



Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda tardío Una entidad emergente

Dr. Raúl Carrillo Esper*

RESUMEN

Objetivo: Reportar nuestra experiencia en el tratamiento del SIRA tardío con metilprednisolona.

Diseño: Serie de casos.

Lugar: UCI de un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México.

Pacientes: Seis pacientes (tres mujeres, tres hombres, edad media 35.1 años) con SIRA.

Intervenciones: Monitoreo invasivo, biopsias pulmonares, broncoscopias, ventilación mecánica y metilprednisolona.

Mediciones y resultados principales: Dos pacientes murieron. En la 4^a semana de estancia se observó en los sobrevivientes, $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ 380, Qs/Qt 5%, índice de Murray 0 puntos, índice de resistencias vasculares pulmonares 100 din. s/cm⁻⁵, índice cardíaco 3 L/min, distensibilidad 63 cm H₂O, daño alveolar difuso y trombosis de vasos pequeños pulmonares; y en los no sobrevivientes $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ 110, Qs/Qt 43%, índice de Murray 4 puntos, índice de resistencias vasculares pulmonares 280 din. s/cm⁻⁵, índice cardíaco 4 L/min, distensibilidad 23 cm H₂O, fibrosis extensa con pérdida de la arquitectura alveolar y vascular.

Conclusión: La metilprednisolona puede ser útil en el tratamiento del SIRA tardío.

Palabras clave: SIRA tardío, metilprednisolona, respuesta inflamatoria, fibroproliferación.

El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) es una causa frecuente de falla respiratoria hipoxémica que se observa en las unidades de cuidados intensivos.¹ Se caracteriza por la aparición

SUMMARY

Objective: To report our experience with the use of methylprednisolone in the treatment of late ARDS.

Design: Case series report.

Setting: An ICU of tertiary care hospital, Mexico City.

Patients: Six patients (three women, three men, mean age 35.1 yrs) with ARDS.

Interventions: Invasive hemodynamic monitoring, pulmonary biopsies, bronchoscopies, treatment with mechanical ventilation and methylprednisolone.

Measurements and main results: Two patients died. On the 4 th ICU week the following mean values was founded: in responder patients $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ 380, Qs/Qt 5%, Murray index 0 points, pulmonary vascular resistance index 100 din.s/cm⁻⁵ cardiac index 3 L/min, compliance 63 cm H₂O, diffuse alveolar damage and thrombosis of small lung vessels; and the non responder patients $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ 110, Qs/Qt 43%, Murray index 4 points, pulmonary vascular resistance index 280 din.s/cm⁻⁵, cardiac index 4 L/min, compliance 23 cm H₂O, extensive fibrosis with complete loss of the alveolar and vascular architecture.

Conclusion: Methylprednisolone may be useful in the treatment of late ARDS.

Key words: Late ARDS, methylprednisolone, systemic inflammatory response, fibroproliferation.

de hipoxemia rápidamente progresiva y refractaria a fracciones inspiradas altas de oxígeno, infiltrados pulmonares bilaterales y difusos, incremento del cortocircuito intrapulmonar, hipertensión pulmonar y disminución de la distensibilidad.^{1,2} El sustrato fisiopatológico es una intensa respuesta inflamatoria, desencadenada por factores pulmonares o extrapulmonares y que causa daño a nivel intersticial, endotelial y epitelial, y se acompaña de edema pulmonar secundario.^{3,4} A pesar de los adelantos en

* Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Central Sur de alta especialidad PEMEX. Profesor de posgrado del curso de medicina del enfermo en estado crítico

el conocimiento fisiopatológico del SIRA y de las múltiples alternativas terapéuticas, su mortalidad es hasta del 60%.⁵

La muerte temprana en el SIRA se define como aquella que se presenta en los primeros tres días de su aparición y se relaciona directamente con la causa precipitante, que puede ser sepsis, broncoaspiración, politrauma, contusión pulmonar, pancreatitis, transfusión masiva, casi-ahogamiento, inhalación de humo, etc.⁶ La muerte tardía es aquella que se presenta después de 72 horas y habitualmente se acompaña de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y disfunción orgánica múltiple (DOM). Lo anterior se asoció durante muchos años a infección pulmonar y/o extrapulmonar, pero posteriormente se observó que 20 a 40% de los enfermos no tenían foco infeccioso activo a ningún nivel y a pesar de esto, el SIRA y la respuesta inflamatoria sistémica persistían y llevaban al enfermo a la muerte en la mayoría de los casos.⁶⁻⁹

Recientemente se definió una nueva entidad a la que se denominó SIRA tardío, que caracteriza por exacerbación o persistencia de la respuesta inflamatoria pulmonar, una vez controlada la causa desencadenante y/o el proceso infeccioso. Se acompaña de respuesta inflamatoria sistémica y cuando no revierte tempranamente, evoluciona a fibrosis pulmonar y DOM.⁴

En el SIRA tardío se presenta desequilibrio entre la respuesta proinflamatoria y antiinflamatoria pulmonar que ocasiona una producción exagerada de citocinas locales y que termina en una fase fibroproliferativa. Esta es una reacción estereotipada del daño tisular que se caracteriza por el reemplazo de las células dañadas por miofibroblastos (células mesenquimatosas), los cuales depositan colágena en los espacios aéreos y en la pared de los vasos sanguíneos. La falta de respuesta al tratamiento deja como secuelas la fibrosis pulmonar y respuesta inflamatoria sistémica, que se acompaña de disfunción orgánica múltiple.¹⁰⁻¹⁴ El uso de esteroides modula estos daños y modifica de manera significativa la evolución de estos pacientes y disminuye la mortalidad.¹⁰

El objetivo del presente trabajo es dar a conocer nuestra experiencia en enfermos con SIRA tardío que hemos tenido la oportunidad de diagnosticar y manejar en la UTI del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de casos, longitudinal, abierto y descriptivo que incluyó a los enfermos con

SIRA que ingresaron a la terapia intensiva del Hospital Central Sur de Petróleos Mexicanos en un lapso de 24 meses (enero de 1998 a enero de 2000) y que reunieron los criterios de SIRA tardío.

1. Definiciones

a) SIRA:

Falla respiratoria aguda que requirió ventilación mecánica y que se caracteriza por la presencia de un factor precipitante bien caracterizado (quemaduras, sepsis, inhalación de humo, politrauma, contusión pulmonar, etc.), infiltrados pulmonares bilaterales, presión capilar pulmonar por debajo de 18 mmHg, distensibilidad pulmonar por debajo de 50 mL/cmH₂O, relación PaO₂/FIO₂ < 200 e índice de daño pulmonar mayor 2.5.¹⁵

b) SRIS:

De acuerdo a los criterios diagnósticos de la Conferencia de Consenso del Colegio Americano de Cirujanos de Tórax y de la Sociedad Americana de Medicina Crítica

- Temperatura > de 38 ó < 36 grados.
- Frecuencia cardiaca > 90 x'.
- Frecuencia respiratoria > 20 x' o requerimientos ventilatorios por arriba de 10 litros por minuto.
- Cuenta leucocitaria > 12.000 x mm³ ó < 4.000 x mm³ con más de 10% de bandas.

c) SIRA Tardío:

• Amplificación y/o exacerbación posterior a una mejoría inicial del SIRA, que se manifestó como progresión de los infiltrados, disminución progresiva del índice de oxigenación, incremento del cortocircuito intrapulmonar y caída de las distensibilidades, una vez controlada la causa desencadenante y sin evidencia de proceso infeccioso activo a ningún nivel, que se presenta después de los primeros tres días de iniciado el SIRA y con un acmé entre el séptimo y el quinceavo día, acompañado de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y/o disfunción orgánica múltiple.¹⁶

d) Disfunción orgánica múltiple:

Se empleó la puntuación de falla orgánica múltiple de Marshall que incluye:

- Respiratorio. PaO₂/FIO₂. 0: > 300; 1: 226-300; 2: de 151 a 225; 3: 76-150; 4: < 75.
- Renal. Creatinina sérica, mg/dL. 0: < 1-1.13; 1: 1.14-2.26; 2: 2.27-3.96; 3: 3.97-5.65; 4: > 5.65.

- Hepático. Bilirrubina, mg/dL 0: < 1.17; 1: 1.18-3.5; 2: 3.6-7; 3: 7.1-14; 4: > 14.
- Cardiovascular. PAR = FC x PVC/PAM 0: <10; 1: 10.1-15; 2: 15.1-20; 3: 20.1-30; 4: > 30.
- Hematológico. Plaquetas/mm³ 0: < 120; 1: 81-120; 2: 51.80; 3: 21-50; 4: < 20.
- Neurológico. Escala de coma de Glasgow. 0: 15; 1: 13-14; 2: 10-12; 3: 7-9; 4: < 6.

e) Índice de lesión pulmonar

Este índice es el descrito por Murray e incluye los siguientes parámetros:

- Distensibilidades pulmonares
- Relación PaO₂/FIO₂.
- Nivel de presión positiva al final de la inspiración.
- Afección en cuadrantes a nivel pulmonar. cero Puntos sin lesión y cuatro puntos lesión pulmonar grave.¹⁷

El protocolo de estudio que se llevó a cabo en nuestros pacientes fue el siguiente:

1. Monitoreo hemodinámico. Además del monitoreo convencional con electrocardiograma de superficie y presión arterial no invasiva, se les colocó línea arterial y catéter pulmonar para monitoreo hemodinámico avanzado que incluyó presión arterial media invasiva, presión pulmonar media, índice cardiaco, presión de oclusión de la arteria pulmonar, resistencias arteriales pulmonares y, sistémicas y cortocircuito intrapulmonar.
2. Monitoreo pulmonar. Radiografía torácica seriada, tomografía axial computada, determinación de distensibilidades y de índice de lesión pulmonar.
3. Broncoscopia protegida con lavado bronquiolo-alveolar. Se estudió la población celular del material obtenido del lavado.
4. Protocolo para descartar proceso infeccioso activo que incluyó:
 - a) Estudio de la secreción bronquial, obtenida mediante el lavado bronquiolo-alveolar, para tinción de Gram, tinción para hongos, micobacterias y cultivos.
 - b) Panel serológico antiviral que incluyó búsqueda de anticuerpos contra citomegalovirus, virus Epstein-Barr y Herpes virus.
 - c) Hemocultivos, mielocultivos y urocultivos seriados.
 - d) Cambio cada 72 horas de catéteres y líneas arteriales, con cultivo de la punta y túnel subcutáneo con técnica semicuantitativa.

- e) Tomografía computada de abdomen y senos paranasales con la finalidad de descartar colecciones.
- 5. Ecocardiograma para descartar endocarditis y valorar la función cardíaca.
- 6. Biopsia pulmonar a cielo abierto por toracoscopy en los pacientes cuya familia accedió al procedimiento y previa firma de consentimiento informado.
- 7. Manejo ventilatorio. En nuestro grupo de enfermos y por el fracaso de la ventilación mecánica convencional se utilizó apoyo ventilatorio mecánico en control de presión con relación inversa de 2:1 y presión positiva al final de la espiración de 10 cm de agua en promedio. La presión inspiratoria se manejó entre 25 a 35 cm de agua. Una vez que se controló la lesión pulmonar se inició programa de retiro de ventilador mediante técnica de IMV, soporte de presión y pieza en "T". Se efectuó traqueotomía cuando el enfermo requirió de intubación por más de 14 días. Se incluyó revisión continua y estrecha de los pacientes por el alto riesgo de desarrollo de neumotórax.
- 8. Una vez que se hizo el diagnóstico de SIRA tardío, se administró metilprednisolona (MPS). La dosis inicial fue un bolo de 1 gramo como dosis de carga, seguida por 2 mg/kg/día durante 14 días, de 1 mg/kg/día otros 14 días y posteriormente de 0.5 mg/kg/día por ocho días, posteriormente, 0.25 mg/kg/día por tres días y para retirar 0.125 mg/kg/día por tres días de acuerdo al esquema modificado de Meduri y colaboradores.¹⁶ Durante el tratamiento con MPS se monitorizaron las variables hemodinámicas, pulmonares, marcadores de actividad infecciosa, hemorragia digestiva, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, puntaje de disfunción orgánica múltiple, así como la dependencia de ventilación mecánica y el tiempo de retiro de ventilador. Se practicó tomografía computada de tórax y lavado bronquiolo-alveolar semanalmente.
- 9. Todos los pacientes fueron manejados con técnica estricta de aislamiento que consistió en estancia en cuarto cerrado con tapete bacteriostático de entrada, uso de filtros en el ventilador y en los sistemas de mangueras, sistema de aspiración cerrada y estricta técnica de asepsia en el manejo de sondas, catéteres y tubos de ventilación, con recambio de todos éstos cada 72 horas. La nutrición enteral fue a base de inmunonutrición y se inició tempranamente hasta alcanzar

Cuadro I. Población estudiada.

Paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Agente
1	30 años	F	Colangitis	E. coli
2	60 años	M	Transfusión masiva	—
3	63 años	M	Neumonía	Klebsiella
4	18 años	F	Leucemia+ Septicemia	Estafilococo
5	18 años	M	Leucemia+ Septicemia	Estafilococo
6	22 años	F	LEG+ Neumonía	Pseudomonas

requerimientos calóricos de 25 Kcal/kg/día, se administró inhibidor de bomba de protones, sedación con midazolam y heparina de bajo peso molecular.

RESULTADOS

a) Características del grupo: Se estudiaron seis pacientes, tres hombres y tres mujeres cuyo promedio de edad fue de 35.1 años.

El disparador inicial del SIRA fue sepsis en cinco enfermos y transfusión masiva en uno (*cuadro 1*). Después del manejo inicial a base de ventilación mecánica convencional, antibioticoterapia y apoyo hemodinámico (líquidos e inotrópicos) el grupo presentó mejoría significativa que se manifestó como control del proceso infeccioso con cultivos negativos al tercer día de ingreso a la UCI y reversión de la respuesta inflamatoria sistémica. Cinco pacientes se encontraban en patrón ventilatorio de IMV con soporte de presión y fracciones inspiradas de oxígeno por debajo del 40% y la paciente No. 1 logró ser extubada al cuarto día. En la placa de tórax el infiltrado pulmonar presentaba disminución en su extensión y densidad. Ningún

paciente desarrolló datos de disfunción orgánica múltiple en los primeros días de evolución.

Entre el 7º y 9º días después de la remisión inicial, se observó nuevamente manifestaciones de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, incremento de los infiltrados pulmonares, caída de la relación $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$, e índice de lesión pulmonar de 4, por lo que fue necesario reiniciar la ventilación mecánica en modo controlado e incrementar presión positiva al final de la espiración y la fracción inspirada de oxígeno. Hemodinámicamente tuvieron incremento del índice cardiaco, disminución de la resistencia vascular sistémica, e hipertensión pulmonar (*cuadro 2*). A través del ecocardiograma se corroboró la hipertensión pulmonar y se encontró fracción de expulsión dentro de lo normal y sin evidencia de vegetaciones.

b) Estudios de imagen. En las radiografías de tórax se observó infiltrado pulmonar algodonoso, de tipo mixto que abarcaba los cuatro cuadrantes y en la tomografía de infiltrado heterogéneo que afectaba ambos pulmones y que se acentuaba en las partes más declives (*figuras 1 y 2*). Las tomografías computadas de senos paranasales fueron negativas para sinusitis y en la de abdomen no se observaron colecciones a ningún nivel.

c) Bacteriología, serología y lavado bronquiolo alveolar. Todos los cultivos practicados inclusive los de tejido pulmonar obtenidos por biopsia fueron negativos, al igual que el panel serológico viral. En el estudio del lavado bronquiolo-alveolar se encontró de manera uniforme predominio hasta de un 80% en los polimorfonucleares que se modificó de acuerdo a la evolución de los enfermos.

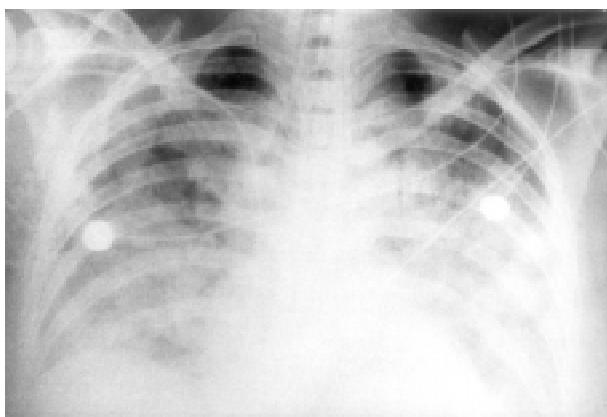


Figura 1. Radiografía de tórax en donde se observa infiltrado bilateral algodonoso de tipo mixto en paciente con SIRA tardío.

Cuadro II. Características clínicas del SIRA tardío.

1. Fiebre, leucocitosis, taquicardia.
2. Deterioro de la función pulmonar
3. Estado hiperdinámico.
4. Hipertensión pulmonar.
5. No evidencia de proceso infeccioso activo y disparador inicial controlado.
6. Fibrosis pulmonar y disfunción orgánica múltiple en estadios avanzados.

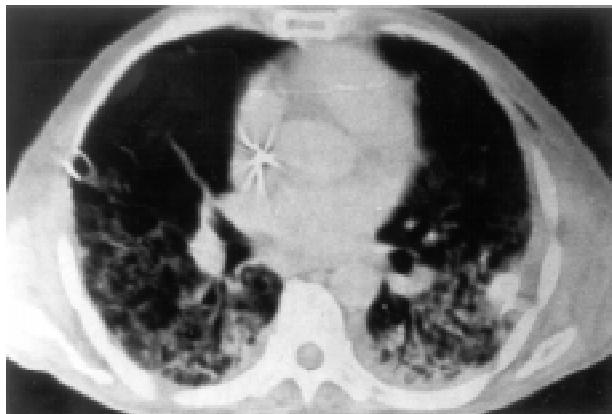


Figura 2. Tomografía axial computada en donde se observa infiltrado bilateral, confluente, con broncograma aéreo y predominio basal en paciente con SIRA tardío.

d) Estudio anatomo-patológico. Se obtuvieron tres biopsias pulmonares a cielo abierto y se realizó un estudio *post mortem* parcial (bloque corazón-pulmón). En el estudio histopatológico se encontraron dos patrones diferentes:

Tipo I. Caracterizado por daño alveolar difuso y con transición a fibroproliferación. Se observaron membranas hialinas, metaplasia cuboide del epitelio alveolar, ensanchamiento intersticial (presencia de edema, macrófagos y células inflamatorias), alternando con áreas de fibroproliferación (depósito de tejido fibroso acelular no denso, trombosis vascular y no distorsión de vasos pulmonares). Este tipo se presentó en pacientes que respondieron favorablemente al tratamiento y sobrevivieron (*figura 3*). La búsqueda intencionada de bacterias, hongos, micobacterias, granulomas o cambios citopáticos por virus fueron negativos.

Tipo II. Caracterizado por la pérdida completa de la arquitectura alveolar y vascular, ensanchamiento intersticial debido a fibrosis densa, alternando con áreas de infiltrado inflamatorio, en los espacios aéreos distorsionados se observó metaplasia cuboide del epitelio alveolar e infiltrado inflamatorio. Este patrón se asoció a un mal pronóstico (*figuras 4 y 5*). En el estudio *post mortem* se tuvo como hallazgo fundamental la presencia de fibrosis pulmonar grave que confirmó los hallazgos de la biopsia *pre mortem*, realizada en esta enferma. Al igual que en los casos de lesión tipo I, la búsqueda intencionada de bacterias, hongos, micobacterias, granulomas o cambios citopáticos por virus fueron negativos.

e) Respuesta al tratamiento. En relación a este punto se observaron dos tipos diferentes de evolución:

1. Respuesta favorable. Este grupo incluyó cuatro pacientes. Se observó, a partir del 5º día de evolución, mejoría significativa en los parámetros pulmonares, hemodinámicos, de respuesta inflamatoria sistémica y de imagen (*cuadro III*). Desde el punto de vista hemodinámico, el estado hiperdinámico se fue controlando, normalizándose progresivamente el índice cardiaco, se incrementaron las resistencias vasculares sistémicas y disminuyó la presión pulmonar.

Desde el punto de vista pulmonar, hubo incremento progresivo de las distensibilidades con mejoría de la relación $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ y disminución del índice de lesión pulmonar, siendo posible el retiro de la ventilación mecánica, la cual tuvo una duración promedio en estos cuatro enfermos de 30 días. La respuesta inflamatoria sistémica revirtió conforme se presentaba mejoría en los parámetros ya mencionados. Ninguno de estos pacientes desarrolló disfunción orgánica múltiple. Todos los cultivos tomados fueron negativos. En los estudios radiológicos se observó que los infiltrados pulmonares mejoraron progresivamente, dejando como secuela moderada fibrosis basal (*figuras 6 y 7*).

En el lavado bronquiolo-alveolar la población de polimorfonucleares disminuyó gradualmente hasta prácticamente normalizarse a la cuarta semana de tratamiento, esto se acompañó de disminución

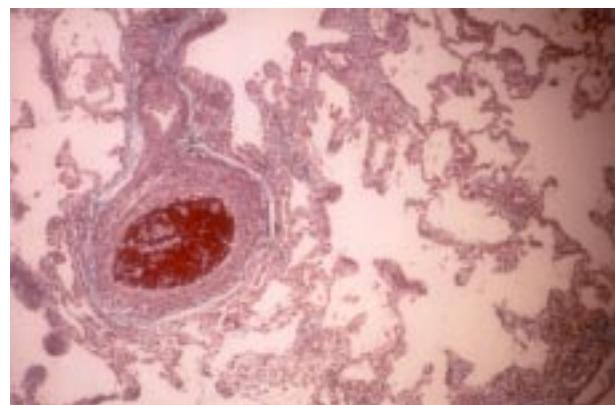


Figura 3. Fotomicrografía de patrón histológico de SIRA tipo I. Se observa daño alveolar difuso, ensanchamiento intersticial por fibroproliferación incipiente, infiltrado inflamatorio y edema. Trombosis de vaso pulmonar (Masson; 25 X).

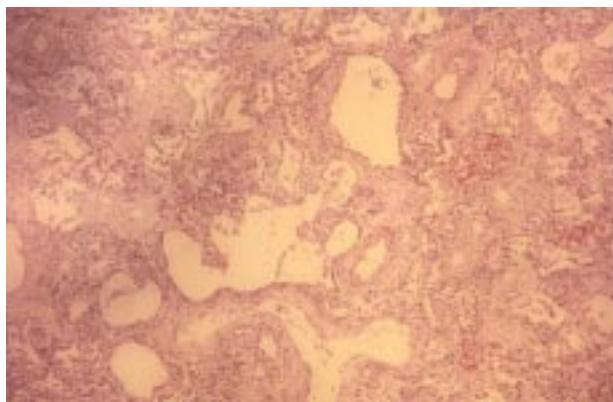


Figura 4. Fotomicrografía de patrón histológico de SIRA tipo II. Se observa pérdida completa de la arquitectura alveolar con metaplasia cuboide, ensanchamiento intersticial por depósito de tejido fibroso denso e infiltrado inflamatorio (H-E; 10 X).

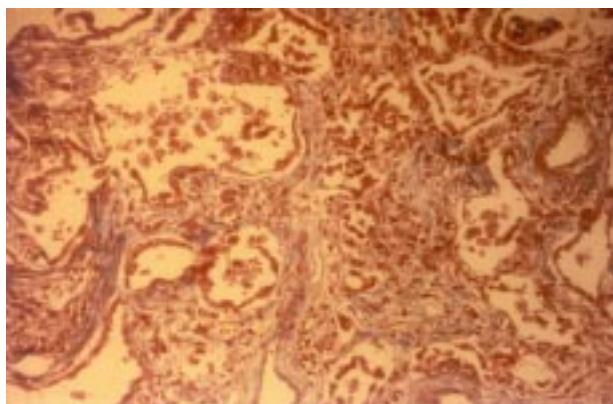


Figura 5. Acercamiento en donde se observa con más detalle la distorsión de la arquitectura alveolar, la fibrosis intersticial, la metaplasia cuboide y el infiltrado inflamatorio (Masson; 25 X).

en la cuenta de leucocitos de sangre periférica. Dos pacientes de este grupo fueron sometidos a biopsia pulmonar presentando patrón histológico tipo I.

2. Respuesta desfavorable. La enfermedad fue refractaria al tratamiento en los dos pacientes restantes. Uno de ellos falleció a las dos semanas y el otro a las tres, de su ingreso a la UTI. Ambos pacientes tuvieron respuesta inflamatoria sistémica sostenida (fiebre continua, taquicardia y leucocitosis), persistencia del estado hiperdinámico, hipertensión pulmonar y deterioro de los parámetros respiratorios (*cuadro 4*). Estos dos enfermos fallecieron en falla respiratoria hipoxémica e hipercápnea y DOM (Ín-

dice de Marshall mayor de 5). Los cultivos practicados, incluyendo los *post mortem*, fueron negativos. En el lavado bronquiolo-alveolar se observó persistentemente leucocitosis neutrofílica. En las placas de tórax los infiltrados persistieron y al paso de los días se hicieron más densos, confluentes y extensos, lo cual se corroboró en la imagen tomográfica. Un paciente de este grupo fue sometido a biopsia pulmonar y posteriormente a estudio *post mortem*, encontrando patrón histológico tipo II.

- f) Complicaciones. Durante el periodo de tratamiento no se documentó ningún proceso infeccioso ni hemorragia digestiva. Todos los pacientes desarrollaron neumotórax que se detectó de manera oportuna y que fue manejado con colocación de



Figura 6. Radiografía de tórax que muestra desaparición del infiltrado en paciente respondedor.



Figura 7. Tomografía axial computada en donde se observa involución del infiltrado con escasa fibrosis basal.

Cuadro III. Patrón evolutivo en sobrevivientes.

	Basal	5º Día	2ª Semana	3ª Semana	4ª Semana
FC, latidos/min	130 ± 15	110 ± 10	100 ± 5	100 ± 3	90 ± 5
IC, L/min	4 ± 0.5	3.5 ± 0.5	3.2 ± 0.2	3.3 ± 0.3	3.0 ± 0.3
IRVS, din.S.cm ⁻⁵	800 ± 150	900 ± 100	1000 ± 110	1100 ± 100	1200 ± 50
IRVP, din.S.cm ⁻⁵	210 ± 15	190 ± 5	170 ± 5	150 ± 3	100 ± 10
Paw	35 ± 5	30 ± 2	25 ± 2	22 ± 3	20 ± 3
Distens, cm H ₂ O	30 ± 5	40 ± 4	55 ± 10	60 ± 5	63 ± 2
Qs/Qt, %	25 ± 5	20 ± 2	10 ± 2	8 ± 3	5 ± 2
PaO ₂ /FIO ₂	189 ± 10	220 ± 10	300 ± 5	330 ± 6	380 ± 30
ILP	3.0 ± 0.5	2 ± 0.5	1.5 ± 0.5	1 ± 0.5	0
PCP, mm Hg	12 ± 2	10 ± 3	11 ± 2	8	6 ± 2
PMN-LBA	70 ± 5	55 ± 5	40 ± 3	20 ± 6	10 ± 3

FC: Frecuencia cardíaca; IC: Índice cardíaco; IRVS: Índice de resistencias vasculares sistémicas; IRVP: Índice de resistencias vasculares pulmonares; Paw: Presión pulmonar media; Distens: Distensibilidades; Qs/Qt: Cortocircuito intrapulmonar; PaO₂/FIO₂: Índice de oxigenación sanguínea; ILP: Índice de lesión pulmonar; PCP: Presión capilar pulmonar, PMN-LBA: Polimorfonucleares en lavado bronquiolo-alveolar.

tubo pleural, conectado a sello de agua. Un paciente desarrolló dehiscencia de la herida de toracotomía que se manejó de manera conservadora.

DISCUSIÓN

El SIRA tardío es una entidad emergente en las unidades de terapia intensiva y se caracteriza por deterioro de la función pulmonar después de mejoría inicial, asociado a hiperdinamia, hipertensión pulmonar, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (fiebre, taquicardia y leucocitosis), que de no controlarse lleva a la fibrosis pulmonar y a disfunción orgánica múltiple, como fue descrito en nuestros pacientes.¹⁶⁻¹⁸

Su incidencia no es conocida en nuestro medio porque no se diagnóstica. Es una enfermedad que desconoce la mayoría de los médicos que se dedican a manejar pacientes críticamente enfermos. Habitualmente se confunde con infecciones pulmonares.

Desde el punto de vista histopatológico, hay fibroproliferación a nivel pulmonar, con depósito de procolágena y colágena tipo III en fases iniciales y de colágena tipo I en fases tardías, que con frecuencia se acompaña de fibrosis pulmonar y pronóstico malo.²⁰⁻²⁴

La hipertensión pulmonar que se presenta en estos enfermos es el resultado de los cambios funcionales en la vasculatura pulmonar inducidos por citocinas y otros mediadores solubles, así como por la trombosis *in situ* y la remodelación de los vasos pulmonares por el proceso fibroproliferativo.²⁵⁻²⁸

El estado hiperdinámico caracterizado por incremento del gasto cardíaco y disminución de la resis-

tencia vascular sistémica es secundario al efecto de las citocinas y del óxido nítrico. El daño pulmonar en el SIRA es secundario a la activación de la respuesta inflamatoria, la que a su vez induce la síntesis de citocinas, radicales libres de oxígeno, expresión de moléculas de adhesión y el reclutamiento secundario de polimorfonucleares. Una vez desencadenado el daño, existe un equilibrio frágil entre la respuesta proinflamatoria y antiinflamatoria, (esta última relacionada a la interacción entre receptores CD14 de los macrófagos alveolares y las interleucinas 4 y 6), que de no llevarse a cabo, amplifica el daño pulmonar a pesar de que la causa desencadenante haya sido controlada. La pérdida de este equilibrio es clave en el desarrollo del SIRA tardío (*figura 8*).^{29,33}

A nivel pulmonar las citocinas son producidas por células locales como macrófagos alveolares, neumocitos, células endoteliales y fibroblastos y también por células no pulmonares que llegan a infiltrar el pulmón como los linfocitos y monocitos. La producción exagerada de citocinas inflamatorias, del factor de necrosis tumoral alfa y las interleucinas 1, 8 y 6, tienen efectos devastadores a nivel pulmonar, pues amplifican la lesión endotelial y epitelial, además de activar miofibroblastos y reclutar polimorfonucleares. El paso de estas citocinas pulmonares a la circulación provoca respuesta inflamatoria sistémica intensa que de no controlarse puede llevar al paciente a DOM.³⁴⁻³⁷

En múltiples estudios se ha demostrado que en los lavados bronquiolo-alveolares de los pacientes con SIRA tardío hay elevación de las citocinas ya comentadas, lo que se relaciona con el número de

Cuadro IV. Patrón evolutivo en no sobrevivientes.

	Basal	5º Día	2ª Semana	3ª Semana
FC, latidos/min	140 ± 10	150 ± 10	150 ± 12	150
IC, L/min	4.5 ± 0.3	4.3 ± 0.4	4.3 ± 0.5	4.4
IRVS, din.S.cm ⁻⁵	600 ± 50	650 ± 40	600 ± 30	500
IRVP, din.S.cm ⁻⁵	25 ± 10	300 ± 15	290 ± 5	280
Paw	55 ± 3	50 ± 5	50 ± 3	55
Distensibl, cm H ₂ O	25 ± 3	24 ± 3	25 ± 30	23
Qs/Qt, %	40 ± 2	45 ± 3	40 ± 4	43
PaO ₂ /FIO ₂	130 ± 10	120 ± 5	120 ± 3	110
ILP	4	4	4	4
PCP, mm Hg	14 12	12	13	
PMN-LBA	80 ± 3	78 ± 3	81 ± 2	75

FC: Frecuencia cardiaca; IC: Índice cardíaco; IRVS: Índice de resistencias vasculares sistémicas; IRVP: Índice de resistencias vasculares pulmonares; Paw: Presión pulmonar media; Distens: Distensibilidades; Qs/Qt: Cortocircuito intrapulmonar; PaO₂/FIO₂: Índice de oxigenación sanguínea; ILP: Índice de lesión pulmonar; PCP: Presión capilar pulmonar; PMN-LBA: Polimorfonucleares en el lavado bronquioloalveolar.

polimorfonucleares aislados del líquido obtenido del lavado.³⁸ El incremento persistente y no controlado de éstas, se asocia a un mal pronóstico pulmonar y sistémico, debido a las funciones que ejercen, como amplificación de respuesta inflamatoria, inducción de la síntesis de moléculas de adhesión, migración de polimorfonucleares al intersticio, estimulación de miofibroblastos con producción de procolágena tipo III y I, migración y activación de monocitos, disregulación en la síntesis de interleucinas con mayor producción de interleucina tipo 6 y 8, estimulación de la síntesis de factores de crecimiento que inducen proliferación de células mesenquimatosas, amplificación de la lesión de células epiteliales y endoteliales inducidas por polimorfonucleares y radicales libres de oxígeno, así como la activación de sintetasa inducible de óxido nítrico.³⁹⁻⁴⁶ En el grupo de enfermos descritos en este trabajo, no pudimos determinar por nuestras limitaciones técnicas los niveles de citocinas en el lavado bronquiolo-alveolar y/o en sangre.

Los esteroides tienen un papel fundamental en el manejo del SIRA tardío, dado que inhiben las vías de la inflamación a varios niveles y ejercen su acción en todas las poblaciones celulares que tienen receptores para ellos.

Después de unirse a sus receptores específicos los glucocorticoides inhiben la activación transcripcional de genes que median la síntesis de citocinas y moléculas de adhesión, por unión a factores de transcripción. Además de que suprimen la síntesis de fosfolipasa A2, ciclooxygenasa 2 y genes de la sintetasa del óxido nítrico y del factor de activación plaquetario,

que son potentes mediadores de respuesta inflamatoria sistémica y daño hemodinámico.^{4,47-49}

Otra acción importante de los esteroides es la inhibición de la fibrogénesis y potencian los efectos del antagonista del receptor de interleucina 1 y de las citocinas antiinflamatorias 4, 10 y 13, lo cual es fundamental para evitar la progresión a fibrosis pulmonar por depósito de colágena tipo I y para re establecer el equilibrio entre la respuesta proinflamatoria y antiinflamatoria.⁵⁰⁻⁵²

En relación al tratamiento con MPS, que es el esteroide indicado en SIRA tardío, se han reportado dos tipos de respuesta: favorable y desfavorable.⁵³⁻⁵⁸

a) Los pacientes que responden satisfactoriamente al tratamiento presentan al inicio niveles similares de citocinas que los pacientes con respuesta desfavorable pero se observa disminución progresiva de éstas tanto en el líquido obtenido por lavado bronquiolo-alveolar como en sangre entre el quinto y séptimo día de tratamiento, que se acompaña de disminución progresiva en la cuenta de polimorfonucleares en el lavado bronquiolo-alveolar, así como remisión del daño pulmonar, hemodinámico y de la respuesta inflamatoria sistémica. Habitualmente no progresan a disfunción orgánica múltiple. En la biopsia pulmonar de este subgrupo de enfermos se observa transición entre datos de lesión alveolar difusa, (metaplasia cuboide del epitelio alveolar, ensanchamiento del intersticio con infiltrado de células inflamatorias, edema y presencia de membranas hialinas con poca trombosis *in situ* de los vasos sanguíneos) y la fase de fibroproliferación celular mixoide con depósito ha-

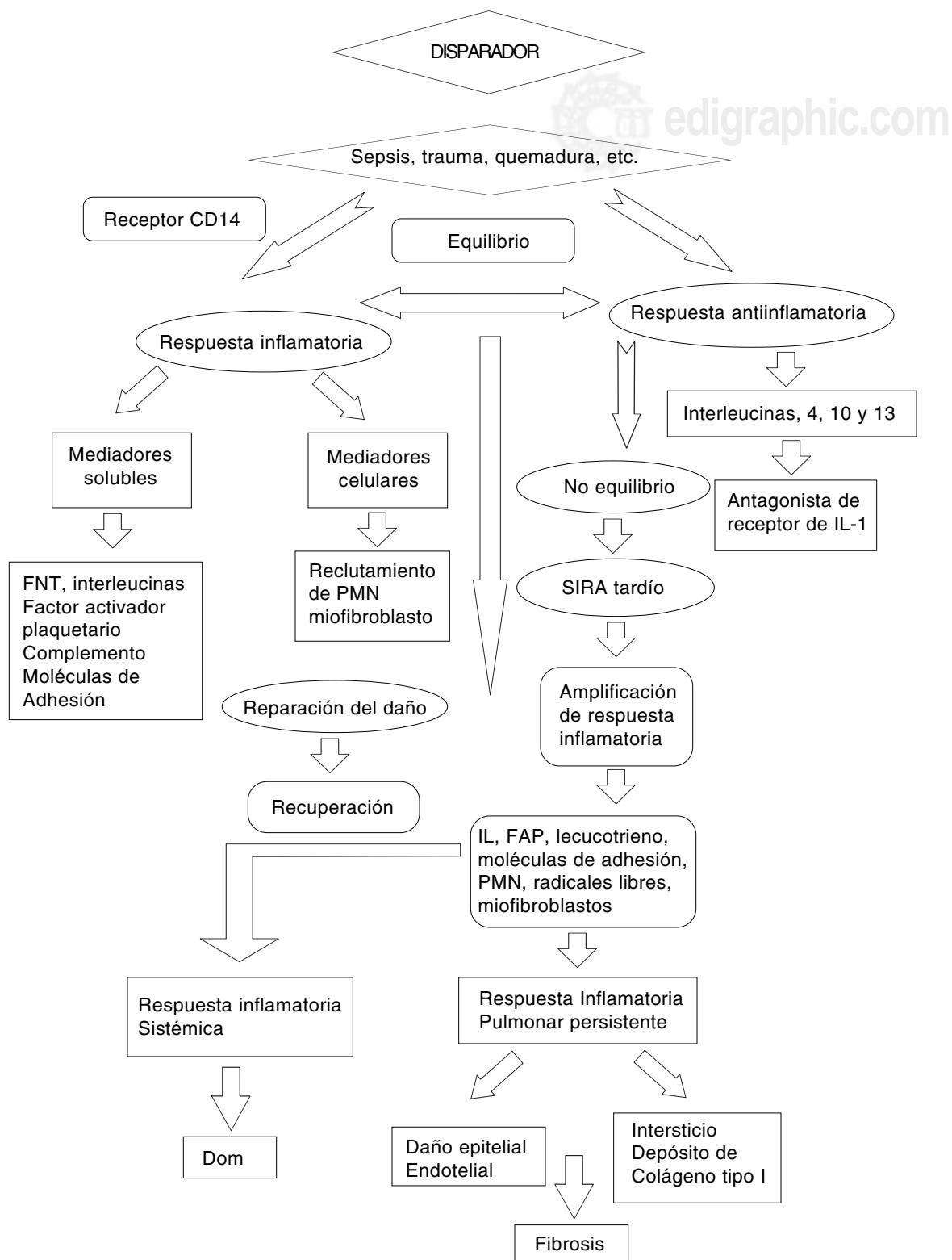


Figura 8. Algoritmo que muestra el patrón evolutivo del SIRA tardío.

- bitualmente de procolágena y colágena tipo III, que es más susceptible al efecto de colagenasas inducidas por esteroide.⁶²
- b) Respuesta favorable. En estos enfermos los niveles iniciales de citocinas son elevadas, pero a diferencia del grupo previo incrementan progresivamente al paso de los días, presentando picos entre el tercero y séptimo, principalmente las interleucinas 6 y 8. El daño pulmonar se caracteriza por elevación persistente de la cuenta de polimorfonucleares en líquido de lavado bronquiolo-alveolar e incremento del índice de lesión pulmonar, refractarios a los patrones ventilatorios, además de existir una intensa respuesta inflamatoria sistémica, con hiperdinamia e hipertensión pulmonar asociadas, que llevan al paciente a disfunción orgánica múltiple. Desde el punto de vista histológico se observa pérdida completa de la arquitectura pulmonar, fibroproliferación intensa, así como oclusión y trombosis de los vasos pulmonares.
- En nuestros pacientes pudimos observar los dos patrones de respuesta ya comentados. Los cuatro pacientes que sobrevivieron presentaron mejoría progresiva de la función pulmonar con reversión de la hiperdinamia y de la hipertensión pulmonar, además de no desarrollar DOM. De este grupo de cuatro enfermos obtuvimos dos biopsias pulmonares a cielo abierto en las cuales se observó la transición histológica ya comentada. Los dos pacientes que fallecieron presentaron pérdida de la arquitectura alveolar con fibrosis intensa, así como trombosis y distorsión de los vasos intrapulmonares, lo cual se asoció a hipertensión pulmonar grave, corroborado desde el punto de vista hemodinámico y ecocardiográfico. La hiperdinamia no se controló y la respuesta inflamatoria sistémica se acompañó de DOM. En el grupo de pacientes que respondieron favorablemente, es posible que se haya reestablecido el balance proinflamatorio-antiinflamatorio a nivel pulmonar, a lo cual no se llega en los pacientes en que el tratamiento fracasa. No se conoce hasta el momento que es lo que determina una u otra respuesta al tratamiento, pero se han propuesto las siguientes hipótesis:⁵⁹⁻⁶¹
1. Que en los pacientes con falla al tratamiento exista disfunción a nivel receptor o posreceptor de glucocorticoides en la célula efectora.
 2. Que el tratamiento se inicie de manera tardía cuando el paciente se encuentra en fase de fibrosis densa a nivel pulmonar.
 3. Que la dosis de esteroide sea insuficiente y/o que sea necesario agregar otro inmunosupresor.
- En estudios previos se ha demostrado que si a los pacientes que tienen respuesta favorable se les suspende el esteroide antes de completar el esquema de tratamiento presentan recaída del proceso inflamatorio, que se acompaña de incremento en los polimorfonucleares, procolágena tipo III e interleucinas, en el lavado bronquiolo-alveolar, lo que a su vez remite cuando se reinicia el tratamiento. Por lo tanto, el tratamiento debe de completarse y no suspenderse a pesar de la mejoría de los enfermos en las primeras semanas.
- Las complicaciones en el SIRA tardío están relacionadas a la enfermedad *per se*, a la toma de biopsia pulmonar y al tratamiento. Dentro de la primera se encuentra el neumotórax, que es secundario a la baja distensibilidad y rigidez pulmonar, que favorecen la ruptura alveolar y que guarda relación con la ventilación mecánica. En nuestra serie, todos los pacientes desarrollaron neumotórax que se resolvió mediante la colocación de tubo pleural conectado a sello de agua.
- La biopsia pulmonar como fue visto por nosotros y otros autores se asocia a una muy baja morbilidad en estos pacientes, sobre todo cuando se realiza mediante técnica de minitoracotomía o por técnica endoscópica. En nuestra serie de pacientes únicamente se presentó un caso de dehiscencia de herida que se manejó de manera conservadora.⁶³⁻⁶⁵
- En relación a las complicaciones por el uso de esteroide se han descrito: infección agregada y hemorragia digestiva. En nuestro grupo de enfermos no se presentó ningún episodio de infección agregada, y tampoco observamos hemorragia digestiva, probablemente por el uso temprano de alimentación enteral y bloqueador de bomba de protones.⁶⁶⁻⁶⁸
- ## CONCLUSIONES
- a) El SIRA tardío es una entidad emergente en las unidades de terapia intensiva y se caracteriza por la persistencia y/o exacerbación de la lesión pulmonar una vez que se controló la causa desencadenante y está asociado a respuesta inflamatoria sistémica, estado hiperdinámico e hipertensión pulmonar.

- b) Es secundario al desequilibrio entre la respuesta proinflamatoria y antiinflamatoria a nivel pulmonar.
- c) La fibroproliferación es el hallazgo histopatológico característico.
- d) La metilprednisolona juega un papel fundamental en el tratamiento.
- e) De no controlarse lleva al paciente a fibrosis pulmonar, respuesta inflamatoria sistémica persistente, disfunción orgánica múltiple y a la muerte.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levy PC, Utell MJ, Sickei JZ et al. The acute respiratory distress syndrome: current trends in pathogenesis and management. *Compr Ther* 1995; 21: 438-444.
2. Petty TL. The acute respiratory distress syndrome: historical perspective. *Chest* 1994; 105 (Suppl): 44S-47S.
3. Suter PM, Suter S, Girardin E et al. High bronchoalveolar levels of tumor necrosis factor and its inhibitors, interleukin-1, interferon, and elastase, in patients with adult respiratory distress syndrome after trauma, shock, or sepsis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1016-1022.
4. Meduri GU. Thrue role of the host defense response in the progression and outcome of ARDS: pathophysiological correlations and respond to glucocorticoid treatment. *Eur Respir J* 1996; 9: 2650-2670.
5. Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP et al. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993. *JAMA* 1995; 273: 306-309.
6. Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ et al. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 485-489.
7. Sukchytta MR, Clemmer TP, Elliott CG et al. The adult respiratory distress syndrome. A Report of survival and modifying factor. *Chest* 1992; 101:1074-1079.
8. Bone RC, Balk R, Slotman G et al. Adult respiratory distress syndrome. Sequence and importance of development of multiple organ failure. *Chest* 1992; 101: 320-326.
9. Seidenfel JJ, Pohll DF, Bell RC et al. Incidence, site, and outcome of infections in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 12-16.
10. Meduri GU, Belenchia JM, Ester RJ et al. Fibroproliferative phase of ARDS. Clinical findings and effects of corticosteroids. *Chest* 1991; 100: 943-952.
11. Headley S, Meduri GU, Stenz F et al. Unfavorable outcome in patients with ARDS is related to persistent release of inflammatory cytokines. *Abstr. Chest* 1993; 104(Suppl): 154S.
12. Donelly SC, Strieter RM, Kinkel SL et al. Inerleukin -8 and development of adult respiratory distress syndrome in at-risk patient groups. *Lancet* 1993; 341: 643-647.
13. Meduri GU, EL Torki M et al. The fibroproliferative phase of late adult respiratory distress syndrome. *Semin Respir Infect* 1995; 10: 154-175.
14. Meduri GU, Kohler S, Headley E et al. Inflammatory cytokines in the BAL of patients with ARDS. Persistent elevations over time predicts poor outcome. *Chest* 1995; 108: 1303- 1314.
15. Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, Hudson L et al. The American-European Consensus Conference on ARDS, Part 2. *Int Care Med* 1998; 24: 378-398.
16. Meduri GU. Late adult respiratory distress syndrome. *New Hor* 1993; 1: 563-577.
17. Murray JF, Matthay MA, Luce JM. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 720-23.
18. Ausbaugh DG, Maier RV. Idiopathic pulmonary fibrosis in adult respiratory distress syndrome, diagnosis and treatment. *Arch Surg* 1985; 120: 530-535.
19. Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink R et al. Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1994; 106: 221-35.
20. Kovacs EJ, Dipietro LA. Fibrogenic cytokines and connective tissue production. *FASEB J* 1994; 8: 854-861.
21. Elias J, Frendlich B, Kern JA et al. Cytokine networks in the regulation of inflammation and fibrosis in the lung. *Chest* 1995; 97: 1439-45.
22. Meduri GU, Tolley EA, Chinn A et al. Procollagen types I and III aminoterminal propeptide levels during acute respiratory distress syndrome and in response to methylprednisolone treatment. *Am J Respir Crit Care med* 1998; 158: 1432-1441.
23. Entzian P, Huckstad H et al. Determinations of serum concentrations of type III procollagen peptide in mechanically ventilated patients: pronounced augmented concentrations in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Resp Dis* 1990; 142: 1076-1082.
24. Clark JG, Miberg KP, Steinberg et al. Type III procollagen peptide in the adult respiratory distress syndrome: association of increased peptide levels in bronchoalveolar lavage fluid with increased risk for death. *Ann Intern Med* 1992; 122: 17-23.
25. Fukuda Y, Ishizaki M, Masuda Y et al. The role of intraalveolar fibrosis in the process of pulmonary structural remodeling in patients with diffuse alveolar damage. *Am J Pathol* 1987; 126: 171-182.
26. Tomaseski JF, Davies P, Boggis C et al. The pulmonary vascular lesions of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Pathol* 1983; 112: 112-125.
27. Waydhas C, Nast-Kolb D, Trupka A et al. Increased serum concentrations of procollagen type III peptide in severely injured patients: An indicator of fibrosing activity? *Crit Care Med* 1993; 21: 240-247.
28. Tomaseski JF Jr. Pulmonary pathology of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1990; 11: 619-619.
29. Kelly J. Cytokines of the lung. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 765-88.
30. Kohler G, Meduri GU, Stntz F et al. Inflammatory cytokines in the BAL of ARDS. *Abstr Chest* 1993; 104(Suppl): 151S.
31. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 1996; 24: 163-72.
32. Casey LC, Balk RA. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 119: 771-78.
33. Pittet JF, Mackersie R, Martin TR et al. Biological markers of acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1187-1205.
34. Martin TR. Cytokines and the acute respiratory distress syndrome (ARDS): a question of balance. *Nat Med* 1997; 3: 272-273.
35. Miller EJ, Nagao S, Griffith D et al. Elevated levels of NAP-1/interleukin-8 are present in the airspaces of patients with the adult respiratory distress syndrome and are

- associated with increased mortality. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 427-432.
36. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC et al. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 1998; 128: 127-137.
 37. Pugin J, Ricou B, Steinber KP et al. Proinflammatory activity in bronchoalveolar lavage fluids from patients with ARDS, a prominent role for interleukin-1beta. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1850-1856.
 38. Meduri GU, Kohler G, Headley S et al. Inflammatory cytokines in the BAL of patients with ARDS: persistent elevation over time predicts outcome. *Chest* 1995; 108: 1303-1314.
 39. Clark JG, Milberg JA, Steinberg KP et al. Type III procollagen peptide in the adult respiratory distress syndrome: association of increased peptide levels in bronchoalveolar lavage fluid with increased risk for death. *Ann Intern Med* 1995; 122: 17-23.
 40. Chesnutt AN, Matthay MA, Tibayan FA et al. Early detection of type III procollagen peptide in acute lung injury: pathogenetic and prognostic significance. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 840-845.
 41. Berton G, Yan SR, Fumagalli L et al. Neutrophil activation by adhesion: mechanisms and pathophysiological implications. *Int J Clin Lab Res* 1996; 26: 160-177.
 42. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996; 87: 2095-2147.
 43. Repine JE, Beehler CJ. Neutrophils and the adult respiratory distress syndrome: two interlocking perspectives. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 251-252.
 44. Bagioli M, Dewald B, Moser B. Human chemokines: an update. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 675-705.
 45. Meduri UG, Headley S, Koffier G et al. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS: plasma IL-1b and IL-6 are consistent and efficient predictor of outcome over time. *Chest* 1995; 107: 1062-1073.
 46. Martin TR, Goodman RB. The role of chemokines in the pathophysiology of the acute respiratory distress syndrome (ARDS). In: Hebert C, ed. *Chemokines in disease*. New York, NY: *Humana Press* 1999; 81: 81-110.
 47. Elenkov I, Papanicolaou D, Wilder RL et al. Modulatory effects of glucocorticoids and catecholamines on human interleukin-12 and interleukin-10 production. *Proc Assn Am Phys* 1996; 108: 374-381.
 48. Wissink S, van Heerde EC, van der Burg B et al. A dual mechanism mediated repression of NF- κ B activity by glucocorticoids. *Mol Endocrinol* 1998; 12: 355-363.
 49. Albina JE, Reichner JS. Nitric oxide in inflammation and immunity. *New Hor* 1995; 3: 46-64.
 50. Hart PH, Whitty GA, Burgess DR et al. Augmentation of glucocorticoid action on human monocytes by interleukin-4. *Lymphokine Research* 1990; 9: 147-153.
 51. Guirao X, Lowry SF. Biologic control of injury and inflammation: much more than too little of too late. *World J Surg* 1996; 20: 437-446.
 52. Meduri GU. Levels of evidence for the pharmacologic effectiveness of prolonged methylprednisolone treatment in unresolving ARDS. *Chest* 1999; 116: 116S-118S.
 53. Meduri GU, Chinn AJ, Leeper KV et al. Corticosteroid rescue treatment of progressive fibroproliferation in late ARDS: patterns of response and predictors of outcome. *Chest* 1994; 105: 1516-1527.
 54. Meduri GU, Chrousos GP. Duration of glucocorticoid treatment and outcome in sepsis: is the right drug used the wrong way? *Chest* 1998; 114: 355-360.
 55. Meduri GU, Headley S, Carson S. Prolonged methylprednisolone treatment improves lung function and outcome of unresolving ARDS: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 159-165.
 56. Hooper RG, Kearl RA. Established ARDS treated with a sustained course of adrenocortical steroids. *Chest* 1990; 97: 138-43.
 57. Postlethwaite AE, Holness MA, Katai H et al. Human fibroblasts synthesize elevated levels of extracellular matrix proteins in response to interleukin 4. *J Clin Invest* 1992; 90: 1479-85.
 58. Liu LY, Sun B, Tian Y et al. Changes of pulmonary glucocorticoid receptor and phospholipase A2 in sheep with acute lung injury after high dose endotoxin infusion. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 878-81.
 59. Zitnik RJ, Whiting NL, Elias JA. Glucocorticoid inhibition of interleukin-1-induced interleukin-6 production by human lung fibroblasts: evidence for transcriptional and post-transcriptional regulatory mechanisms. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994; 10: 643-50.
 60. Auler JO, Calheiros DF, Brentain MM et al. Adult respiratory distress syndrome evidence of early fibrogenesis and absence of glucocorticoids receptor. *Eur J Respir Dis* 1986; 69: 261-69.
 61. Saldiva PH, Brentani MM, De Carvalho CRR. Changes in the pulmonary glucocorticoid receptor content in the course of interstitial lung disease. *Chest* 1985; 88: 417-19.
 62. Meduri GU, Leeper KV, Tolley E, Stentz F, Headley S, Kohier G. Inflammatory cytokines response to high-dose corticosteroids in late ARDS. *Chest* 1993; 104: 12S.
 63. Hill JD, Ratliff JL, Parrot JCW et al. Pulmonary pathology in acute respiratory insufficiency: lung biopsy as a diagnostic tool. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976; 71: 64-71.
 64. Warner DO, Warner MA, Divertie MB. Open lung biopsy in patients with diffuse pulmonary infiltrates and acute respiratory distress failure. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 90-94.
 65. Nelems JM, Cooper JD, Henderson MB, Peng T, Phillips MJ. Emergency open lung biopsy. *Ann Thorac Surg* 1976; 260-64.
 66. Seidenfield JJ, Pohl DF, Bell RC, Harris GD, Johanson WG Jr. Incidence, site, and outcome of infections in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 12-16.
 67. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation: prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 877-84.
 68. Meduri GU. Ventilator-associated pneumonia in patients with respiratory failure: a diagnostic approach. *Chest* 1990; 97: 1208-19.

Correspondencia:
Dr. Raúl Carrillo Esper
Periférico Sur 4091
Tlalpan, Distrito Federal
CP 40140