión por inhalación se observa obstrucción bronquial extensa en el tejido pulmonar.²⁷ Cuando se mide de manera directa en modelos preclínicos de quemadura y lesión por inhalación, el promedio del diámetro de la sección transversal de la vía aérea se reduce en 29.3% en los bronquios, 11.5% en bronquiolos y 1.2% en los bronquiolos respiratorios.³⁴ La obstrucción bronquial alcanza su máximo punto a las 24 horas después de la inhalación, mientras que la obstrucción bronquiolar continúa incrementando durante 48 horas después de la inhalación. En este estudio,³⁴ aproximadamente 10% de los bronquios mostraron una obstrucción de la vía aérea de entre 90% y 100%.

Los tapones obstructivos se adhieren a la pared de la vía aérea estrechando su lumen. (Figura 1)



Estos tapones se pueden extender dentro de la vía aérea más pequeña a través de lesión directa, por gravedad o por una función ciliar inadecuada, causando hipoventilación o no ventilación del alveolo. Los vasos sanguíneos en estas áreas hipoventiladas no se constriñen de manera normal, provocando un desajuste en la relación ventilación-perfusión.

Esta transferencia de flujo sanguíneo de áreas ventiladas hacia áreas no ventiladas da como resultado una pobre oxigenación de la sangre arterial, lo cual puede conducir a cambios hipoxémicos en los órganos (hipoperfusión, choque y muerte).

La obstrucción de una parte del árbol bronquial da como resultado hiperventilación e hiperinflación de los pulmones no ocluidos, lo cual incrementa la presión dentro de la vía aérea cuando se administra ventilación mecánica controlada por volumen,³⁶ con el riesgo de barotrauma, neumotórax, choque obstructivo y muerte.

El sobreestiramiento de los alveolos ventilados también induce la síntesis y secreción de quimiocinas proinflamatorias tales como interleucina 8, la cual atrae neutrófilos al sitio de la lesión provocando aun mayor daño tisular.³⁷ Adicionalmente, la hipoxia sistémica modula varias citocinas proinflamatorias y mediadores inflamatorios.³⁸⁻⁴⁰ El uso de agentes antiinflamatorios junto con tratamientos estándar para la lesión por inhalación (broncodilatadores, mucolíticos y anticoagulantes) podría ser recomendable.

Broncoespasmo

Los mecanismos precisos mediante los cuales la lesión por inhalación provoca broncoespasmo son pobremente entendidos. Los neuropéptidos producidos en la submucosa después de la lesión por inhalación son una causa potencial de broncoconstricción.⁴¹⁻⁴⁴

La administración de un broncodilatador en aerosol es estándar en muchos hospitales para pacientes con quemaduras. En modelos preclínicos, la epinefrina; que es un agonista no específico de los receptores adrenérgicos, ha demostrado reducir (mediante su agonismo con el receptor β_2) el incremento inducido por la inhalación de humo de la presión de la vía aérea y mejora la distensibilidad pulmonar en ovejas con exposición solamente a humo¹⁶ o combinadas con quemaduras.⁴⁵ La nebulización de albuterol o epinefrina reduce casi inmediatamente la presión de la vía aérea. Estos hallazgos sugieren que la lesión por inhalación causa espasmos del músculo liso de la vía aérea, disminuyendo aún más el área de sección transversal del lumen de la vía aérea menoscabando el flujo aéreo normal.

Lesión parenquimatosa pulmonar

Los cambios fisiopatológicos del parénquima pulmonar están acompañados por hipoxia según se refleja por la reducción en la proporción PaO_2/FiO_2 . Las reducciones en el cociente o proporción PaO_2/FiO_2 están asociadas con edema pulmonar, incremento en la presión de la vía aérea y una disminución en la distensibilidad pulmonar. La severidad de la lesión pulmonar, que puede ser suficiente para provocar síndrome de dificultad respiratoria aguda, depende de la presencia de agentes tóxicos y su concentración, el tamaño de las partículas y la duración de la exposición al humo. El síndrome de dificultad respiratoria aguda es una forma severa de lesión pulmonar que conduce a una insuficiencia respiratoria que generalmente se asocia con falla orgánica múltiple.⁴⁶ Aproximadamente 190 000 individuos son diagnosticados con síndrome de dificultad respiratoria aguda cada año en los Estados Unidos de América,⁴⁷ con una tasa de mortalidad de entre 26 a 36%.⁴⁸ El síndrome de dificultad respiratoria aguda generalmente se caracteriza por hipoxemia arterial severa, incapacidad para eliminar el bióxido de carbono y edema pulmonar.⁴⁶

Después de la lesión por inhalación, el flujo transvascular pulmonar se incrementa aproximadamente 5 veces. Los factores responsables del movimiento de fluidos entre los compartimentos en el pulmón, las presiones microvasculares pulmonares hidrostáticas y oncóticas y la permeabilidad capilar están relacionadas como se expresa en la ecuación de Starling-Landis:⁴⁹

$$J_v = K_f[(P_c - P_i) - \sigma(\pi_c - \pi_i)]$$

en donde J_v es el movimiento de fluidos entre los compartimentos, P_c es la presión hidrostática capilar, P_i es la presión hidrostática intersticial, π_c es la presión oncótica capilar, π_i es la presión oncótica intersticial, K_f es el coeficiente de filtración y σ es el coeficiente de reflexión osmótica.

El endotelio pulmonar microvascular es permeable no solo al agua, pero también a la proteína. Después de la lesión por inhalación el incremento en la presión microvascular es acompañado por una disminución en la concentración de proteínas plasmáticas, estos cambios están asociados con un incremento subsecuente del flujo linfático pulmonar.⁵⁰ Estas observaciones son consistentes con resultados de estudios previos mostrando que el coeficiente de filtración vascular pulmonar (índice de permeabilidad a las partículas pequeñas está incrementado mientras que el coeficiente de reflexión (índice de permeabilidad a las proteínas) está disminuido,^{51,52} resultando en edema del parénquima pulmonar con exudados ricos en proteínas.

El endotelio pulmonar también es permeable a las células inflamatorias tales como neutrófilos.⁵⁰ La examinación de la cinética de los neutrófilos dentro del pulmón identificó un incremento en la activación de los neutrófilos circulantes (CD11b/sindecán-4 neutrófilos positivos), activación de la mieloperoxidasa del tejido pulmonar y se encontró una gran cantidad

de neutrófilos en las muestras de linfa pulmonar colectadas después de la lesión por inhalación.⁵⁰ La lesión del parénquima pulmonar involucra tanto al epitelio alveolar como al endotelio microvascular, sugiriendo que la infusión de agentes tales como el inhibidor de la sintetasa de óxido nítrico neuronal (nNOS), el inhibidor de la polimerasa poli(ADP)ribosa (PARP) o la descomposición del catalizador peroxinitrito en la circulación bronquial, podría proveer beneficios terapéuticos mediante la reducción del edema pulmonar y mejorando el intercambio gaseoso.⁵³⁻⁵⁵ Además, la pérdida de la integridad endotelial y la función celular comprometida en la vía aérea reduce la eliminación bacteriana e incrementa el riesgo de infección de la vía aérea y los pulmones. La activación de mediadores proinflamatorios y los elevados niveles de especies reactivas de oxígeno contribuyen a la destrucción tisular y a la disfunción orgánica después de la lesión por inhalación.⁵⁶⁻⁶¹ La fisiopatología de la vía aérea y el daño parenquimatoso es multifacético y está compuesto por 5 cambios mayores que son:

- 1) Broncoespasmo
- 2) Secreción de moco
- 3) Exfoliación del epitelio de la vía aérea
- 4) Coagulopatía
- 5) Flujo sanguíneo incrementado de la vía aérea incrementado

Diagnóstico

A pesar de que las estrategias diagnósticas y terapéuticas podrían diferir entre los hospitales para pacientes con quemadura, éstas deben ser guiadas por la comprensión de la fisiopatología. El efecto comórbido de la lesión por inhalación per se y de la neumonía, que es una complicación

frecuente en pacientes con quemaduras con lesión por inhalación, obliga un diagnóstico temprano e inicio de tratamiento, incluyendo ventilación mecánica en caso de ser necesaria. La comorbilidad de la lesión por inhalación, la cual varía de acuerdo con la extensión de la lesión térmica, es mayor (20% más de mortalidad) en la zona de 50% de mortalidad por área quemada (LA₅₀) para todos los grupos etarios. En aquellos pacientes quemados con lesión por inhalación que desarrollan neumonía (dos tercios de los pacientes entre el día 7 y 8 post-quemadura), la comorbilidad es independiente pero aditiva y la mortalidad incrementa hasta un 60% cuando la extensión de la quemadura está en la región del LA₅₀ con menor efecto en cualquier lado del LA₅₀.⁶²

La broncoscopia con fibra óptica es comúnmente utilizada para identificar lesión por inhalación en la vía aérea supraglótica e infraglótica y lo hace con una precisión del 86% sin diagnósticos falsos positivos.⁶³ A pesar de que el uso de esta técnica es limitado en los pacientes pediátricos por la dificultad de realizar la broncoscopia a través de los pequeños tubos endotraqueales, sigue siendo una herramienta importante para el diagnóstico y la clasificación de la lesión por inhalación.⁶⁴ Para complementar la broncoscopia Oh y colaboradores⁶⁵ han desarrollado un método de clasificación de los cambios pulmonares en la tomografía computarizada (TC) al ingreso para evaluar la lesión de la vía aérea distal así como el grado y la profundidad del daño a la mucosa de la vía aérea.

Con base en la extensión y severidad de la opacificación pulmonar en la TC, se identificó enfermedad de la vía aérea más pequeña y cuando se combinó el uso de la TC con la broncoscopia con fibra óptica, este método fue asociado con un incremento de 12.7 veces en neumonía, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda y muerte.⁶⁵ El proceso de clasificación, el cual es tardado y está influenciado por el trauma mecánico así como

por cirugías torácicas previas, se encuentra en proceso de refinamiento. En un modelo porcino de lesión por inhalación, la broncoscopía virtual identificó de manera confiable el estrechamiento de la vía aérea, y era comparable con la broncoscopía con fibra óptica para clasificar la lesión por inhalación y se correlacionaba con el índice de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$.⁶⁶ La adición del escáner pulmonar con Xenon-133 para valorar la relación ventilación/perfusión y el realizar pruebas de función pulmonar pueden incrementar la precisión diagnóstica en pequeña medida, aparte; estos estudios son difíciles de justificar por su costo y su modesto incremento en diagnósticos positivos.⁶³ Se han sugerido para la clasificación de la severidad de la lesión por inhalación los niveles elevados de carboxihemoglobina plasmática en combinación con mayor neutrofilia en la vía aérea y la liberación de citocinas.⁶⁷ Adicionalmente, la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ es un indicador confiable del efecto de la lesión por inhalación- y es comúnmente utilizado para definir y predecir la severidad de la falla respiratoria.⁶⁸ Los factores tales como incendio en un lugar encerrado, quemaduras faciales, vibrisas nasales quemadas, hollín en la vía aérea, esputo carbonáceo, ronquera, sibilancias y estridor ayudan a confirmar la presencia de lesión por inhalación.⁶⁹

Tratamiento

En un modelo ovino de lesión por inhalación, se utilizó la técnica de los seis gases inertes para describir los cambios en el flujo aéreo pulmonar y en el flujo sanguíneo inducidos por la lesión por inhalación.⁷⁰ El cambio preponderante ocurre en la vía aérea con un modesto incremento en la derivación y una disminución del flujo aéreo, incremento en el flujo sanguíneo en proporción a la dosis del humo inhalado.⁷¹ La importancia del compromiso de la vía aérea ha llevado a la búsqueda de técnicas de ventilación que optimicen la permeabilidad de toda la vía aérea,

reduzcan la desproporción ventilación/perfusión y que prevengan el desarrollo de neumonía. La ventilación de alta frecuencia de flujo interrumpido con presión positiva ha reportado disminuir la presencia de neumonía y está asociada con un incremento en la supervivencia de los pacientes con lesión por inhalación.⁷² En una comparación de la ventilación percusiva de alta frecuencia, de la ventilación oscilatoria de alta frecuencia y la ventilación en jet de alta frecuencia, Allan y colaboradores⁷³ identificaron mejoría en las tensiones de O₂ y CO₂; atenuación de la inflamación pulmonar y reducción en la evidencia histológica de lesión pulmonar; mejoría en la distensibilidad pulmonar estática y en el índice de oxigenación; disminución en la aparición de neumonía asociada al ventilador y supervivencia incrementada con la ventilación percusiva de alta frecuencia comparada con los demás modos de ventilación mecánica. Los autores concluyeron que la ventilación percusiva de alta frecuencia tiene la capacidad única de obtener los beneficios tanto de la ventilación de alta frecuencia como la de baja para influenciar favorablemente el intercambio gaseoso mientras se provee protección pulmonar con un volumen tidal bajo para apoyo ventilatorio.

Los clínicos en Japón han promovido el uso de la broncoscopia de fibra óptica y lavados broncoalveolares repetidos para la remoción de las pseudomembranas endobronquiales y otros detritus así como el uso de ventilación percusiva de alta frecuencia.⁷⁴ Toon y colaboradores⁷⁵ utilizaron en Australia agonistas n₂ nebulizados, heparina y N-acetilcisteína (NAC) y han sugerido llevar a cabo una descontaminación pulmonar temprana mediante el lavado o nebulización de agentes anfóteros quelantes e hipertónicos tales como los utilizados para el tratamiento de quemaduras químicas oculares.

La importancia de una ventilación que provea protección pulmonar, ha conducido a la evaluación tanto de la oxigenación con membrana extracorpórea como de la terapia

extracorpórea de remoción de CO₂. Ambos métodos son efectivos en remover CO₂ y reducir la PaCO₂, y la oxigenación con membrana extracorpórea es tan efectiva como un método de rescate en pacientes con lesión pulmonar aguda severa y con síndrome de dificultad respiratoria aguda.^{76,77} De cualquier manera, en un modelo ovino de lesión por inhalación, el uso temprano del dispositivo extracorpóreo para remoción de CO₂ no tiene ningún efecto en la severidad de la lesión pulmonar ni en la mortalidad.⁷⁸

Independientemente del método de ventilación mecánica, el simple posicionamiento en decúbito prono ha reportado mejorar la oxigenación en los pacientes adultos con quemaduras con síndrome de dificultad respiratoria aguda severa en asociación con un incremento temprano en la relación PaO₂/FiO₂.⁷⁹ En ese estudio, la supervivencia a las 48 horas fue de 78% pero ese valor disminuyó hasta un 33% para el momento del alta. No se necesitaron realizar extubaciones no planeadas, sin embargo; se observaron úlceras faciales en 4 de los pacientes tratados. Los autores concluyeron que la posición prona puede ser utilizada de manera segura en una unidad de terapia intensiva para pacientes quemados y logra incrementar la relación PaO₂/FiO₂, sin embargo; la mortalidad es aun persistentemente alta. Como una consideración adjunta en el manejo ventilatorio de los pacientes con lesión por inhalación, White y colaboradores⁸⁰ identificaron menor intervalo del complejo entre cada ventilación (según la evaluación de las formas de las curvas respiratorias en las pruebas de ventilación espontánea) y la asociación con la falla en la extubación en pacientes intubados. Se observó una mayor irregularidad entre cada ventilación en aquellos pacientes que fueron extubados exitosamente. Los autores concluyeron que el análisis de la forma de la curva podría ser útil para predecir el éxito de la extubación y para reducir la necesidad de reintubación.

Estudios de laboratorio han identificado el bromuro de tiotropio nebulizado como un posible agente para utilizarse en el tratamiento de los pacientes con lesión por inhalación.⁸¹ Adicionalmente, la infusión de un análogo de la tetraciclina, así como de un inhibidor del factor activador de plaquetas (PAF) (CV-3988) y la pentoxifilina, han reportado cada uno mejorar la insuficiencia respiratoria aguda inducida por la inhalación de humo en modelos animales.⁸²⁻⁸⁴

En un modelo ovino, el CV-3988 ejerció un efecto benéfico en la PaO₂, en la PaCO₂, en la resistencia dinámica pulmonar, en la distensibilidad estática, en la reducción de la desproporción ventilación/perfusión y una disminución en la evidencia histológica del daño pulmonar cuando se administró después de la lesión por inhalación solamente.⁸² Se espera que los estudios clínicos de cada uno de estos agentes sean realizados próximamente. La antitrombina, la cual tiene tanto una actividad anticoagulante como una actividad antiinflamatoria, ha mostrado resultados prometedores en algunos estudios clínicos limitados. Kowal-Vern y colaboradores^{85,86} han reportado que, en un grupo de 9 pacientes tratados con antitrombina derivada del plasma, se disminuía la resistencia en la vía aérea, se incrementaba la oxigenación y se reducía la incidencia de neumonía comparados con el grupo control. En un estudio subsecuente⁸⁷ que comparó pacientes con lesión por inhalación y quemaduras menores con pacientes con lesión por inhalación y quemaduras mayores, los niveles de antitrombina fueron solo detectados en el líquido del lavado broncoalveolar de los pacientes que tenían quemaduras más extensas. En contraste, el factor de necrosis tumoral (TNF)- α y los niveles de interleucina 6 estuvieron significativamente elevados en el líquido del lavado broncoalveolar al ingreso y en los días del 3 al 6 en ambos grupos, sugiriendo así un papel terapéutico de la antitrombina nebulizada.⁸⁵ Una descripción detallada del manejo preclínico y terapéutica específica para la toxicidad sistémica

de los compuestos específicos del humo, está más allá de los objetivos de este capítulo, sin embargo; están descritos en otra bibliografía.⁸⁸⁻⁹⁰

Como se puede observar, existe una gran variedad de agentes terapéuticos que se utilizan en la práctica clínica. Estos agentes pueden ser clasificados como agentes mucolíticos, anticoagulantes o broncodilatadores. Tales agentes farmacológicos están incluidos en el protocolo de tratamiento en el Shriners Hospitals for Children-Galveston que es un ejemplo de medicina basada en evidencia.

Protocolo basado en evidencia para pacientes de 0 a 18 años con lesión por inhalación en el Shriners Hospitals for Children en Galveston

- Oxígeno humidificado a alto flujo para mantener una SaO₂ mayor de 90%
- Ejercicios de respiración profunda y tos terapéutica cada 2 horas
- Cambiar de posición al paciente mínimo cada 2 horas
- Fisioterapia pulmonar cada 2 horas
- Nebulizar N-acetilcisteína al 20% (3 ml) cada 4 horas durante 7 días
- Alternar con nebulizaciones de albuterol en caso de sibilancias
- Alternar con nebulizaciones de heparina 10,000 unidades (en 3 ml de solución salina) cada 4 horas durante 7 días
- Aspiración nasotraqueal según sea necesaria
- Deambulación temprana
- Cultivos del esputo en pacientes intubados los lunes, miércoles y viernes
- Estudios de función pulmonar al darse de alta y en las visitas como paciente externo
- Educación al paciente y familiares sobre el proceso de la enfermedad y su tratamiento

Agentes mucolíticos

La N-acetilcisteína (NAC) es un poderoso agente mucolítico comúnmente utilizado en el tratamiento de la lesión por inhalación de humo y está indicada para pacientes con secreciones mucosas espesas.⁹¹ La NAC también es un irritante de la vía aérea y podría inducir de manera directa broncoconstricción. Por lo tanto, los pacientes deben ser evaluados en busca de signos de broncoconstricción y en caso de haber sibilancias presentes se debe de prescribir albuterol.

Anticoagulantes

Los efectos de los anticoagulantes nebulizados para el tratamiento de la lesión por inhalación han sido descritos tanto en estudios preclínicos como en estudios clínicos. La heparina nebulizada disminuye la formación adicional de coágulos dentro de la vía aérea y al combinar el tratamiento con nebulizaciones alternadas de NAC se reducen tanto los días de ventilación mecánica como la mortalidad en pacientes pediátricos según se demostró en estudios publicados.⁹²⁻⁹⁴ La heparina ejerce un potente efecto anticoagulante únicamente a través de la unión con la antitrombina;^{95,96} por lo tanto, su efecto es limitado cuando la antitrombina es deficiente. En animales de experimentación con quemaduras y lesión por inhalación concomitante, la combinación de heparina nebulizada (que evita la formación de más coágulos) y antitrombina recombinante (que lisa los coágulos ya presentes) mejora la función pulmonar. Estos abordajes terapéuticos mejoran la distensibilidad pulmonar, reducen el edema pulmonar y disminuyen la obstrucción de la vía aérea comparados con el grupo control.^{31,32} Las revisiones sistemáticas^{94,97} confirman que los anticoagulantes inhalados mejoran la supervivencia y reducen la mortalidad en estudios de lesión por inhalación de humo tanto preclínicos como clínicos.

Broncodilatadores

La lesión por inhalación de humo que ocurre en la vía aérea inferior da como resultado una traqueobronquitis química que produce sibilancias, descamación de la mucosa, formación de tapones así como broncoespasmo. Los broncodilatadores nebulizados son útiles porque inducen relajación del músculo liso bronquial y estimulan la limpieza del tracto respiratorio a través del sistema mucociliar. Adicionalmente, los broncodilatadores disminuyen la resistencia al flujo del aire y mejoran la distensibilidad dinámica.^{91,97} Los broncodilatadores útiles incluyen el albuterol, levalbuterol y la epinefrina racémica, la cual ha mostrado resultados muy prometedores en estudios preclínicos. Estos agentes deben de ser administrados en presencia de sibilancias o broncoespasmo.⁹¹ El manejo del apoyo con ventilación mecánica es generalmente específico en cada institución o en cada médico tratante.

Retos y direcciones futuras para la investigación de la lesión por inhalación de humo.

Un reto mayor en la investigación de la lesión por inhalación de humo es tanto la precisión diagnóstica como la clasificación de la severidad de la lesión. El diagnóstico de la lesión por inhalación puede ser complicado por enfermedades preexistentes, tales como la infección y por la presencia de quemaduras cutáneas o infección previa. Las quemaduras cutáneas inducen una respuesta inflamatoria masiva generalizada, que se refleja mediante cambios patológicos en el pulmón.⁹⁸ Teniendo esto en cuenta, la lesión pulmonar aguda podría ocurrir en pacientes con quemaduras por escaldadura aun sin la presencia de lesión por inhalación.⁹⁹ Una infección pulmonar preexistente puede ser diagnosticada erróneamente como una lesión por inhalación de humo, por lo contrario, enmascarar los síntomas de una lesión por inhalación de humo. De manera adicional, la lesión pulmonar y la neumonía que pueden surgir de la ventilación mecánica (típicamente cuando se utiliza por más de 48 horas) pueden alterar el resultado de la lesión por inhalación de humo. Como consecuencia, algunos criterios diagnósticos comúnmente

utilizados¹⁰⁰⁻¹⁰⁵ han perdido cierta confiabilidad y su uso se ha comprometido. Aun aquellos estudios^{63,65,66,71,100-112} que han propuesto criterios diagnósticos específicos y una clasificación de la lesión por inhalación de humo, no han sido aceptados de manera universal. La falta de un consenso para su diagnóstico es motivo para la realización de grandes estudios prospectivos, multicéntricos, controlados y aleatorizados para el desarrollo de protocolos universales tanto para diagnosticar como para clasificar la severidad de la lesión por inhalación de humo. Estudios de traslación en ovinos sugieren que la imagen por resonancia magnética (IRM) podría ser útil para evaluar no solo la severidad de la lesión sino también la extensión de la afección pulmonar. Más estudios como estos deben de ser llevados a cabo para contribuir al desarrollo de nuevas herramientas y métodos para el diagnóstico y clasificación.

El tratamiento exitoso de la lesión por inhalación de humo no solo dependerá de un diagnóstico y clasificación precisa de la lesión, sino del desarrollo de medidas terapéuticas que se dirija tanto a las lesiones de la vía aérea per se como a las lesiones del parénquima pulmonar. El manejo de la vía aérea se debe enfocar en la reducción de la hiperemia (aumento del flujo sanguíneo), del edema, así como en la disminución del broncoespasmo, la disminución de la secreción de moco, la prevención de la formación de coágulos dentro de la vía aérea o lisis de los coágulos ya presentes y en la reparación (regeneración) del epitelio de la vía aérea para mejorar los mecanismos de limpieza mucociliar. El manejo del parénquima pulmonar debe dirigirse a evitar la permeabilidad aumentada de la microvasculatura del epitelio alveolar y evitar la inflamación del parénquima pulmonar.

Los estudios piloto de las potenciales estrategias de tratamiento se están llevando a cabo incluyendo aquellas enfocadas en agentes antiinflamatorios, inhibidores de la sintetasa del óxido nítrico (para prevenir la vasodilatación y el consecuente aumento del flujo sanguíneo bronquial,

moduladores de las especies reactivas de nitrógeno, antioxidantes, inhibidores de la polimerasa de la ribosa ADP (PARP), agentes inhibitorios de la secreción de moco, anticoagulantes (para evitar la formación adicional de coágulos intraalveolares), agentes fibrinolíticos (para disolver los coágulos intraalveolares que ya se han formado), broncodilatadores específicos, donadores de sulfato de hidrógeno, neuropéptidos moduladores e inhibidores de la ciclooxigenasa.

Adicionalmente, la terapia celular en la etapa preclínica, ofrece la posibilidad de acelerar la cicatrización de la vía aérea y alterar de manera favorable los cambios fisiopatológicos. La administración de células madre mesenquimatosas derivadas de tejido adiposo administradas por vía intravenosa¹¹³ o mediante nebulización podrían tener potencial para disminuir el daño de la lesión por inhalación de humo.

Otras estrategias deben ser desarrolladas para contrarrestar la hiperpermeabilidad endotelial, para lo cual no existe aún ningún medicamento aprobado por la Agencia Administradora de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos de América (FDA). La exploración del rol de factores de permeabilidad potentes, moléculas de adhesión, moléculas intracelulares de uniones estrechas y de la integridad endotelial del glucocálix son muy prometedoras. Los estudios potenciales para investigar los cambios en el movimiento de fluidos a través del epitelio alveolar podrían enfocarse en mecanismos que involucren las bombas de Na/K y Na/K-ATPasa. Los estudios con microscopios focales o electrónicos podrían revelar el daño tanto del endotelio como del epitelio alveolar.

Los estudios futuros deben de enfocarse también en los abordajes para atenuar la coagulopatía que ocurre tanto en la vía aérea como en el parénquima pulmonar. Para este fin, la identificación de los cambios en la coagulopatía dentro del tejido pulmonar es una meta de particular importancia. Los pacientes con quemaduras experimentan un estado de

hipercoagulabilidad 24 horas después de ocurrida la lesión, como puede ser visto mediante niveles elevados de factor VII activado, complejos de trombina/antitrombina e inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1.¹¹⁴ Tanto en animales de experimentación como en pacientes con quemaduras y lesión por inhalación la hipercoagulabilidad está directamente asociada con una disminución severa en las concentraciones plasmáticas de antitrombina, que es el anticoagulante endógeno más potente. La deficiencia de antitrombina después de una quemadura cutánea se correlaciona con la superficie corporal quemada, la presencia de lesión por inhalación de humo, los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos, los días de estancia intrahospitalaria, la morbilidad y la mortalidad.^{86,115-117}

De cualquier manera, el rol de las coagulopatías dentro del parénquima pulmonar está poco estudiado. La razón por la cual la lesión por inhalación sin quemaduras concomitantes provoca coagulopatía en el tejido pulmonar no se comprende del todo. Se condujo recientemente un estudio en el que se realizaron tomografías computarizadas de los pulmones de ovejas expuestas a humo y se observaron coágulos sanguíneos de distintos tamaños en las arterias pulmonares, este hallazgo fue confirmado por examinación tanto macroscópica como microscópica del tejido pulmonar. Se necesitan estudios clínicos para confirmar estos resultados - para apoyar el uso rutinario de la tomografía computarizada de tórax en pacientes con quemaduras más lesión por inhalación - y clarificar los mecanismos fisiopatológicos y coagulopáticos involucrados.

Otra área de investigación que merece importancia son los efectos tanto agudos como crónicos que tiene la lesión por inhalación de humo en la disfunción de órganos extrapulmonares, particularmente los cambios en el sistema nervioso central. Debido a que los síntomas agudos pueden ser enmascarados por los potentes analgésicos (morfina) y sedantes (ketamina) en los pacientes con quemaduras, se debe de realizar una exploración física

neuroológica acuciosa en futuros estudios. Los estudios de seguimiento a largo plazo del estado neurológico en los pacientes con quemaduras con lesión por inhalación de humo son de interés particular, como lo muestra un reciente estudio preclínico que ha demostrado que puede ocurrir disfunción o muerte tanto neuronal como de los astrocitos después de la lesión por inhalación de humo.

Se están llevando a cabo estudios clínicos para probar nuevos tratamientos para la lesión por inhalación de humo, el doctor Foncerrada y colaboradores condujeron un estudio clínico piloto en el Shriners Hospitals for Children-Galveston, investigó el uso de la epinefrina nebulizada (agente adrenérgico no específico) en pacientes pediátricos con quemaduras severas y lesión por inhalación, los resultados mostraron que su uso es seguro, sin embargo; se necesita incrementar el número de pacientes estudiados para probar su eficacia. La razón y justificación para el uso de la epinefrina nebulizada es que podría ejercer efectos benéficos al actuar sobre todos los receptores adrenérgicos, induciendo broncodilatación, reduciendo la hiperemia (aumento del flujo sanguíneo), así como el edema de la vía aérea y limitando tanto los flujos de líquidos como de mediadores inflamatorios hacia el parénquima pulmonar (efecto de ablación de la arteria bronquial); la idea de llevar a cabo este estudio fueron los resultados obtenidos por el Dr. Enkhbaatar en un modelo ovino de lesión por inhalación donde se ligó la arteria bronquial con excelentes resultados, esto motivó a pensar realizarlo en humanos, sin embargo; el ligar la arteria bronquial no es factible dada la relación riesgo/beneficio, por ello se pensó en una alternativa farmacológica y se decidió que la epinefrina era el fármaco ideal por su acción dual ya que al estimular los receptores α provoca vasoconstricción, disminuyendo el flujo sanguíneo aumentado y sus consecuencias deletéreas como lo es aumentar la irrigación a las glándulas mucosas con el consecuente aumento en la producción de moco que forma tapones

intraalveolares y provoca obstrucción de la vía aérea y desajustes en la relación ventilación/perfusión y al estimular los receptores β provoca broncodilatación mejorando así la ventilación y oxigenación del paciente. Otro abordaje que se está investigando es la administración oral de altas dosis de la vitamina E la cual es un antioxidante. Este estudio multicéntrico (SHC Galveston, SHC Houston y el Centro Médico del Suroeste en Dallas Texas, EUA) evaluará directamente la función pulmonar de los pacientes que participen.

En caso de falla pulmonar, se debe considerar el trasplante pulmonar ya que en caso de lesión por inhalación severa el pulmón perderá su elasticidad y distensibilidad y se fibrosará, llevando a una incapacidad de lograr una oxigenación adecuada en ausencia de oxígeno suplementario o en los casos más graves una incapacidad de que el paciente logre a través de ventilación espontánea ventilar un volumen tidal óptimo; llevando a la necesidad de ventilación mecánica con todos los riesgos inherentes como la neumonía asociada al ventilador y la dificultad o imposibilidad de dar de alta al paciente de la unidad de terapia intensiva. La realización de un trasplante pulmonar no es sencilla y menos en un paciente con quemaduras extensas que limitan el uso de la terapia inmunosupresora debido al alto riesgo de infección, el momento ideal para hacer el trasplante es una vez que las heridas por quemadura han epitelizado en más del 95% de la superficie corporal. Una solución para el futuro podría ser el desarrollo de pulmones no inmunogénicos, desarrollados con bioingeniería que puedan ser ocupados por células endógenas, mientras el paciente es mantenido un tiempo bajo soporte pulmonar extracorpóreo.

La investigación de la lesión por inhalación debe considerar poblaciones particulares tales como los pacientes pediátricos así como el rol de patologías subyacentes como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La fisiopatología de la lesión por inhalación es diferente entre los pacientes pediátricos y adultos (Tabla 1). Los glucocorticoides o alguna clase

de agentes antiinflamatorios podrían ser más efectivos ante la presencia de una enfermedad pulmonar crónica - esta hipótesis debe de ser confirmada en estudios clínicos específicos. Finalmente, se le debe de prestar atención a la prevención y al tratamiento de las secuelas a largo plazo como lo son las bronquiectasias y las infecciones pulmonares recurrentes.

Conclusión

A pesar de los recientes avances en terapia intensiva y en el manejo de los pacientes con quemaduras severas, la lesión por inhalación continúa incrementando de manera substancial la morbilidad y la mortalidad en nuestros pacientes. Este incremento está asociado, al menos en parte, con la dificultad en clasificar de manera precisa la severidad de la lesión por inhalación y la escasez de intervenciones terapéuticas generalmente aceptadas basadas en evidencia. Se deben de llevar a cabo estudios clínicos para establecer direcciones respecto a estos problemas. Los estudios básicos y preclínicos de traslación deben enfocarse en determinar los mecanismos moleculares y celulares que hay en la lesión a la vía aérea y al parénquima pulmonar así como al desarrollo de novedosos abordajes terapéuticos incluyendo la aplicación de medicina regenerativa y bioingeniería. Nuestra recomendación es que se organice una conferencia con expertos para llegar a un consenso y establecer un protocolo racional para un estudio clínico prospectivo, multicéntrico, grande e idealmente multinacional. En un estudio de investigación con estas características las brechas en el conocimiento del cuidado clínico y la comprensión de la fisiopatología podrían quedar resueltas de manera definitiva para reducir la morbilidad e incrementar el rescate de los pacientes con lesión por inhalación de humo.

Referencias:

1 National Burn Repository, 2015 report: American Burn Association,

2015. <http://www.ameriburn.org/2015NBRAnnualReport.pdf>

(accessed March 31, 2016).

2 Pittman HS, Schatzki R. Pulmonary effects of the Cocoanut Grove fire; a 5 year follow up study. *N Engl J Med* 1949; **241**: 1008.

3 Saffle JR. The 1942 fire at Boston's Cocoanut Grove nightclub. *Am J Surg* 1993; **166**: 581–91.

4 Yurt RW, Bessey PQ, Bauer GJ, et al. A regional burn center's response to a disaster: September 11, 2001, and the days beyond. *J Burn Care Rehabil* 2005; **26**: 117–24.

5 Kimura R, Traber LD, Herndon DN, Linares HA, Lubbesmeyer HJ, Traber DL. Increasing duration of smoke exposure induces more severe lung injury in sheep. *J Appl Physiol (1985)* 1988; **64**: 1107–13.

6 Moritz AR, Henriques FC, McLean R. The effects of inhaled heat on the air passages and lungs: an experimental investigation. *Am J Pathol* 1945; **21**: 311–31.

7 Rong YH, Liu W, Wang C, Ning FG, Zhang GA. Temperature distribution in the upper airway after inhalation injury. *Burns* 2011; **37**: 1187–91.

8 Barnes PJ. Role of neural mechanisms in airway defense.

In: Chretien J, Dusser D, eds. Environmental impact in the airways.

New York City, NY: Marcel Dekker; 1996: 93–121.

9 Nadel JA. Neutral endopeptidase modulates neurogenic

inflammation. *Eur Respir J* 1991; **4**: 745–54.

10 Brain SD, Cox HM. Neuropeptides and their receptors: innovative

science providing novel therapeutic targets. *Br J Pharmacol* 2006;

147 (suppl 1): S202–11.

11 Dakhama A, Larsen GL, Gelfand EW. Calcitonin gene-related peptide:

role in airway homeostasis. *Curr Opin Pharmacol* 2004; **4**: 215–20.

12 Lange M, Enkhbaatar P, Traber DL, et al. Role of calcitonin

gene-related peptide (CGRP) in ovine burn and smoke inhalation

injury. *J Appl Physiol (1985)* 2009; **107**: 176–84.

13 Richardson JD, Vasko MR. Cellular mechanisms of neurogenic

inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; **302**: 839–45.

14 Solway J, Leff AR. Sensory neuropeptides and airway function.

J Appl Physiol (1985) 1991; **71**: 2077–87.

15 Jacob S, Deyo DJ, Cox RA, Traber DL, Herndon DN, Hawkins HK.

Mechanisms of toxic smoke inhalation and burn injury: role of neutral endopeptidase and vascular leakage in mice.

Toxicol Mech Methods 2009; **19**: 191–96.

16 Lange M, Hamahata A, Traber DL, et al. Preclinical evaluation of epinephrine nebulization to reduce airway hyperemia and improve oxygenation after smoke inhalation injury. *Crit Care Med* 2011; **39**: 718–24.

17 Enkhbaatar P, Murakami K, Shimoda K, et al. The inducible nitric oxide synthase inhibitor BBS-2 prevents acute lung injury in sheep after burn and smoke inhalation injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **167**: 1021–26.

18 Abdi S, Herndon DN, Traber LD, et al. Lung edema formation following inhalation injury: role of the bronchial blood flow. *J Appl Physiol (1985)* 1991; **71**: 727–34.

19 Efimova O, Volokhov AB, Iliafar S, Hales CA. Ligation of the bronchial artery in sheep attenuates early pulmonary changes following exposure to smoke. *J Appl Physiol (1985)* 2000; **88**: 888–93.

20 Hamahata A, Enkhbaatar P, Sakurai H, Nozaki M, Traber DL.

Effect of ablated bronchial blood flow on survival rate and pulmonary function after burn and smoke inhalation in sheep.

Burns 2009; **35**: 802–10.

21 Morita N, Enkhbaatar P, Maybauer DM, et al. Impact of bronchial

circulation on bronchial exudates following combined burn and

smoke inhalation injury in sheep. *Burns* 2011; **37**: 465–73.

22 Sakurai H, Johnigan R, Kikuchi Y, Harada M, Traber LD, Traber DL.

Effect of reduced bronchial circulation on lung fluid flux after

smoke inhalation in sheep. *J Appl Physiol (1985)* 1998; **84**: 980–86.

23 Hales CA, Barkin P, Jung W, Quinn D, Lamborghini D, Burke J.

Bronchial artery ligation modifies pulmonary edema after exposure

to smoke with acrolein. *J Appl Physiol (1985)* 1989; **67**: 1001–06.

24 Thomas HM 3rd, Garrett RC. Strength of hypoxic vasoconstriction

determines shunt fraction in dogs with atelectasis.

J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol 1982; **53**: 44–51.

25 Nakae H, Tanaka H, Inaba H. Failure to clear casts and secretions

following inhalation injury can be dangerous: report of a case.

Burns 2001; **27**: 189–91.

26 Pruitt BA Jr, Cioffi WG. Diagnosis and treatment of smoke

inhalation. *J Intensive Care Med* 1995; **10**: 117–27.

27 Cox RA, Jacob S, Zhu Y, et al. Airway obstruction and bacterial

invasion in autopsy tissue of pediatric burn victims. *J Burn Care Res*

2014; **35**: 148–53.

28 Cox RA, Burke AS, Jacob S, et al. Activated nuclear factor kappa B

and airway inflammation after smoke inhalation and burn injury in

sheep. *J Burn Care Res* 2009; **30**: 489–98.

29 Cox RA, Burke AS, Oliveras G, et al. Acute bronchial obstruction in

sheep: histopathology and gland cytokine expression. *Exp Lung Res*

2005; **31**: 819–37.

30 Cox RA, Mlcak RP, Chinkes DL, et al. Upper airway mucus deposition

in lung tissue of burn trauma victims. *Shock* 2008; **29**: 356–61.

31 Enkhbaatar P, Cox RA, Traber LD, et al. Aerosolized anticoagulants

ameliorate acute lung injury in sheep after exposure to burn and

smoke inhalation. *Crit Care Med* 2007; **35**: 2805–10.

32 Enkhbaatar P, Esechie A, Wang J, et al. Combined anticoagulants

ameliorate acute lung injury in sheep after burn and smoke

inhalation. *Clin Sci (Lond)* 2008; **114**: 321–29.

33 Enkhbaatar P, Murakami K, Cox R, et al. Aerosolized tissue

plasminogen inhibitor improves pulmonary function in sheep with

burn and smoke inhalation. *Shock* 2004; **22**: 70–75.

34 Cox RA, Burke AS, Soejima K, et al. Airway obstruction in sheep

with burn and smoke inhalation injuries. *Am J Respir Cell Mol Biol*

2003; **29**: 295–302.

35 Griscom NT, Wohl ME. Dimensions of the growing trachea related

to age and gender. *AJR Am J Roentgenol* 1986; **146**: 233–37.

36 Dreyfuss D, Martin-Lefevre L, Saumon G. Hyperinflation-induced

lung injury during alveolar flooding in rats: effect of perfl uorocarbon

instillation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **159**: 1752–57.

37 Yamamoto H, Teramoto H, Uetani K, Igawa K, Shimizu E.

Cyclic stretch upregulates interleukin-8 and transforming growth

factor-beta1 production through a protein kinase C-dependent

pathway in alveolar epithelial cells. *Respirology* 2002; **7**: 103–09.

38 Fischer S, Clauss M, Wiesnet M, Renz D, Schaper W, Karliczek GF.

Hypoxia induces permeability in brain microvessel endothelial cells

via VEGF and NO. *Am J Physiol* 1999; **276** (4 Pt 1): C812–20.

39 Madjdpour C, Jewell UR, Kneller S, et al. Decreased alveolar oxygen induces lung inflammation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; **284**: L360–67.

40 Wood JG, Johnson JS, Mattioli LF, Gonzalez NC. Systemic hypoxia increases leukocyte emigration and vascular permeability in conscious rats. *J Appl Physiol (1985)* 2000; **89**: 1561–68.

41 Jones J, McMullen MJ, Dougherty J. Toxic smoke inhalation: cyanide poisoning in fire victims. *Am J Emerg Med* 1987; **5**: 317–21.

42 Lundquist P, Rammer L, Sorbo B. The role of hydrogen cyanide and carbon monoxide in fire casualties: a prospective study. *Forensic Sci Int* 1989; **43**: 9–14.

43 Terrill JB, Montgomery RR, Reinhardt CF. Toxic gases from fires. *Science* 1978; **200**: 1343–47.

44 Vogel SN, Sultan TR, Ten Eyck RP. Cyanide poisoning. *Clin Toxicol* 1981; **18**: 367–83.

45 Lopez E, Fujiwara O, Lima-Lopez F, et al. Nebulized epinephrine

limits pulmonary vascular hyperpermeability to water and protein in ovine with burn and smoke inhalation injury. *Crit Care Med* 2016; **44**: e89–96.

46 Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 2012; **122**: 2731–40.

47 Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005; **353**: 1685–93.

48 Erickson SE, Martin GS, Davis JL, Matthay MA, Eisner MD, Network NNA. Recent trends in acute lung injury mortality: 1996–2005. *Crit Care Med* 2009; **37**: 1574–79.

49 Starling EH. On the absorption of fluid from the connective tissue spaces. *J Physiol* 1896; **19**: 312–26.

50 Rehberg S, Yamamoto Y, Sousse LE, et al. Antithrombin attenuates vascular leakage via inhibiting neutrophil activation in acute lung injury. *Crit Care Med* 2013; **41**: e439–46.

51 Enkhbaatar P, Kikuchi Y, Traber LD, et al. Effect of inhaled nitric oxide on pulmonary vascular hyperpermeability in sheep following smoke inhalation. *Burns* 2005; **31**: 1013–19.

52 Isago T, Traber LD, Herndon DN, Abdi S, Fujioka K, Traber DL.

Determination of pulmonary microvascular reflection coefficient in sheep by venous occlusion. *J Appl Physiol* (1985) 1990; **69**: 2311–16.

53 Hamahata A, Enkhbaatar P, Lange M, et al. Direct delivery of low-dose 7-nitroindazole into the bronchial artery attenuates pulmonary pathophysiology after smoke inhalation and burn injury in an ovine model. *Shock* 2011; **36**: 575–79.

54 Hamahata A, Enkhbaatar P, Lange M, et al. Administration of a peroxynitrite decomposition catalyst into the bronchial artery attenuates pulmonary dysfunction after smoke inhalation and burn injury in sheep. *Shock* 2012; **38**: 543–48.

55 Hamahata A, Enkhbaatar P, Lange M, et al. Administration of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor into bronchial artery attenuates pulmonary pathophysiology after smoke inhalation and burn in an ovine model. *Burns* 2012; **38**: 1210–15.

56 Basadre JO, Sugi K, Traber DL, Traber LD, Niehaus GD, Herndon DN. The effect of leukocyte depletion on smoke inhalation injury in sheep. *Surgery* 1988; **104**: 208–15.

57 Morita N, Shimoda K, Traber MG, et al. Vitamin E attenuates acute lung injury in sheep with burn and smoke inhalation injury. *Redox Rep* 2006; **11**: 61–70.

58 Nguyen TT, Cox CS Jr, Herndon DN, et al. Effects of manganese superoxide dismutase on lung fluid balance after smoke inhalation.

J Appl Physiol (1985) 1995; **78**: 2161–68.

59 Niehaus GD, Kimura R, Traber LD, Herndon DN, Flynn JT,

Traber DL. Administration of a synthetic antiprotease reduces

smoke-induced lung injury. *J Appl Physiol (1985)* 1990; **69**: 694–99.

60 Virag L. Poly(ADP-ribosylation) in asthma and other lung diseases.

Pharmacol Res 2005; **52**: 83–92.

61 Yamamoto Y, Enkhbaatar P, Sousse LE, et al. Nebulization with

gamma-tocopherol ameliorates acute lung injury after burn and

smoke inhalation in the ovine model. *Shock* 2012; **37**: 408–14.

62 Shirani KZ, Pruitt BA Jr, Mason AD Jr. The influence of inhalation

injury and pneumonia on burn mortality. *Ann Surg* 1987; **205**: 82–87.

63 Hunt JL, Agee RN, Pruitt BA, Jr. Fiberoptic bronchoscopy in acute

inhalation injury. *J Trauma* 1975; **15**: 641–49.

64 Palmieri TL, Warner P, Mlcak RP, et al. Inhalation injury in children: a 10 year experience at Shriners Hospitals for Children.

J Burn Care Res 2009; **30**: 206–08.

65 Oh JS, Chung KK, Allen A, et al. Admission chest CT complements fiberoptic bronchoscopy in prediction of adverse outcomes in thermally injured patients. *J Burn Care Res* 2012; **33**: 532–38.

66 Kwon HP, Zanders TB, Regn DD, et al. Comparison of virtual bronchoscopy to fiberoptic bronchoscopy for assessment of inhalation injury severity. *Burns* 2014; **40**: 1308–15.

67 Albright JM, Davis CS, Bird MD, et al. The acute pulmonary inflammatory response to the graded severity of smoke inhalation injury. *Crit Care Med* 2012; **40**: 1113–21.

68 Sheridan RL, Schaefer PW, Whalen M, et al. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 36–2012. Recovery of a 16-year-old girl from trauma and burns after a car accident.

N Engl J Med 2012; **367**: 2027–37.

69 Sheridan RL. Fire-related inhalation injury. *N Engl J Med* 2016; **375**: 464–69.

- 70 Shimazu T, Yukioka T, Ikeuchi H, Mason AD Jr, Wagner PD, Pruitt BA Jr. Ventilation-perfusion alterations after smoke inhalation injury in an ovine model. *J Appl Physiol (1985)* 1996; **81**: 2250–59.
- 71 Pruitt BA Jr, Cioffi WG, Shimazu T, Ikeuchi H, Mason AD Jr. Evaluation and management of patients with inhalation injury. *J Trauma* 1990; **30** (12 suppl): S63–68.
- 72 Cioffi WG, Graves TA, McManus WF, Pruitt BA Jr. High-frequency percussive ventilation in patients with inhalation injury. *J Trauma* 1989; **29**: 350–54.
- 73 Allan PF, Osborn EC, Chung KK, Wanek SM. High-frequency percussive ventilation revisited. *J Burn Care Res* 2010; **31**: 510–20.
- 74 Ogura H, Sumi Y, Matsushima A, et al. Smoke inhalation injury: diagnosis and respiratory management. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 2005; **106**: 740–44.
- 75 Toon MH, Maybauer MO, Greenwood JE, Maybauer DM, Fraser JF. Management of acute smoke inhalation injury. *Crit Care Resusc* 2010; **12**: 53–61.
- 76 Askegard-Giesmann JR, Besner GE, Fabia R, Caniano DA,

Preston T, Kenney BD. Extracorporeal membrane oxygenation as a lifesaving modality in the treatment of pediatric patients with burns and respiratory failure. *J Pediatr Surg* 2010; **45**: 1330–35.

77 Lynch JE, Hayes D Jr, Zwischenberger JB. Extracorporeal CO(2) removal in ARDS. *Crit Care Clin* 2011; **27**: 609–25.

78 Kreyer S, Scaravilli V, Linden K, et al. early utilization of extracorporeal co2 removal for treatment of acute respiratory distress syndrome due to smoke inhalation and burns in sheep. *Shock* 2016; **45**: 65–72.

79 Hale DF, Cannon JW, Batchinsky AI, et al. Prone positioning improves oxygenation in adult burn patients with severe acute respiratory distress syndrome. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; **72**: 1634–39.

80 White CE, Batchinsky AI, Necsoiu C, et al. Lower interbreath interval complexity is associated with extubation failure in mechanically ventilated patients during spontaneous breathing trials. *J Trauma* 2010; **68**: 1310–16.

81 Jonkam C, Zhu Y, Jacob S, et al. Assessment of combined muscarinic antagonist and fi brinolytic therapy for inhalation injury.

J Burn Care Res 2012; **33**: 524–31.

82 Ikeuchi H, Sakano T, Sanchez J, Mason AD Jr, Pruitt BA Jr.

The effects of platelet-activating factor (PAF) and a PAF antagonist (CV-3988) on smoke inhalation injury in an ovine model. *J Trauma*

1992; **32**: 344–50.

83 Ogura H, Cioffi WG, Okerberg CV, et al. The effects of pentoxifylline

on pulmonary function following smoke inhalation. *J Surg Res* 1994;

56: 242–50.

84 Zhou X, Wang D, Ballard-Croft CK, Simon SR, Lee HM,

Zwischenberger JB. A tetracycline analog improves acute

respiratory distress syndrome survival in an ovine model.

Ann Thorac Surg 2010; **90**: 419–26.

85 Kowal-Vern A, Orkin BA. Antithrombin in the treatment of burn

trauma. *World J Crit Care Med* 2016; **5**: 17–26.

86 Kowal-Vern A, Walenga JM, McGill V, Gamelli RL. The impact of

antithrombin (H) concentrate infusions on pulmonary function in

the acute phase of thermal injury. *Burns* 2001; **27**: 52–60.

87 Kowal-Vern A, Bourdon P, Latenser BA, Wiley DE, Dennis AJ,

Casey L. Comparison of plasma and bronchoalveolar lavage antithrombin and pro-inflammatory cytokine levels in burn patients.

J Burn Care Rehabil 2005; **26** (suppl): S78.

88 Demling RH. Smoke inhalation lung injury: an update. *Eplasty* 2008; **8**: e27.

89 Enkhbaatar P. Thermal lung injury and acute smoke inhalation.

Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 5th ed. London, UK: McGraw-Hill Education, 2015.

90 Traber DL, Herndon DN, Enkhbaatar P, Maybauer MO, Maybauer DM. Pathophysiology of inhalation injury. In: Herndon DN, ed. Total burn care, 4th edn, London, UK: Saunders, Elsevier, 2013.

91 Sadowska AM. N-Acetylcysteine mucolysis in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2012; **6**: 127–35.

92 Brown M, Desai M, Traber LD, Herndon DN, Traber DL.

Dimethylsulfoxide with heparin in the treatment of smoke inhalation injury. *J Burn Care Rehabil* 1988; **9**: 22–25.

93 Desai MH, Mlcak R, Richardson J, Nichols R, Herndon DN.

Reduction in mortality in pediatric patients with inhalation injury with aerosolized heparin/N-acetylcystine [correction of acetylcystine therapy]. *J Burn Care Rehabil* 1998; **19**: 210–12.

94 Miller AC, Rivero A, Ziad S, Smith DJ, Elamin EM. Influence of nebulized unfractionated heparin and N-acetylcysteine in acute lung injury after smoke inhalation injury. *J Burn Care Res* 2009; **30**: 249–56.

95 Olson ST, Bjork I. Predominant contribution of surface approximation to the mechanism of heparin acceleration of the antithrombin-thrombin reaction. Elucidation from salt concentration effects. *J Biol Chem* 1991; **266**: 6353–64.

96 Olson ST, Bjork I, Sheffer R, Craig PA, Shore JD, Choay J. Role of the antithrombin-binding pentasaccharide in heparin acceleration of antithrombin-proteinase reactions. Resolution of the antithrombin conformational change contribution to heparin rate enhancement. *J Biol Chem* 1992; **267**: 12528–38.

97 Walker PF, Buehner MF, Wood LA, et al. Diagnosis and management of inhalation injury: an updated review. *Crit Care* 2015; **19**: 351.

98 Steinvall I, Bak Z, Sjoberg F. Acute respiratory distress syndrome is

as important as inhalation injury for the development of respiratory dysfunction in major burns. *Burns* 2008; **34**: 441–51.

99 Zak AL, Harrington DT, Barillo DJ, Lawlor DF, Shirani KZ, Goodwin CW. Acute respiratory failure that complicates the resuscitation of pediatric patients with scald injuries.

J Burn Care Rehabil 1999; **20**: 391–99.

100 Agee RN, Long JM 3rd, Hunt JL, et al. Use of ¹³³xenon in early diagnosis of inhalation injury. *J Trauma* 1976; **16**: 218–24.

101 Lin WY, Kao CH, Wang SJ. Detection of acute inhalation injury in fire victims by means of technetium-99m DTPA radioaerosol inhalation lung scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 1997; **24**: 125–29.

102 Peitzman AB, Shires GT 3rd, Teixidor HS, Curreri PW, Shires GT. Smoke inhalation injury: evaluation of radiographic manifestations and pulmonary dysfunction. *J Trauma* 1989; **29**: 1232–29.

103 Reske A, Bak Z, Samuelsson A, Morales O, Seiwerts M, Sjoberg F. Computed tomography—a possible aid in the diagnosis of smoke inhalation injury? *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; **49**: 257–60.

104 Schall GL, McDonald HD, Carr LB, Capozzi A. Xenon

ventilation-perfusion lung scans. The early diagnosis of inhalation injury. *JAMA* 1978; **240**: 2441–45.

105 Teixidor HS, Rubin E, Novick GS, Alonso DR. Smoke inhalation: radiologic manifestations. *Radiology* 1983; **149**: 383–87.

106 Brown DL, Archer SB, Greenhalgh DG, Washam MA, James LE, Warden GD. Inhalation injury severity scoring system: a quantitative method. *J Burn Care Rehabil* 1996; **17** (6 Pt 1): 552–57.

107 Hollingsed TC, Saffell JR, Barton RG, Craft WB, Morris SE. Etiology and consequences of respiratory failure in thermally injured patients. *Am J Surg* 1993; **166**: 592–97.

108 Khoo AK, Lee ST, Poh WT. Tracheobronchial cytology in inhalation injury. *J Trauma* 1997; **42**: 81–85.

109 Madnani DD, Steele NP, de Vries E. Factors that predict the need for intubation in patients with smoke inhalation injury. *Ear Nose Throat J* 2006; **85**: 278–80.

110 Masanes MJ, Legendre C, Lioret N, Saizy R, Lebeau B. Using bronchoscopy and biopsy to diagnose early inhalation injury. Macroscopic and histologic findings. *Chest* 1995; **107**: 1365–69.

- 111 Petroff PA, Hander EW, Clayton WH, Pruitt BA. Pulmonary function studies after smoke inhalation. *Am J Surg* 1976; **132**: 346–51.
- 112 Ryan CM, Schoenfeld DA, Thorpe WP, Sheridan RL, Cassem EH, Tompkins RG. Objective estimates of the probability of death from burn injuries. *N Engl J Med* 1998; **338**: 362–66.
- 113 Ihara K, Fujuda S, Enkhtaivan B, et al. Abstract 19670: adipose-derived mesenchymal stem cells attenuate pulmonary microvascular hyperpermeability after smoke inhalation. *Circulation* 2015; **132** (suppl 3): A19670.
- 114 Garcia-Avello A, Lorente JA, Cesar-Perez J, et al. Degree of hypercoagulability and hyperfibrinolysis is related to organ failure and prognosis after burn trauma. *Thromb Res* 1998; **89**: 59–64.
- 115 Kowal-Vern A, McGill V, Walenga JM, Gamelli RL. Antithrombin III concentrate in the acute phase of thermal injury. *Burns* 2000; **26**: 97–101.
- 116 Lavrentieva A, Kontakiotis T, Bitzani M, et al. The efficacy of antithrombin administration in the acute phase of burn injury. *Thromb Haemost* 2008; **100**: 286–90.

- 117 Niedermayr M, Schramm W, Kamolz L, et al. Antithrombin deficiency and its relationship to severe burns. *Burns* 2007; **33**: 173–78.
- 118 Sarnaik AP, Daphtary KM, Meert KL, Lieh-Lai MW, Heidemann SM. Pressure-controlled ventilation in children with severe status asthmaticus. *Pediatr Crit Care Med* 2004; **5**: 133–38.
- 119 Endorf FW, Gamelli RL. Inhalation injury, pulmonary perturbations, and fluid resuscitation. *J Burn Care Res* 2007; **28**: 80–83.
- 120 Oscier C, Emerson B, Handy JM. New perspectives on airway management in acutely burned patients. *Anaesthesia* 2014; **69**: 105–10.
- 121 Goh CT, Jacobe S. Ventilation strategies in paediatric inhalation injury. *Paediatr Respir Rev* 2015; published online Oct 24.
DOI:10.1016/j.prrv.2015.10.005.
- 122 Ruddy RM. Smoke inhalation injury. *Pediatr Clin North Am* 1994; **41**: 317–36.
- 123 Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; **2**: 319–23.
- 124 Sousse LE, Herndon DN, Andersen CR, et al. High tidal volume decreases adult respiratory distress syndrome, atelectasis, and

ventilator days compared with low tidal volume in pediatric burned patients with inhalation injury. *J Am Coll Surg* 2015; **220**: 570–78.

125 Suresh R, Kupfer Y, Tessler S. Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; **343**: 660–61.

126 Thompson BT, Bernard GR. ARDS Network (NHLBI) studies: successes and challenges in ARDS clinical research. *Crit Care Clin* 2011; **27**: 459–68.

127 Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2006; **34**: 1311–18.

128 Sen S, Heather J, Palmieri T, Greenhalgh D. Tracheostomy in pediatric burn patients. *Burns* 2015; **41**: 248–51.

129 Qing Y, Cen Y, Liu XX, Xu XW, Wang HS. Analysis of extubation time and late complications after early tracheotomy in patients with inhalation injury. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2011; **27**: 131–34 (in Chinese).

130 Gonzales JN, Lucas R, Verin AD. The acute respiratory distress

syndrome: mechanisms and perspective therapeutic approaches.

Austin J Vasc Med 2015; **2**: 1009–14.

131 Agarwal N, Petro J, Salisbury RE. Physiologic profile monitoring in

burned patients. *J Trauma* 1983; **23**: 577–83.

	Pacientes Pediátricos	Pacientes Adultos
Distensibilidad de la vía aérea	Alta ¹¹⁸	Baja ¹¹⁹
Riesgo de sobrecarga hídrica	Alta ¹²⁰	Baja ¹²¹
Edema pulmonar	Frecuente ¹²²	Menos frecuente ¹²³
Volumen tidal	9-10 mL/kg ¹²⁴	6-8 mL/kg ¹²⁵
Presión de la vía aérea	Baja ¹²⁶	Alta ¹²⁷

Estenosis traqueal postraquetomía	Frecuente ¹²⁸	Menos frecuente ¹²⁹
Insuficiencia cardíaca aguda	Frecuente ¹³⁰	Menos frecuente ¹³¹

Tabla 1. Pacientes con quemaduras pediátricos versus adultos: diferencias en las variables fisiopatológicas.