



Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda

Guillermo David Hernández-López,* Sergio Edgar Zamora Gómez,* Luis Antonio Gorordo Del Sol,**
María Teresa Arizbeth García-Román,** Ahgriel Jiménez-Ruiz,** Byron Israel Tercero Guevara**

RESUMEN

El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) es una causa importante de insuficiencia respiratoria aguda que se asocia a menudo con falla orgánica múltiple. Se caracteriza por la presencia de edema pulmonar e hipoxemia refractaria. Varios trastornos clínicos pueden precipitar el SIRA, incluyendo neumonía, sepsis, aspiración del contenido gástrico y trauma mayor. El desarrollo de estudios clínicos y experimentales ha permitido el avance en la comprensión de los mecanismos responsables de la patogénesis y la resolución de la lesión pulmonar, incluyendo la contribución de factores ambientales y genéticos. La mejoría en la sobrevida se ha logrado con el uso de la ventilación pulmonar protectora y la posición prono. El edema pulmonar posiblemente es el factor patogénico más relevante para la gravedad y el resultado del SIRA. La sobrecarga de líquidos debe evitarse durante el manejo de este grupo de pacientes. Varias técnicas de monitorización están disponibles para alcanzar este objetivo. Recientemente fue publicada la nueva definición de SIRA y esta definición, basada en la gravedad, orienta al tratamiento mediante la introducción de tres niveles de gravedad respiratoria con base en el índice $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y de la presión positiva al final de la espiración. La ventilación mecánica con parámetros de protección pulmonar sigue siendo la clave para un mejor resultado en el SIRA. El uso de bloqueadores neuromusculares durante periodos cortos en la etapa inicial del síndrome, la ventilación protectora, la posición prono en el SIRA grave y la oxigenación con membrana extracorpórea han mostrado un efecto beneficioso en diversos estudios aleatorizados. El reconocimiento temprano de factores de riesgo y evitar factores agravantes durante la estancia hospitalaria del paciente pueden ayudar a disminuir su desarrollo. El progreso futuro en el abordaje de este síndrome dependerá del desarrollo de nuevos agentes terapéuticos que pueden facilitar y mejorar la reparación de pulmón.

Palabras clave: síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), edema pulmonar, presión positiva al final de la espiración (PEEP).

ABSTRACT

The acute respiratory distress syndrome (ARDS) is an important cause of acute respiratory failure that is often associated with multiple organ failure. Is characterized by pulmonary edema and refractory hypoxemia. Several clinical disorders can precipitate ARDS, including pneumonia, sepsis, aspiration of gastric contents, and major trauma. Based on both experimental and clinical studies, progress has been made in understanding the mechanisms responsible for the pathogenesis and the resolution of lung injury, including the contribution of environmental and genetic factors. Lung edema is likely the single pathogenic factor more relevant for ARDS severity and outcome. Fluid overload must be avoided. Several monitoring techniques are available to reach this target. Recently, the new definition of ARDS has been published, and this definition suggested severity-oriented respiratory treatment by introducing three levels of severity according to $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ and positive end-expiratory pressure. Lung-protective ventilation is still the key of better outcome in ARDS. Improve survival has been achieved with the use of lung-protective ventilation, short-term use of neuromuscular blockade at initial stage of mechanical ventilation, prone position in severe ARDS and extracorporeal membrane oxygenation showed beneficial efficacy in randomized trials. Therefore, early recognition of ARDS risk factors and the avoidance of aggravating factors during the patient's hospital stay

* Médico Adscrito, Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Juárez de México.

** Residente de Primer Grado, Medicina Crítica, Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Juárez de México, OPD.

can help decrease its development. Future progress will depend on developing novel therapeutics that can facilitate and enhance lung repair.

Key words: Acute respiratory distress syndrome (ARDS), pulmonary edema, positive end-expiratory pressure (PEEP).

INTRODUCCIÓN

En 1967 David Ashbaugh y cols. informaron sobre una serie de 12 pacientes con inicio agudo de taquipnea, hipoxemia, disminución de la distensibilidad del sistema respiratorio e infiltrados difusos en la radiografía de tórax. Cuatro años después esta constelación de signos y síntomas fue oficialmente llamada el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA). En la década de los años 80 el entendimiento del SIRA aumentó al identificarse las condiciones clínicas específicas que predisponían al paciente al desarrollo del síndrome.¹ Originalmente, la mayor parte de las definiciones requería de tres criterios clínicos básicos:

- Hipoxemia.
- Disminución de la distensibilidad respiratoria.
- Anormalidades en la radiografía de tórax.

Con la disponibilidad y utilización de la cateterización de la arteria pulmonar en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), el SIRA fue subsecuentemente identificado como un edema pulmonar no cardiogénico, caracterizado por aumento en la permeabilidad de la membrana alvéolo-capilar. En esta revisión se discutirá el conocimiento actual de la fisiopatología y epidemiología, así como las estrategias terapéuticas actuales para el manejo del SIRA.

La definición y los criterios para el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda se resumieron de manera inicial en la American-European Consensus Conference on ARDS en 1994, en donde se definió la lesión pulmonar aguda (LPA) como un síndrome de inflamación y permeabilidad incrementada junto a una constelación de alteraciones clínicas, radiológicas y fisiológicas que no pueden explicarse, pero que pueden coexistir con hipertensión auricular izquierda o capilar pulmonar.

La definición de los términos de LPA y SIRA logrados en 1994 durante la AECC permitió la investigación en la epidemiología, la fisiopatología y el tratamiento de la LPA/SIRA. La hipoxemia constituye la piedra angular en la definición del síndrome. Este grupo también describió al SIRA como la forma más grave de lesión pulmonar aguda, con los siguientes criterios:

- Relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg independientemente de la presión positiva al final de la espiración (PEEP) empleada en el ventilador.
- Presencia de opacidades bilaterales en la radiografía de tórax.
- Presión capilar pulmonar (PCP) < 18 mmHg sin datos de hipertensión de la aurícula izquierda.²

En un nuevo consenso desarrollado en 2012 con un grupo de expertos de la Sociedad Europea de Medicina Crítica se desarrolló la definición de Berlín, enfocada en tres aspectos fundamentales: factibilidad, fiabilidad y validez (Cuadro 1).

Con base en los valores del índice $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, valorado con el paciente asistido con ventilación mecánica que incluye el empleo de PEEP o presión positiva de la vía aérea (CPAP) ≥ 5 mm H₂O, el grupo definió tres categorías de gravedad del SIRA mutuamente excluyentes y basadas en el grado de hipoxemia, con base en los valores de la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$:

- Leve ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 200-300 mmHg).
- Moderado ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 100-200 mmHg).
- Grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$).

No toma en consideración el resto de elementos de la definición previa (Cuadro 2).

Estas categorías de SIRA se correlacionan significativamente en forma directa con la mortalidad ($p < 0.001$). En un análisis *post-hoc* los autores identificaron una categoría de pacientes con alto riesgo de mortalidad (52%), aquellos con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ y distensibilidad estática ≤ 20 mL/cm H₂O o volumen espirado corregido por minuto ≥ 13 L/min.

Debido a que la PEEP puede afectar notablemente la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, un nivel mínimo de PEEP (5 cm H₂O) en cualquier nivel de gravedad se incluyó en la definición de SIRA. Los autores eliminaron definitivamente el concepto de LPA y fue reemplazado por el de SIRA leve e incluyeron cuatro variables más para la forma grave: severidad radiográfica, distensibilidad del sistema respiratorio (≤ 40 cm H₂O), PEEP (≥ 10 cm H₂O) y volumen espirado corregido por minuto (≥ 10 L/min).³

**Cuadro 1.** Definiciones de lesión pulmonar aguda y SIRA.

Características	Definición *AECC	Definición Berlín 2012
Inicio	Agudo	≤ 7 días desde el inicio de patología clínica predisponente.
Anormalidades radiográficas	Opacidades bilaterales	Opacidades bilaterales en la radiografía o tomografía no atribuibles a derrame pleural, atelectasia o nódulos.
Edema pulmonar no cardiogénico	No evidencia de elevación de la presión de aurícula izquierda, o presión capilar pulmonar ≤ 18 mmHg	Insuficiencia respiratoria no atribuible a edema pulmonar o sobrecarga de volumen.
Oxigenación	Relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ≤ 300 mmHg Lesión pulmonar aguda ≤ 200 mmHg SIRA	Relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ con empleo de $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ de PEEP: 201-300 mmHg SIRA leve 101-200 mmHg SIRA moderado < 100 mmHg SIRA grave
Condición predisponente	No especificada	Falla respiratoria no explicable completamente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga. Realizar estudios adicionales para descartar edema cardiogénico (por ejemplo, ecocardiografía, determinación de BNP**).

* American-European Consensus Conference. ** Péptido natriurético cerebral.

Cuadro 2. Categorías del SIRA y su correlación con mortalidad.

Categoría	Magnitud de la hipoxemia Relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg)	Mortalidad (%)
Leve	> 200 ≤ 300	27
Moderada	> 100 ≤ 200	32
Grave	< 100	45

EPIDEMIOLOGÍA

Las principales razones de la fluctuación de los datos de la incidencia pueden ser las diversas definiciones de SIRA utilizadas y las dificultades en la identificación de todos los casos en una determinada área geográfica. La primera estimación de la incidencia de SIRA se basó en los estudios del grupo de trabajo del Instituto Nacional de Corazón y Pulmón (NHLI) en 1972, citando una cifra de 150,000 casos por año en Estados Unidos. Suponiendo una población de 200 millones para Estados Unidos, durante la década de 1970 esto representó una incidencia de 75/100,000 habitantes/año. El estudio ALIEN mostró que la incidencia del SIRA en la era actual de la ventilación mecánica protectora se situó en 7.2/100,000/año, esta cifra fue mucho más baja que 75/100,000/año generalmente citado en la literatura y la de 58.7/100,000/año y 33.8/100,000/año informadas recientemente en Estados Unidos.

Las diferencias demográficas, culturales, económicas y de los sistemas de la salud entre Estados Unidos y Europa pueden también explicar la magnitud de diferencia entre los resultados del estudio ALIEN que demostraron que a pesar del empleo de ventilación protectora la mortalidad del SIRA es mayor de 40%.⁴

Los pacientes con SIRA representan aproximadamente 5% de los pacientes hospitalizados con asistencia mecánica respiratoria. La mayoría de los estudios han demostrado que las tasas de SIRA leves representan sólo 25% de los pacientes con SIRA, mientras que los pacientes con SIRA moderado o grave representan 75% restante. Aproximadamente un tercio de los pacientes con SIRA leve al inicio más tarde progresa a enfermedad moderada o grave; la identificación de los factores asociados con la progresión del SIRA leve requiere más estudio.⁵

Los factores de riesgo clínico para el desarrollo del SIRA incluyen la lesión pulmonar directa, como la aspiración, la infección pulmonar, el ahogamiento, la inhalación de tóxicos y la lesión pulmonar indirecta debida a una respuesta inflamatoria sistémica descontrolada. Las principales causas relacionadas con la lesión pulmonar indirecta son sepsis, pancreatitis, transfusión masiva (> 15 unidades/24h), politrauma y embolismo graso (Cuadro 3).

Entre las principales causas precipitantes del síndrome destacan la sepsis, neumonía, pancreatitis, trauma,

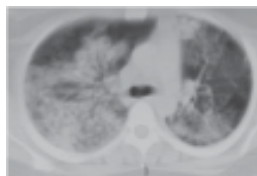
embolismo graso, broncoaspiración y el consumo de drogas. En la actualidad se han identificado factores de riesgo definitivos para el desarrollo de SIRA, tales como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), contusión pulmonar, inhalación de sustancias tóxicas y ahogamiento, entre otros. Se ha observado que la presencia de un factor de riesgo se asocia con 25% de riesgo de desarrollo de SIRA; dos factores de riesgo con 42% y tres factores de riesgo hasta con 85%. El síndrome se desarrolla entre las primeras 24 a 72 h después del suceso precipitante y constituye una respuesta localizada a un proceso sistémico^{6,7} (Cuadro 4).

Cuadro 3. Condiciones clínicas predisponentes y factores de riesgo.

Condiciones predisponentes	Proporción de pacientes con condición que desarrollan SIRA
Choque	18 %
Aspiración	17 %
Cirugía aórtica	17 %
Cirugía de emergencia	17 %
Cirugía cardíaca	10 %
Abdomen agudo	9 %
Trauma craneoencefálico	9 %
Neumonía	8 %
Modificadores de riesgo	Riesgo relativo para desarrollar SIRA
Índice de masa corporal > 30	1.75
Diabetes	0.55
Hipoalbuminemia	1.58
FiO ₂ > 35%	2.77
pH < 7.35	1.73
Taquipnea	1.99

Cuadro 4. Principales causas del síndrome.

Causas directas	Causas indirectas
Neumonía Aspiración Inhalación de tóxicos Contusión pulmonar Vasculitis pulmonar	Sepsis extrapulmonar Pancreatitis SRIS <ul style="list-style-type: none"> • Trauma • Pancreatitis Quemaduras graves



* Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

FISIOPATOLOGÍA

Durante el transcurso del SIRA se identifican tres fases: exudativa, proliferativa temprana y proliferativa tardía. La fase exudativa, por lo común, abarca las primeras 24 a 48 h, seguida de la fase fibroproliferativa, días dos a siete y la fase de fibrosis, después del día siete.

El SIRA se trata de una patología cuya base es inflamatoria, producida por la lesión directa al endotelio y epitelio de los pulmones, acompañado de la activación de múltiples citocinas, sea de etiología pulmonar como infección o exposición a inhalantes tóxicos, o bien, extrapulmonar como sepsis, pancreatitis, traumatismos, politransfusión, entre otros. Los macrófagos alveolares, las células dendríticas y las células epiteliales bronquiales están equipadas con los llamados receptores de reconocimiento de patrones (RsRP), que detectan y responden a señales de estrés exógeno y endógeno. La familia de proteínas RsRP incluye miembros del receptor de tipo Toll (TLR), receptor de lectina tipo C, entre otros. La participación de estos RsRP inicia una compleja serie de cascadas de señalización inflamatoria que guían la respuesta inmune del huésped para eliminar las amenazas microbianas y las no microbianas. Además, estos receptores posteriormente dirigen la fase de la reparación de tejidos. Recientemente se ha documentado la participación de los inflamomas, complejos intracelulares multiproteicos que facilitan la activación de la cisteína-proteasa Caspasa-1; hasta el momento se han descrito al menos cuatro complejos de inflamomas que activan la caspasa-1 en respuesta a infecciones microbianas y a diversas condiciones exógenas y endógenas de estrés.

La lesión endotelial es activada de forma local y sistémica, generando aumento de la permeabilidad vascular y expresión de moléculas de adhesión, como la endotelina-1 que es un péptido proinflamatorio y vasoconstrictor; el daño al endotelio microvascular es la causa inicial del aumento de la permeabilidad y, por lo tanto, de la formación de edema intersticial en el SIRA.⁸⁻¹⁰



Recordemos que el epitelio alveolar es predominantemente plano monoestratificado, constituido por 90% de neumocitos tipo I, los cuales están adheridos a una lámina basal y llevan a cabo el intercambio gaseoso, tienen pocas mitocondrias y tienen gran fuerza de unión entre ellos, y neumocitos tipo II, que son células cuboideas con microvellosidades hacia la luz alveolar, con alta cantidad de mitocondrias, retículo sarcoplásmico rugoso y aparatos de Golgi, ocupan 10% de la superficie del epitelio alveolar y son responsables de la formación de neumocitos tipo I, síntesis, excreción y reabsorción de factor surfactante, y equilibrio de líquidos y electrolitos intraalveolares. Durante el SIRA el daño alveolar mediado por citosinas proinflamatorias y neutrófilos genera disfunción de la regulación del líquido alveolar, el primer mecanismo perdido es la apertura de las uniones intercelulares, medido por la destrucción de proteínas de unión como la claudina y la zona *occludens* tipo 1, 2 y 3, y ya que hasta 90% de la resistencia al paso de proteínas está mediado por la barrera alvéolo-capilar, el paso de proteínas a la luz alveolar genera un gradiente de presión coloidosomótica que atrae agua al espacio alveolar; el segundo mecanismo es la ineficiencia de los canales iónicos, dañados por endotoxinas bacterianas, IL-6 e IL-8, generando disfunción del canal epitelial de sodio sensible a amiloride (ENaCs), del regulador de conductancia transmembrana asociado a fibrosis quística (CFaTCR) y múltiples acuaporinas, que son bombas dependientes de sodio-potasio ATPasa en la región basolateral de los neumocitos tipo I y II, generando acúmulo de electrolitos a nivel alveolar e intracelular, creando flujo de líquido hacia el espacio alveolar, además colección anormal de líquido intracelular, y por lo tanto, edema de los neumocitos, con la consecuente activación de la apoptosis celular temprana.¹¹⁻¹²

Los neutrófilos son las principales células que median el proceso de lesión; el endotelio pulmonar expresa P-selectina y moléculas de adhesión intracelular tipo 1 (ICAM-1), que atraen al neutrófilo al parénquima pulmonar, además que otras quimiocinas como C5a, leucotrieno B₄, IL-8, CD11, CD18 y las endotoxinas bacterianas activan al neutrófilo y lo tornan rígido, generando este cambio reológico que impide que el neutrófilo sea eliminado del intersticio hacia la circulación. Una vez que el neutrófilo se encuentra activado libera en el espacio intersticial y alveolar proteasas, como la neutrófilo elastasa, que rompen la matriz extracelular de los neumocitos tipo 1 y 2, otras enzimas como la colagenasa, gelatinasa A y B que rompen las fibras de colágeno tipo I, IV y VII, con mayor inestabilidad de la pared vascular y alveolar, y en respuesta compensatoria, activan un proceso regenerativo que derivará en fibrosis pulmonar; de la misma forma, dichas citosinas proin-

matorias activan al factor nuclear kappa-B (NFkB), el cual inicia, amplifica y mantiene la cascada de citosinas proinflamatorias.¹³ El estrés oxidativo generado por las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, liberadas en respuesta a la lesión endotelial, dañan a la membrana celular, en particular a la unión de los enlaces lipídicos, lo que aumenta la permeabilidad de la membrana celular; las especies reactivas al oxígeno disminuyen la capacidad de las bombas reguladoras de agua y electrolitos en los neumocitos tipo 1 y 2, generando estasis de electrolitos, cambio del gradiente de presión hidrostático y consecuente edema celular, que a su vez conduce a muerte celular temprana.¹⁴⁻¹⁶

El papel de los mediadores celulares y humores en el desarrollo del SIRA ha sido estudiado de manera clásica; sin embargo, en la actualidad el papel del sistema renina-angiotensina (SR-A) es motivo de investigación. El SR-A se cree que contribuye a la fisiopatología del SIRA mediante el aumento de la permeabilidad vascular. La enzima convertidora de angiotensina (ECA) es una enzima clave del SR-A, convierte la angiotensina I inactiva en el péptido estimulante de aldosterona y vasoactivo, angiotensina II y también metaboliza cininas, junto con muchos otros péptidos biológicamente activos. El SR-A al dirigir una señal para el receptor de la angiotensina 1 (RAT1) media la vasoconstricción, la permeabilidad y la fibrosis alveolar. Una variante de la ECA1, la ECA2, desvía la señal del SR-A para los receptores de angiotensina 2 (RAT2), que promueve la vasodilatación, disminuye la permeabilidad alveolar y la apoptosis, oponiéndose de este modo al mecanismo de señalización potencialmente perjudicial.^{17,18}

CUADRO CLÍNICO

De manera característica los pacientes con el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda inicialmente manifiestan disnea de inicio agudo; el análisis de los gases en sangre arterial muestra hipoxemia, que no se corrige con el aporte de oxígeno suplementario. Ante la sospecha inicial del SIRA es importante considerar los factores de riesgo que se vinculen con su desarrollo. La certeza diagnóstica del síndrome puede necesitar un periodo de evaluación de 12 a 24 h. Durante ese tiempo pueden reunirse los criterios diagnósticos que sugirieron en el consenso de Berlín.

Complicaciones

El SIRA se caracteriza, en general, por su curso insidioso con complicaciones frecuentes atribuibles, en algunos casos, a la enfermedad subyacente; en otros, a la hipoxemia y en el resto a las técnicas terapéuticas empleadas. La

lesión pulmonar aguda por sí, como resultado de la liberación de mediadores inflamatorios aunado a la alteración de los mecanismos de defensa normales del pulmón, puede predisponer al paciente a la adquisición de procesos infecciosos nosocomiales, lo cual constituye una causa importante de mortalidad. El cultivo de esputo permite una evaluación adecuada de la flora bacteriana existente y evita el uso indiscriminado de los antibióticos de amplio espectro.

Además, las intervenciones terapéuticas pueden afectar en forma adversa los aspectos específicos de las defensas pulmonares. El uso de volúmenes ventilatorios bajos va encaminado a la disminución de la lesión pulmonar y el empleo de la ventilación mecánica (barotrauma, volutrauma, biotrauma y atelectrauma). A pesar del avance en el tratamiento del SIRA en la última década la mortalidad sigue siendo superior a 40%. Aproximadamente 80% de todas las muertes en pacientes adultos con SIRA se producen dentro de 2-3 semanas después del inicio del síndrome. La causa exacta de la muerte en pacientes con SIRA sigue siendo difícil de alcanzar. Los estudios de autopsia no han puesto de manifiesto por qué mueren los pacientes con SIRA. En la mayoría de los estudios epidemiológicos, utilizando la definición de la AECC, los predictores más comunes de la mortalidad incluyen la edad, la condición médica subyacente, grado de daño pulmonar, extrapulmonar, sepsis y desarrollo de falla orgánica. Sólo una pequeña parte de los pacientes con SIRA muere por hipoxemia. Sin embargo, lesión pulmonar parece predisponer a los pacientes al desarrollo de una respuesta inflamatoria sistémica que culmina en el desarrollo de falla orgánica múltiple (FOM).¹⁹

El SIRA y la FOM comparten una fisiopatología común; tanto el SIRA como la FOM son el resultado de una respuesta inflamatoria corporal total grave, no controlada, aunque si bien no necesariamente involucra bacterias o endotoxinas, la sepsis ha sido generalmente incriminada como la principal condición causante. Datos clínicos y experimentales sugieren que el desarrollo de FOM se debe a la lesión de la barrera epitelial-endotelial alveolar y la migración de las citoquinas producidas en los pulmones a la circulación sistémica. Los estudios experimentales han propuesto que las histonas, principales proteínas nucleares, son capaces de mediar daño a órganos distantes, en particular de los pulmones, y contribuir al desarrollo de FOM.

A la luz de la evidencia actual sobre la lesión pulmonar inducida por el ventilador (LPV) la respuesta inflamatoria inducida por el ventilador puede alterar las vías celulares que son importantes para la función normal de los órganos y tejidos, así como ser parcialmente responsable

del desarrollo de sepsis o un síndrome similar a la sepsis, incluso con cultivos de sangre negativos. Aunque no está claro aún cómo los mediadores de la inflamación ejercen sus efectos perjudiciales en órganos distantes, diversos estudios experimentales han demostrado que la aplicación de estrategias de ventilación mecánica protectora se asocia con disminución de los niveles de citoquinas, disminución de FOM y disminución de la mortalidad.²⁰

Desde la primera publicación que demostró la presencia de hipertensión pulmonar y resistencia vascular pulmonar elevada en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave, el desarrollo de cor pulmonale agudo en SIRA se ha considerado un factor de mal pronóstico. En dos estudios observacionales prospectivos recientes, la ocurrencia de cor pulmonale fue un factor de riesgo de mortalidad a los 28 días. Teniendo en cuenta estos resultados junto con la asociación de los niveles altos de PEEP, presión meseta y presión de la arteria pulmonar elevadas, el monitoreo cuidadoso del cor pulmonale agudo está recomendado en el SIRA.²¹

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Diferenciar las enfermedades o condiciones similares al SIRA sigue siendo un asunto de gran importancia. Actualmente, sólo unos pocos biomarcadores se encuentran disponibles para este propósito. Por ejemplo, el péptido natriurético cerebral (BNP) es utilizado para la diferenciación entre SIRA y edema pulmonar hidrostático. La procalcitonina se incrementa en infección bacteriana, pero no en la infección viral o fúngica; puede ser útil para discriminar entre neumonía bacteriana y el SIRA. Sin embargo, debido a que la sensibilidad de la procalcitonina es tan alta como 70% para la neumonía bacteriana y porque la neumonía bacteriana y la sepsis son condiciones predisponentes comunes para el desarrollo de SIRA, su utilidad es limitada.

Varios factores de crecimiento se han determinado para ser biomarcadores candidatos de SIRA. En este sentido, los niveles pulmonares de factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV) y de factor de crecimiento de queratinocitos (FCQ) han mostrado correlación con la gravedad de la enfermedad y el resultado de los pacientes. Además, el análisis secundario del estudio FACT demostró que los niveles plasmáticos de factor de diferenciación del crecimiento 15 (FDC-15) se incrementaron en proporción a la mortalidad a 60 días. Otro estudio reciente mostró que angiotensina-2, un competidor de angiotensina-1 y un regulador de la permeabilidad vascular, podría predecir el pronóstico del SIRA. A la par de los avances en la comprensión de la fisiopatología del SIRA, varias moléculas han sido propuestas como biomarcadores candidatos de



esta enfermedad; sin embargo, ninguno de ellos se ha aplicado clínicamente para el diagnóstico o predicción de gravedad de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y el pronóstico de pacientes con SIRA.²²

El diagnóstico diferencial entre edema pulmonar cardiogénico (EPC) y el SIRA a veces no es fácil. La exactitud de la radiografía de tórax portátil para detectar anomalías pulmonares consistentes con SIRA es significativamente limitada. La medición del índice de agua pulmonar extravascular (IAPE) y del índice de permeabilidad vascular pulmonar (IPVP) utilizando un método de termodilución transpulmonar (*volume view*) parece ser una herramienta cuantitativa útil para el diagnóstico de SIRA en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica y opacidades radiológicas. En un estudio, un valor de IPVP de 2.6 a 2.85 proporcionó un diagnóstico definitivo de LPA/SIRA (especificidad, 0.90 a 0.95), y un valor < 1.7 descartó un diagnóstico de LPA/SIRA (especificidad, 0.95)²³ (Cuadro 5).

No existen hasta el momento medidas específicas para corregir la anomalía de la permeabilidad o la reacción inflamatoria dañina en el SIRA; por lo tanto, el tratamiento abarca de manera fundamental las medidas de apoyo para conservar las funciones celulares y fisiológicas, mientras se resuelve el daño pulmonar agudo. Estas medidas se pueden dividir en terapéutica no farmacológica y farmacológica.

La primera incluye la ventilación mecánica con parámetros de protección pulmonar, el apoyo respiratorio extracorpóreo, así como los cambios de posición del paciente, empleo de bajos volúmenes pulmonares (4-6 mL/kg de peso predicho), fracciones inspiradas de oxígeno (FiO_2) y presión positiva al final de la espiración (PEEP) elevadas, así como el mantenimiento de una presión plateau ($P_{plt} \leq 30$ cmH₂O, conservando siempre como objetivo corregir la

hipoxemia y evitar el desarrollo de mecanismos de mecanotransducción. Los objetivos del tratamiento con ventilación mecánica consisten, en primer lugar, en conservar la saturación del oxígeno en sangre arterial ($SaO_2 \geq 90\%$, así como evitar complicaciones por el incremento de las presiones de las vías respiratorias (es decir, mantener la presión máxima o pico de la vía aérea ($P_{m\acute{a}x} \leq 40$ cmH₂O, y la presión plateau ($P_{plt} \leq 30$ cmH₂O. Lo anterior se considera una estrategia encaminada a la protección del pulmón, por lo que algunos autores la consideran una ventilación protectora. Los elementos fundamentales de dicha estrategia son (Cuadro 6):

- Reclutar el mayor número posible de unidades pulmonares funcionales.
- Conservar el libre tránsito de dichas unidades en todo el ciclo respiratorio.
- Evitar la sobredistensión alveolar.
- Empleo de volúmenes corrientes bajos (4-6 mL/kg de peso predicho), a fin de producir el mínimo daño pulmonar secundario por el desarrollo de atelectasia o sobredistensión alveolar.

La estrategia de protección pulmonar fue la primera que demostró reducir sustancialmente la mortalidad en la historia del SIRA, en la actualidad el uso de posición prono en pacientes con SIRA grave también ha demostrado disminución de la mortalidad en este grupo en particular.²⁴

Si bien el tratamiento de soporte habitual de estos enfermos consiste en la ventilación mecánica, bien con empleo de modos convencionales como de no convencionales, ambos con parámetros de protección pulmonar, un porcentaje importante de los pacientes con SIRA no mejora lo suficiente como para permitir una disminución tanto de la FiO_2 como de la PEEP, lo que hace necesario el inicio de terapias adyuvantes tales como empleo de óxido nítrico, oxigenación con membrana extracorpórea y posición prono.

¿Es el uso de volúmenes corrientes de 6 mL/kg de peso ideal es la única manera para proteger los pulmones de los pacientes ventilados? La respuesta es no. En primer lugar, un enfoque importante para proteger los pulmones de los efectos deletéreos de la ventilación es reducir la duración total de la ventilación con presión positiva. El manejo individualizado de la sedación mediante el uso de escalas de evaluación de la sedación, protocolos de destete, así como las estrategias de restricción de líquidos, pueden todas acortar la duración de la ventilación, y como tal deben ser también consideradas como medidas de protección pulmonar. En segundo lugar, si la hiperinflación juega un papel en la patogénesis de la lesión pulmonar asociada al ventilador,

Cuadro 5. Diagnóstico diferencial del SIRA.

Insuficiencia ventricular izquierda
Sobrecarga de volumen intravascular
Estenosis mitral
Enfermedad veno-oclusiva
Carcinoma linfagítico
Neumopatías intersticiales:
• Neumonitis por hipersensibilidad
• Neumonía eosinofílica aguda
• Bronquiolitis obliterante con neumonía

Cuadro 6. Fórmula para peso predicho, para ajuste de volumen corriente.

Hombres: $50 + 0.91$ [altura (cm) - 152.4]
Mujeres: $45.4 + 0.91$ [altura (cm) - 152.4]

entonces uno puede preguntarse si el empleo de volúmenes corrientes de 6 mL/kg de peso ideal son lo suficientemente bajos. Un estudio experimental de la lesión pulmonar en ratas informó que el empleo de 3 mL/kg de peso ideal de volumen corriente fue superior a 6 mL/kg de peso ideal en la reducción de la lesión del epitelio alveolar y el grado de edema pulmonar, así como en mejorar la velocidad de eliminación de líquido de edema alveolar. Terragni y cols. reportaron que la hiperinflación todavía ocurre en un tercio de los pacientes con SIRA que se encuentran con asistencia mecánica respiratoria y volúmenes corrientes de 6 mL/kg de peso ideal, por lo que consideraron que la aplicación de volúmenes corrientes muy bajos (ventilación mecánica superprotectora) pudieran ser superiores a los volúmenes corrientes bajos estándares en cuanto a protección pulmonar. Sin embargo, el uso de volúmenes corrientes muy bajos puede ser difícil, ya que podrían resultar en volúmenes corrientes potencialmente peligrosos con niveles elevados de CO_2 y una marcada disminución del pH. Una posible solución es el uso de bombas extracorpóreas para remoción arteriovenosa de CO_2 , una técnica que se ha convertido cada vez más disponible y más segura durante la última década.²⁵⁻²⁶

El cambio de posición a decúbito prono constituye una alternativa en el tratamiento de los pacientes con SIRA, mejorando la oxigenación arterial y facilitando el drenaje de secreciones; se ha reportado mejoría en la oxigenación en 50 a 70% de los enfermos con esta técnica y que es explicado por diferentes mecanismos que ocurren al realizar el cambio de posición. Debemos recordar que durante la ventilación espontánea, tanto la ventilación como la perfusión son mayores en las zonas dependientes (inferiores o dorsales) del pulmón, produciéndose la mejor relación ventilación/perfusión (V/Q). En posición supina, y más aún, en pacientes sedados y paralizados y con masa abdominal aumentada, ya sea por obesidad o enfermedad, la presión pleural es mucho más alta en las zonas dependientes. Esa elevada presión pleural (más el pulmón edematoso por encima) es la resultante de que en posición supina la diferencia entre la presión intrapulmonar y la pleural pueda ser muy baja, lo que provoca colapso continuo alveolar.²⁷

En los pacientes con SIRA hay más masa en el tejido porque existe edema, de tal modo que la distribución tisular de gas está, de igual forma, disminuida. En ambas situaciones actúa una fuerza principal, la fuerza de gravedad. Esta última explica 70-80% de este fenómeno, y es considerado su mayor determinante. Como vimos anteriormente, la primera fase de SIRA se caracteriza por una alteración difusa y homogénea de la permeabilidad vascular, con edema y aumento del peso pulmonar, lo cual favorece



Figura 1. Posición prono-semirreclinada.

el desarrollo de atelectasias por transmisión vertical de fuerzas gravitatorias que comprimen las regiones pulmonares más dependientes. A ello se añaden el peso del corazón y el efecto de la masa abdominal que, en posición supina, comprime en dirección cefálica las partes posteriores del diafragma. Este efecto se exagera con la presencia de distensión abdominal, parálisis diafragmática y disminución del surfactante pulmonar.²⁸⁻³⁰

Mentzelopoulos y cols. reportaron un efecto benéfico adicional al emplear la posición prono, la disminución del estrés alveolar, efecto que fue mayor al colocar al paciente en PP y semireclinada (inclinación de 30°), así como la reducción de la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica (Figura 1).

Recientemente, los resultados del estudio PROSEVA demostraron un beneficio de más de 50% de reducción en la mortalidad por SIRA, haciendo énfasis en los factores determinantes en el éxito de la PP en el grupo de pacientes con SIRA grave, entre los que destacan su inicio de manera temprana, así como el tiempo en que se mantiene a los pacientes en esta posición.^{31,32}

MANIOBRAS DE RECLUTAMIENTO ALVEOLAR (IAPE)

El monitoreo mínimamente invasivo resulta de utilidad durante el manejo de pacientes con SIRA; Smetkin y cols. reportaron la utilidad de mantener un adecuado IAPE, ya que un IAPE aumentado (> 10 mL/kg) se asoció con disminución de la efectividad de las maniobras de reclutamiento, por lo que se ha recomendado el empleo de diuréticos en conjunto con albúmina para mejorar la redistribución de volumen en este grupo de pacientes.



La acumulación de líquido intersticial, alveolar y la migración celular en los pulmones también pueden desempeñar un papel importante en la patogénesis del SIRA, aunque su importancia es a menudo subestimada. Obviamente, en el edema pulmonar grave el contenido líquido del pulmón, que se refleja por el agua pulmonar extravascular, puede aumentar 2-3 veces antes de una disminución significativa en la oxigenación arterial.

Incrementos en el contenido de agua pulmonar extravascular de 500-700 mL hasta 1,000-1,800 mL, pueden reflejarse como incrementos en el IAPE de entre 7-10 mL/kg a 14-25 mL/kg, correspondientemente.

El objetivo de la maniobra de reclutamiento alveolar es ampliar y abrir de nuevo el tejido pulmonar colapsado mediante incrementos cortos e intermitentes de la presión de las vías respiratorias. Las maniobras de reclutamiento pueden mejorar la relación de oxigenación ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) en 29-50% de los pacientes con SIRA; sin embargo, el edema pulmonar está asociado con una disminución de la capacidad de la maniobra de reclutamiento para mejorar la oxigenación arterial, lo que exige el empleo de otras intervenciones para contrarrestar la hipoxemia durante SIRA. Es por ello que en la actualidad se considera que la eficacia de reclutamiento alveolar depende, al menos en parte, del contenido de agua pulmonar extravascular en pacientes con SIRA. Una presión de inflación sostenida de hasta 40 cm de H_2O durante un plazo de 40 s constituye la versión de reclutamiento alveolar más sencilla y mejor estudiada en pacientes con SIRA.³³

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Aunque el SIRA es una inflamación pulmonar aguda en la que diversas células y mediadores inflamatorios están involucrados, múltiples intervenciones antiinflamatorias no han mostrado hasta el momento mejora de la sobrevida. Los ensayos clínicos en donde se utilizaron corticosteroides, prostaglandinas, óxido nítrico, prostaciclina, surfactante, lisofilina, ketoconazol, N-acetilcisteína, y el aceite de pescado no han podido demostrar una mejoría estadísticamente significativa en la mortalidad de pacientes con SIRA. El uso de corticosteroides para atenuar la inflamación sigue siendo controvertido, pues la administración de esteroides después del día 14 de la aparición de la enfermedad ha demostrado ser perjudicial en ciertos subgrupos. Los efectos de los corticosteroides sobre la mortalidad en el SIRA difieren según la duración, la etiología y las medidas de los resultados. Los datos actuales no apoyan el uso rutinario de corticosteroides en el SIRA.³⁴

Hasta el momento se han empleado una diversidad de fármacos para el manejo del SIRA debido a su efecto inmu-

nomodulador; sin embargo, no han mostrado mejorar la sobrevida de los pacientes ni disminuir la incidencia de la enfermedad, así como tampoco los días de VM ni la estancia hospitalaria. De entre los medicamentos más usados figuran los anticuerpos monoclonales para CD 18, la prostaglandina E1 (PGE_1), los antioxidantes como la N-acetilcisteína, la vitamina E y C, además del ketoconazol y la pentoxifilina. En el manejo con agentes inhalados resalta el óxido nítrico (ON), vasodilatador endógeno que se liga en forma rápida a la hemoglobina y se inactiva *in vivo*. El óxido nítrico inhalado a una concentración de 20 partículas por millón (ppm) mejora en forma significativa, transitoria, la oxigenación disminuye los cortocircuitos y la resistencias vasculares pulmonares; sin embargo, su efecto es transitorio. El efecto selectivo de la vasodilatación pulmonar del ON proviene, al menos, de su metabolismo inmediato en el torrente sanguíneo donde se liga a la hemoglobina formando metahemoglobina. La metahemoglobinemia resultante es mínima ($< 5\%$) y carece de importancia clínica.³⁵

Bloqueo neuromuscular

La ventilación de protección pulmonar se puede lograr en la mayoría de los pacientes sin el uso de bloqueo neuromuscular (BNM); sin embargo, la eliminación del esfuerzo del paciente mediante el BNM mejora la sincronía paciente-ventilador, disminuye la presión de la vía aérea y mejora la compliance torácica. Por lo tanto, en los pacientes con SIRA grave el BNM puede mantener presiones bajas de la vía aérea y bajos volúmenes corrientes con la consiguiente reducción en la lesión pulmonar inducida por la ventilación y, por ende, modulación de la respuesta inflamatoria sistémica. Estos efectos beneficiosos condujeron a la realización de un estudio multicéntrico para evaluar el efecto del BNM sobre la mortalidad. Los resultados mostraron que la infusión de besilato de cisatracurio dentro de las primeras 48 h de ventilación mecánica en pacientes con SIRA mejora la sobrevida a 90 días.^{36,37}

Agonistas beta-adrenérgicos

El edema alveolar es una característica central de SIRA, contribuye a la limitación del intercambio gaseoso y al fracaso ventilatorio. Los datos experimentales sugieren que el empleo de agonistas b-adrenérgicos podría acelerar la depuración del líquido alveolar, así como proporcionar citoprotección, aumento de la secreción de agente tensioactivo y disminuir la permeabilidad endotelial. En el estudio BALTI la administración de salbutamol redujo significativamente el agua pulmonar extravascular en el día 7 en comparación con placebo. Sin embargo, el estudio BALTI-2,

un estudio multicéntrico en el que se evaluó la administración de salbutamol intravenoso en pacientes con SIRA, se terminó antes de tiempo debido a la excesiva mortalidad en el grupo que recibió salbutamol. De ahí que el uso de β -agonistas debe evitarse en pacientes con LPA. Se ha postulado que los β -agonistas tienen un efecto cardíaco perjudicial en este grupo de pacientes, favoreciendo la aparición de taquiarritmias e isquemia cardíaca, resultando en un pronóstico más desalentador.³⁸

Células madre

Las células madre mesenquimales (CMM) son células estromales pluripotentes que pueden diferenciarse en una variedad de tipos de células incluyendo osteoblastos, condrocitos, adipocitos, etc. Estas células pueden ser aisladas no sólo desde la médula ósea, sino también de la grasa, sangre de cordón umbilical, tejido de la placenta, músculo esquelético y los tendones.

Las CMM tienen varias propiedades que las hacen prometedoras como enfoque terapéutico en el SIRA. Las CMM pueden diferenciarse en varios tipos de células que tienen propiedades regenerativas y pueden reparar los tejidos dañados. Además, pueden liberar muchas moléculas que contribuyen al efecto inmunomodulador y antiinflamatorio. Por otra parte, las CMM que carecen de las moléculas de HLA II pueden escapar de la respuesta inmune después de un trasplante aloténico o xenoténico y podrían usarse como vehículos para la terapia génica. Estudios recientes describen un papel terapéutico de las CMM en modelos animales de SIRA y sepsis. Las CMM pueden atenuar la respuesta inflamatoria local y sistémica en ratones con diferentes modelos de sepsis, principalmente a través de su efecto inmunomodulador parácrino, a pesar de su limitada diferenciación en células epiteliales alveolares.³⁹

PRONÓSTICO

Aproximadamente 80% de todas las muertes en pacientes adultos con SIRA se producen dentro de las 2-3 semanas después del inicio del síndrome. La causa exacta de muerte en pacientes con SIRA no ha sido dilucidada. Sólo una pequeña parte de los pacientes con SIRA muere por hipoxemia.⁴⁰

La tasa de mortalidad por el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda en los diferentes estudios permanece entre 40 y 60%. No se han demostrado diferencias estadísticamente significativas en el pronóstico de estos pacientes desde la década de 1990, a pesar de los avances en la tecnología médica. La mortalidad está relacionada con el desarrollo de falla orgánica múltiple más que con la

disfunción pulmonar (20%). Los pacientes que sobreviven manifiestan a largo plazo alteraciones mínimas en la función pulmonar, fundamentalmente de tipo restrictivo, y en ocasiones obstrucción parcial de la vía aérea reversible.

Respecto a los pacientes con SIRA que sobreviven, Herridge y cols. reportaron que los pacientes tienen limitaciones físicas persistentes para el ejercicio y una calidad de vida reducida (cinco años después de la enfermedad). Documentaron también que la función pulmonar fue de casi normal a normal a los cinco años. La disminución de la calidad de vida y de la capacidad de ejercicio, consideraron, pudo ser resultado de la debilidad persistente, así como de un espectro de discapacidades físicas y neuropsicológicas que también se documentaron durante el seguimiento de los pacientes. La debilidad adquirida en la UCI sigue siendo un contribuyente importante para la función a largo plazo y la calidad de vida en los sobrevivientes de SIRA.⁴¹

En un metaanálisis el hallazgo de polimorfismo en la inserción/deleción (I/D) en el gen de la enzima convertida de angiotensina (ECA) no se asoció con susceptibilidad a la LPA/SIRA para cualquier modelo genético; sin embargo, sí se asoció con un aumento en el riesgo de mortalidad en sujetos asiáticos. Después de múltiples comparaciones para corrección, este hallazgo se mantuvo significativo, y se demostró que el genotipo para el polimorfismo I/D de la ECA puede ser un predictor de la mortalidad por LPA/SIRA en las poblaciones de Asia. Junto con altos riesgos de mortalidad, los sobrevivientes sufren decrementos significativos en su calidad de vida.⁴²

CONCLUSIONES

Actualmente, a pesar de los avances notables en la comprensión de su patogénesis, la única terapéutica eficaz para disminuir la mortalidad del SIRA es el empleo de ventilación mecánica con volúmenes corrientes bajos; la combinación de ventilación protectora y posición prono se reserva para los casos de SIRA grave. En caso extremo, en los casos potencialmente mortales, el empleo de ECMO parece servir como un puente a la recuperación y permite la ventilación con protección pulmonar. La mayoría de los pacientes con SIRA muere de falla multiorgánica en lugar de insuficiencia respiratoria irreversible.

El SIRA sigue representando una forma mortal de insuficiencia respiratoria con consecuencias a largo plazo en los sobrevivientes de los pacientes y sus familias. Las terapias de apoyo representan el pilar del tratamiento del SIRA, mientras que la limitación de los mecanismos de mecano-transducción ha demostrado claramente reducir la mortalidad asociado al SIRA. La adopción de la nueva definición puede ser útil para clasificar mejor a los pacientes según la



gravedad y pronóstico. La terapia génica y las células madre constituyen una estrategia terapéutica novedosa y prometedora encaminada a modular los mecanismos fisiopatológicos claves del SIRA.

En los últimos años, el tratamiento del síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda no se limita exclusivamente a la aplicación de las fracciones inspiradas de oxígeno elevadas y la presión positiva espiratoria final, sino también a los cambios de posición de decúbito supino a decúbito prono, así como el empleo de la ventilación mecánica con parámetros de protección pulmonar, los que ya son soporte habitual en muchos centros hospitalarios.

Es plausible que la aplicación de la ventilación mecánica con parámetros de protección pulmonar, el ajuste apropiado de la PEEP, el empleo de la posición prono, la restricción de la administración de volumen y el rápido manejo de la sepsis, puedan disminuir la incidencia y la mortalidad del SIRA.

REFERENCIAS

- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(3, pt. 1): 818-24.
- Phua J, Stewart TE, Ferguson ND. Acute respiratory distress syndrome 40 years later: time to revisit its definition. *Crit Care Med* 2008; 36(10): 2912-21.
- Ranieri VM, Rubenfeld DG, Thompson BT. The ARDS Definition Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome. The Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307(23). Doi:10.1001/jama.2012.5669.
- Villar J, Blanco J, Añón JM. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med* 2011; 37: 1932-41. Doi 10.1007/s00134-011-2380-4.
- Walkey JA, Summer R, Ho Vu, Alkana P. Respiratory distress syndrome: epidemiology and management approaches. *Clinical Epidemiology* 2012; 4: 159-69.
- Watkins RT, Nathens BA, Cooke RC, et al. Acute respiratory distress syndrome after trauma: Development and validation of a predictive model. *Crit Care Med* 2012; 40: 2295-303.
- Del Sorbo L, Slutsky SA. Acute respiratory distress syndrome and multiple organ failure. *Current Opinion in Critical Care* 2011; 17: 1-6. Doi:10.1097/MCC.0b013e3283427295.
- Ware LB. Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Seminars in respiratory and critical care medicine* 2006; 27(4): 337-49.
- Tomashefski JF. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 2000; 21(3): 425-66.
- Peñuelas O, Aramburu JA, Frutos-Vivar F, Esteban A. Pathology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a clinical-pathological correlation. *Clin Chest Med* 2006; 27: 571-8.
- Puneet P, Moochhala S, Bhatia M. Chemokines in acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 288: L3-L15.
- Pierrakos C, Karanikolas M, Scolletta S, Karamouzou V, Velissaris D. Acute respiratory distress syndrome: pathophysiology and therapeutic options. *J Clin Med Res* 2011; 4(1): 7-16.
- Short KR, Veldhuis EJB, Fouchier R, Kuiken T. Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome. *The Lancet infectious diseases* 2014; 14(1): 57-69.
- Ware LB, Matthay MA. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1376-83.
- Pitter JF, MacKersie RC, Martin TR, et al. Biological markers of acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1187-205.
- Chabot F, Mitchell JA, Gutteridge JMC, et al. Reactive oxygen species in acute lung injury. *Eur Respir J* 1998; 11: 745-57.
- Koh Yoonsuck. Update in acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care* 2014; 2:2. Disponible en: <http://www.jintensivecare.com/content/2/1/2>
- Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005; 436: 112-6.
- Perl M, Hohmann C, Denk S, et al. Role of activated neutrophils in chest trauma-induced septic acute lung injury. *Shock* 2012; 38:98-106.
- Villar J, Sulemanji D, Kacmarek MR. The acute respiratory distress syndrome: incidence and mortality, has it changed? *Curr Opin Crit Care* 2014; 20: 3-9. Doi: 10.1097/MCC.000000000000057.
- Boissier F, Katsahian S, Razazi K, et al. Prevalence and prognosis of cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2013; 39: 1725-33.
- Fujishima S. Pathophysiology and biomarkers of acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care* 2014; 2: 32. Disponible en: <http://www.jintensivecare.com/content/2/1/32>
- Kushimoto S, Taira Y, Kitazawa Y, Okuchi K, et al. The PiCCO Pulmonary Edema Study: The clinical usefulness of extravascular lung water and pulmonary vascular permeability index to diagnose and characterize pulmonary edema: a prospective multicenter study on the quantitative differential diagnostic definition for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2012; 16: R232.
- Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann AM, et al. Lower tidal volume strategy (3 ml/kg) combined with extracorporeal CO2

- removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS-the prospective randomized Xtravent-study. Intensive Care Med 2012. Doi: 10.1007/s00134-012-2787-6.
25. Schultz JM, Juffermans PN, Matthay AM. From protective ventilation to super-protective ventilation for acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med 2013; 39: 963-5. Doi 10.1007/s00134-012-2805-8.
26. Lellouche F, Lipes J. Prophylactic protective ventilation: lower tidal volumes for all critically ill patients? Intensive Care Med 2013; 39: 6-15. Doi: 10.1007/s00134-012-2728-4.
27. Matthay AM, Ware BL, Zimmerman AG. The acute respiratory distress syndrome. J Clin Invest 2012; 122(8): 2731-40.
28. Gaillard S, Couder P, Urrea V. Prone position effects on alveolar recruitment and arterial oxygenation in acute lung injury. Intensive Care Med 2003; 29: S12.
29. Slutsky AS. Improving outcomes in critically ill patients: the seduction of physiology. JAMA 2009; 302: 2030-2.
30. Abroug F, Ouane-Besbes L, Brochard L. The effect of prone positioning in acute respiratory distress syndrome or acute lung injury: a meta-analysis. Areas of uncertain and recommendations for research. Intensive Care Med 2008; 34: 1002-11.
31. Mentzelopoulos SD, Roussos C, Zakynthinos SG. Prone position reduces lung stress and strain in severe acute respiratory distress syndrome. Eur Respir J 2005; 25: 534-44.
32. Mancebo J, Fernandez R, Blanch L. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 1233-9.
33. Smetkin AA, Kuzkov VV, Suborov VE, et al. Increased Extravascular LungWater Reduces the Efficacy of Alveolar Recruitment Maneuver in Acute Respiratory Distress Syndrome Critical Care Research and Practice 2012. Article ID 606528. Doi:10.1155/2012/606528.
34. Ruan S-Y, Lin H-H, Huang Ch-T, et al. Exploring the heterogeneity of effects of corticosteroids on acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. Critical Care 2014; 18: R63. <http://ccforum.com/content/18/2/R63>.
35. Fanelli V, Vlachou A, Ghannadian S, et al. Acute respiratory distress syndrome: new definition, current and future therapeutic options. J Thorac Dis 2013; 5(3): 326-34. Doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.04.05.
36. Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2010; 363: 1107-16.
37. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, Forel JM, Papazian L, Sevransky J, Meade MO. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Care 2013; 17(2): R43. Doi: 10.1186/cc12557.
38. Smith FG, Perkins GD, Gates S, Young D, McAuley DF, Tunnicliffe W, Khan Z, et al. Effect of intravenous β -2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): a multicenter, randomized controlled trial. Lancet 2012; 379: 229-35.
39. Mei SH, Haitsma JJ, Dos Santos CC, et al. Mesenchymal stem cells reduce inflammation while enhancing bacterial clearance and improving survival in sepsis. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 1047-57.
40. Sigurdsson MI, Sigvaldason K, Gunnarsson TS, et al. Acute respiratory distress syndrome: nationwide changes in incidence, treatment and mortality over 23 years. Acta Anaesthesiol Scand 2013; 57: 37-45.
41. Herridge SM, Tansey MC, Matté A, et al. Functional Disability 5 Years after Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med 2011; 364: 1293-304.
42. Matsuda A, Kishi T, Jacob A, Aziz M, Wang P. Association between insertion/deletion polymorphism in angiotensin-converting enzyme gene and acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. BMC Med Genet 2012; 13: 76.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Guillermo David Hernández-López
Unidad de Cuidados Intensivos
Hospital Juárez de México. OPD.
Av. Instituto Politécnico Nacional, Núm. 5160
Col. Magdalena de las Salinas
C.P. 07760, México, D.F.
Correo electrónico:
gudahelo_991@yahoo.com.mx