

MATERIAL SUPLEMENTARIO

TABLA 1E. EFECTOS FISIOLÓGICOS DE LA HIPERCAPNIA

<p>SISTEMA NERVIOSO CENTRAL</p>	<p>Estimulación ventilatoria Anestesia general a niveles altos Vasodilatación cerebral Aumento de la presión intracraneal Incremento del tono simpático Disminución del tono parasimpático</p>
<p>CARDIOVASCULAR</p>	<p><u>Efectos directos</u> Disminución de la contractilidad cardíaca y de la musculatura vascular lisa Disminución de la pos-carga y vasodilatación sistémica <u>Efectos secundarios del aumento del tono simpático</u> Aumento de la frecuencia cardíaca Incremento de la contractilidad miocárdica Incremento de la capacitancia venosa Aumento en el retorno venoso Aumento del gasto cardíaco</p>
<p>PULMONAR</p>	<p>Vasoconstricción y aumento de la resistencia vascular pulmonar Aumento de la fracción de shunt Aumento de la compliancia pulmonar (modulación de interacción actina/miosina y/o aumento de la producción de surfactante (probable) Aumento de contractilidad diafragmática (modelos animales)</p>
<p>METABÓLICO</p>	<p>Disminución del consumo de oxígeno Alteración de la utilización energética a nivel celular</p>
<p>RENAL/IÓNICO</p>	<p>Incremento en la secreción de hidrogeniones y reabsorción de HCO₃⁻ Vasoconstricción renal adrenérgica a niveles altos Incremento en la reabsorción de sodio Hiperpotasemia leve</p>
<p>SANGUÍNEO</p>	<p>Aumento leve de la concentración de hematocrito y hemoglobina Disminución de la afinidad de oxígeno por la hemoglobina (incremento del p50) Inhibición de la secreción de eritropoyetina</p>

TABLA 2E. ESTUDIOS PRE-CLÍNICOS EN ACIDOSIS HIPERCÁPNICA

ESTUDIO	MODELO EXPERIMENTAL	TIPO DE INJURIA	CONCENTRACIÓN DE CO ₂	EFECTO
Broccard 2001 ²⁷	Ex vivo (conejos)	VILI	PaCO ₂ objetivo: 70-100 mmHg	AH redujo la permeabilidad microvascular, edema pulmonar y el contenido de proteínas en BAL en modelo ex vivo de VILI
Halbertsma 2008 ²⁸	In vivo (ratones)	VILI	2, 4%	AH disminuyó la concentración de neutrófilos y de citoquinas en BAL (IL- β , FNT- α , IL-6, KC)
Pelketova 2010 ²⁹	In vivo (ratones)	VILI	Curva dosis respuesta (0, 5, 12, 25%)	AH mejoró la mecánica pulmonar y la permeabilidad, reduciendo las concentraciones de TNF- α y la expresión del gen COX 2
Contreras 2012 ²⁵	In vivo (ratas), in vitro células pulmonares epiteliales	VILI	5%	AH redujo el VILI, y la concentración de citoquinas en BAL (IL-6, TNF- α , CINC-1). VILI moderado previno la degradación I κ B a nivel citoplásmico y la translocación nuclear del p65
Yang 2013 ²⁶	In vivo (ratas), in vitro células pulmonares epiteliales	VILI	PaCO ₂ objetivo: 80-100 mmHg	AH atenuó el aumento de la permeabilidad microvascular, stress oxidativo e inflamación. AH redujo la activación de la caspasa-3 (apoptosis), MPO, MDA, e incrementó los niveles de SOD secundario a inhibición de la vía ASK-1 JNK/p38
Otulakowski 2014 ³⁰	Ex-vivo (ratones) e in vitro células epiteliales alveolares	VILI	12%	La hipercapnia previno la activación del EGFR y de la vía MAPK p44/42 in vitro. La activación del TNFR se redujo in vivo

Doerr 2005 ³⁵	Ex-vivo (ratas) e in vitro células epiteliales alveolares	VILI	12%, in vitro pCO ₂ : 119 mmHg	AH redujo la formación de edema pulmonar in vivo y el resellado de la membrana plasmática in vivo e in vitro
O'Toole 2009 ³⁶	In vitro	"Scratch wound assay"	10, 15%	Los niveles de CO ₂ redujeron la velocidad de la reparación tisular y la migración celular vía inhibición de la vía NF-κB
Shibata 1998 ⁴²	In vivo (rata)	Radicales libres	25%	AH atenuó el daño inducido por radicales libres por la inhibición de la vía de la xantina-oxidasa y mejoró la permeabilidad pulmonar
Laffey 2000 ⁴³	Ex vivo (conejos)	Isquemia-reperfusión pulmonar	12%	AH atenuó el daño inducido por isquemia-reperfusión y el daño a nivel sistémico. Se redujeron los niveles de TNF α en BAL. Se AH redujo la apoptosis
Laffey 2003 ⁴⁴	In vivo (ratas)	Isquemia-reperfusión mesentérica	Curva dosis respuesta (0, 2.5, 5, 10, 20%)	AH atenuó la permeabilidad microvascular inducido por isquemia-reperfusión, mejoró la mecánica pulmonar y la oxigenación. Concentraciones mayores del 5% no mostraron mayor beneficio

AH: acidosis hipercápnica; IL-β: interleukin beta; TNF-α: tumoral necrosis factor-α; IL-6: interleukin-6; KC: keratocyte-derived chemokine; CINC-1: cytokine-induced neutrophil chemoattractant-1; ASK1: Apoptosis signal-regulating kinase-1; JNK: c-Jun terminal kinase; EGFR: endotelial growth factor receptor; MAPK p44/42: mitogen-activated protein kinase p44/42; NFκB: nuclear factor kappa B; TNFR: tumoral necrosis factor receptor.

Tabla modificada de Contreras M y col. *Curr Opin Anesthesiol* 2015, 28:26–37⁷². Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved

TABLA 3E. EFECTOS INMUNOMODULADORES DE LA HIPERCAPNIA

POSITIVOS

Inhibición de la xantina oxidasa y de la formación de radicales libres de oxígeno

Reducción de la migración de neutrófilos a nivel respiratorio

Disminución de la liberación de citoquinas inflamatorias a nivel leucocitario y endotelial (TNF- α , IL-8, IL-6)

Inhibición de la quimiotaxis de neutrófilos

Inhibición de la sintasas de óxido nítrico

NEGATIVOS

Alteración de la fagocitosis y capacidad bactericida de los neutrófilos en modelos experimentales de neumonía

Disminución de la síntesis de anticuerpos

Aumento de la activación del complemento

Disminución del aclaramiento del edema alveolar a través de alteración en la endocitosis de la bomba Na^+/K^+ -ATPasa

Alteración y retardo en la reparación pos VILI

TABLA 4E. ESTRATEGIAS VENTILATORIAS Y NIVELES DE CO₂ EN ESTUDIOS CLÍNICOS EN PACIENTES CON SDRA

ESTUDIO	REDUCCIÓN DE MORTALIDAD	PaCO₂ VM standard (mmHg, media +/- SD)	PaCO₂ VM protectora (mmHg, media +/- SD)	Buffer
ARDSNet ⁵⁴	SI	35.8 ± 8.0	40.0 ± 10.0	SI
Amato ⁵⁵	SI	36.0 ± 1.5	58.0 ± 3.0	NO
Brochard ⁵⁶	NO	41.0 ± 7.5	59.5 ± 19.0	NO
Brower ⁵⁷	NO	40.1 ± 1.6	50.3 ± 3.5	SI
Stewart ⁵⁸	NO	46 ± 10.0	54.5 ± 15	NO