

Revista de la Asociación Mexicana de
Medicina Crítica y Terapia Intensiva

Volumen **18**
Volume

Número **1**
Number




Enero-Febrero **2004**
January-February

Artículo:




**Síndrome de insuficiencia respiratoria
aguda (SIRA)**

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***

Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA)

Dr. Manuel Díaz de León Ponce,* QFB. Mercedes F Mújica Hernández,† TR. Alfredo Olvera Chávez,‡ Jorge Iván González Díaz,§ Priscila Angélica Montealegre Ramírez, § Armando Alberto Moreno Santillán,§ Nefi González González^{||}

RESUMEN

El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) tiene una mortalidad elevada que depende de la enfermedad desencadenante, otras fallas orgánicas asociadas y la edad. El SIRA se describió por primera vez en los 60. Inicialmente la "A" de SIRA significó "adulto" para diferenciarla de la forma infantil, pero desde 1994 quiere decir "aguda" porque el SIRA ocurre en cualquier edad. Existen muchos factores predisponentes para el desarrollo de SIRA y éste puede ser la manifestación pulmonar de un proceso sistémico. El SIRA se caracteriza por aumento de la permeabilidad de la membrana aveolo-capilar, daño alveolar difuso y edema proteináceo pulmonar. Los criterios para su diagnóstico, de acuerdo a una Conferencia de Consenso Americana-Europea, son: a) $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 = 200$ mmHg; b) infiltrados pulmonares en una placa frontal de tórax; c) presión de oclusión arterial pulmonar = 18 mmHg o no evidencia clínica de hipertensión auricular izquierda. No hay tratamiento específico para corregir el daño pulmonar, sin embargo, el uso apropiado de ventilación mecánica y manejo farmacológico puede mejorar el pronóstico.

Palabras clave: Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, fisiopatología, diagnóstico, pronóstico.

SUMMARY

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) has an elevated mortality rate depending of original presenting illness, associated dysfunction of other systems and age. ARDS was first described in 1960s; initially the "A" in ARDS meant "adult" and it was used to differentiate this syndrome from the infantile form. Since 1994 the "A" stands for "acute", because ARDS occurs in all age groups. Many predisposing factors are associated with the development of ARDS and it may be the pulmonary manifestation of a systemic process. ARDS is characterized by increased permeability of the alveolar-capillary membrane, diffuse alveolar damage, and the accumulation of proteinaceous pulmonary edema. The diagnostic criteria used to define ARDS, according to an American-European Consensus Conference are: a) $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 = 200$ mmHg; b) bilateral infiltrates on frontal chest radiograph; c) pulmonary arterial occlusion = 18 mmHg or no clinical evidence of left atrial hypertension. There are no specific treatment that correct the pulmonary damage, however the use of appropriate strategies of mechanical ventilation and pharmacological therapies have led to a more favorable outcome.

Key words: Acute respiratory distress syndrome, pathophysiology, diagnosis, outcome.

* Académico Emérito de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. Emérito de la Academia Mexicana de Medicina.

† Adscrito al Departamento de Fisiología Pulmonar del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

‡ Profesor Titular del Curso Profesional Técnico en Terapia Respiratoria del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

§ Estudiante de tercer año de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.

^{||} Estudiante de segundo año del Curso Profesional Técnico en Terapia Respiratoria del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Durante la Primera Guerra Mundial, el edema y la atelectasia fueron descritos en los heridos de guerra. Buford y Burbank designaron esta entidad como "Traumatic Wet Lung". Moon años después en 1948, en un artículo publicado sobre la patología del choque describió hiperemia, edema, hemorragia y atelectasia pulmonar, sugiriendo que la causa era el daño al endotelio. En 1950, Jeakins reportó una entidad nosológica como atelectasia congestiva, considerando la sobrehidratación como causa. Sin embargo, la primera descripción del SIRA fue hecha por Ashbaugh y colaboradores en 1967, cuando descri-

bieron un síndrome caracterizado por disnea, hipoxemia progresiva, infiltrados bilaterales observados en la radiografía de tórax y una disminución en la distensibilidad pulmonar en 12 pacientes que presentaron falla respiratoria después de sufrir traumatismo, choque, pancreatitis e infección viral. Al mismo tiempo Nash y colaboradores atribuyeron el daño pulmonar a la toxicidad del O_2 y a la ventilación.¹

Inicialmente se le llamó SIRPA (síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto), sin embargo se observó que pueden ser afectados de igual forma los niños, por lo que actualmente se le denomina SIRA (síndrome de insuficiencia respiratoria aguda). En 1988 en un intento por definir este síndrome, se creó un sistema de clasificación con una escala de 4 puntos de acuerdo al daño pulmonar. Esta escala se basó en:

- Nivel de PEEP (presión positiva al final de la inspiración).
- En la relación PaO_2/FIO_2
- Distensibilidad.
- Infiltrados radiológicos.

Sin embargo, este sistema no puede predecir la evolución en las primeras 24 a 72 horas después del comienzo del cuadro por lo que su uso se ha limitado.¹

En 1994 se introdujo una nueva definición por la American-European Consensus Conference Committee:

- Lesión aguda pulmonar: pacientes con hipoxemia, definida como la razón entre la PaO_2 y la $FIO_2 \leq 300$.
- SIRA: hipoxemia severa, $PaO_2/FIO_2 \leq 200$.¹

EPIDEMIOLOGÍA

El Instituto Nacional de Salud (NIH por sus siglas en inglés The National Institutes of Health) sugiere una incidencia de aproximadamente 75 por cada 100,000 habitantes aproximadamente con una mortalidad de aproximadamente de 40-60 %.¹

ETIOLOGÍA

Las causas que condicionan este trastorno son muchas y de diversa etiología y se exponen en el *cuadro I*.

Algunas de las causas mencionadas tienen mayor importancia por ejemplo: el riesgo de desarro-

Cuadro I. Etiología y variedades de SIRA.

Etiología	Variedades
1. Trauma	Embolia grasa Contusión pulmonar Trauma no torácico
2. Trastornos hemodinámicos	Choque de cualquier etiología Aumento de la presión intracraneal (incluso convulsiones)
3. Causas infecciosas	Sepsis por microorganismos gramnegativos Neumonía viral Neumonía bacteriana Neumonía micótica
4. Aspiración de líquidos	Jugo gástrico Agua dulce o salada (casi-ahogamiento) Hidrocarburos líquidos
5. Sobredosificación de fármacos	Heroína Metadona Propoxifeno Barbitúricos Colchicina Salicílicos Etclorvinol
6. Toxinas inhaladas	Oxígeno en altas concentraciones Productos químicos corrosivos (NO_2 , Cl_2 , NH_3 , fosfógeno, cadmio)
7. Trastornos hematológicos	Coagulación intravascular diseminada Transfusión masiva de sangre Derivación postcardiopulmonar
8. Trastornos metabólicos	Pancreatitis aguda Uremia Ingestión de paraquat
9. Diversos	Carcinomatosis linfangítica Eclampsia Postcardioversión Neumonitis por radiación (rara)

llar SIRA en pacientes con septicemia es de aproximadamente 40% con una mortalidad de hasta 90%.¹ La aspiración de contenido gástrico cobra importancia en pacientes hospitalizados con bajo o nulo nivel de conciencia. El fármaco más común que causa SIRA es la heroína. El oxígeno a altas concentraciones puede provocar daño y por esta razón tiene implicación en el tratamiento. En el caso de trastornos metabólicos, la principal causa es la pancreatitis aguda. La neumonía ha sido clasificada como causa directa e indirecta. Directa

por el proceso infeccioso e inflamatorio local, e indirecta por la sepsis que puede provocar. En relación con la neumonía micótica, es una rara manifestación de la infección pulmonar granulomatosa, sin embargo puede ocurrir en pacientes con coccidioidomicosis, histoplasmosis y tuberculosis diseminada. Asimismo la blastomicosis producida por *Blastomyces dermatidis*, tiene la capacidad de producir infección pulmonar con tendencia a la diseminación tanto en individuos inmunocompetentes como en inmunocomprometidos. La relación que tiene el SIRA con la blastomicosis está aumentando de manera sobresaliente en Estados Unidos, principalmente en el sureste, donde se le considera un hongo endémico.² La neumonía por *Pneumocystis carinii* es una causa principal de SIRA en los pacientes inmunocomprometidos, como en el caso de pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

CUADRO CLÍNICO

Durante las primeras 12 a 24 horas después de la lesión, el paciente parece estable con signos y síntomas muy leves, y pocos hallazgos radiológicos. Sin embargo, puede hallarse un infiltrado radiológico si es causado por neumonía o por aspiración de contenido gástrico. El primer síntoma es la taquipnea asociada con hipoxemia refractaria.

Después de 1 a 5 días de iniciados los síntomas, se escuchan estertores y aparecen hallazgos radiológicos que son infiltrados alveolares con broncogramas aéreos. La TC muestra consolidación pulmonar con distribución irregular, influida probablemente por la gravedad.

El cuadro clínico es similar al que se presenta en la falla cardíaca congestiva, debido a los signos y síntomas de carácter respiratorio, como taquipnea, disnea, cianosis. Sin embargo, este diagnóstico se excluye debido a que en la falla cardíaca congestiva, existe la presencia de una presión capilar pulmonar menor o dentro del rango normal ≤ 15 mmHg, mientras que en el SIRA se eleva la presión capilar pulmonar.

Entre 3 y 7 días del comienzo de síntomas, la consolidación radiológica se vuelve menos confluyente y se observa una imagen en vidrio despulido, con infiltrados a medida que el pulmón se transforma de un pulmón edematoso a un pulmón fibroso. Debido a esta fibrosis, el pulmón se vuelve rígido disminuyendo su distensibilidad. Generalmente estos pacientes se encuentran con asisten-

cia ventilatoria que está asociada con barotrauma, pudiendo desarrollarse neumotórax, neumomediastino, enfisema subcutáneo, etc. La superinfección y la disfunción multiorgánica son a menudo la causa de la muerte.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El DAD (daño alveolar difuso) que caracteriza esta entidad, se puede dividir en 3 fases, que son secuenciales, pero que también pueden superponerse entre ellas.

1. FASE EXUDATIVA

Comprende entre el 4º y el 7º día a partir del inicio de la sintomatología. El parénquima pulmonar se observa de un color rojo oscuro debido a pequeños exudados hemorrágicos. Los alvéolos están dilatados pero el parénquima alrededor de éstos está colapsado y duro. El cambio histológico que aparece más tempranamente es la congestión capilar pulmonar y el edema intersticial que se producen por el incremento de la permeabilidad capilar. El daño se produce tanto en el endotelio capilar como en el epitelio respiratorio; no obstante es más pronunciado en este último. Se cree que la elevada capacidad de las células endoteliales para repararse enmascara la lesión en esta zona.

La característica más distintiva de esta fase son las membranas hialinas, que se desarrollan rápidamente después de la lesión pulmonar y que se extienden a lo largo de la superficie del alvéolo. Estas membranas se encuentran sobre áreas en donde la membrana basal está descubierta, y están compuestas por fibrina y proteínas séricas, que se fugaron por el daño al endotelio capilar. Asimismo se encuentran inmunoglobulinas, fibrinógeno, fibronectina, complemento, etc.

Los conductos alveolares se encuentran dilatados pero los alvéolos adyacentes están colapsados, congestionados y en parte llenos de un exudado fibroso. Se producen atelectasias debido a la obstrucción de los mismos conductos. En los tabiques alveolares se encuentran infiltrados de fibrina, eritrocitos, edema, demostrando el incremento de la permeabilidad del endotelio. Se encuentran agregados de neutrófilos tanto en los alvéolos y en el intersticio.

Hay una extensa necrosis de los neumocitos tipo I, que se desprenden de la membrana basal. Los neumocitos tipo II son más resistentes y pueden diferenciarse a tipo I.

2. FASE PROLIFERATIVA

Después de 1 a 3 semanas, la superficie del parénquima se encuentra resbaladiza y pálida debido a la formación de tejido conectivo. Hay hiperplasia de los neumocitos tipo II, sin embargo estas células presentan diferentes grados de atipia celular. La transición entre los neumocitos I y II es representada por células alargadas con microvellosidades cortas. Los neumocitos II presentan más apoproteína surfactante, que es indicativo de dicha diferenciación. Se encuentra metaplasia escamosa en los bronquiolos y alvéolos como mecanismo de compensación. La atipia celular y la metaplasia pueden ser confundidos con carcinoma. Hay proliferación de fibroblastos y miofibroblastos que son los responsables de la fibrosis. Los fibroblastos migran a través de huecos en la membrana basal hacia la luz alveolar y convierten el exudado en colágeno. La fibrosis puede ser intraluminal o alrededor del conducto alveolar produciendo un anillo fibrótico. Cuando el conducto se encuentra repleto de neutrófilos y eritrocitos, se puede malinterpretar como microabscesos o malformaciones vasculares. La fibrosis es más pronunciada en los conductos alveolares. Como un proceso de organización, los neumocitos proliferan e incorporan el exudado alveolar hacia el intersticio. Los hallazgos histopatológicos están en relación con el tiempo de evolución del SIRA, de forma que hacia el día 35 después del inicio del cuadro, es imposible distinguir entre la fibrosis intraluminal y la intersticial.

3. FASE FIBRÓTICA

De 3 a 4 semanas después del inicio del SIRA, el pulmón se encuentra completamente remodelado por tejido colagenoso y celular denso. La pleura visceral está engrosada y el parénquima muestra zonas de fibrosis y zonas con cicatrices pálidas e irregulares con microquistes de espacios aéreos de 1 mm o más de diámetro. Los tabiques alveolares están engrosados por la colágena y los bronquios periféricos están dilatados. La imagen en panal es similar a la que se observa en la fibrosis pulmonar idiopática, pero el tamaño de los espacios aéreos es más pequeño. La colágena total está aumentada en pacientes que sobreviven por más de 14 días y está en relación con la extensión de la fibrosis. Se observó que algunos pacientes sobreviven con una función pulmonar moderada a normal, aun cuando su biopsia reveló fibrosis extensa. De-

bido a lo anterior, se ha sugerido que la fibrosis temprana puede ser reversible. Aproximadamente dos tercios de pacientes que sobrevivieron a un episodio de SIRA tienen función pulmonar anormal un año después. Se han realizado estudios en pacientes sobrevivientes al SIRA, y se ha observado fibrosis intersticial ligera, hiperplasia epitelial e incremento de macrófagos alveolares con linfocitos intersticiales 9 meses después.

VASOS PULMONARES

La hipertensión pulmonar es una complicación del SIRA, y está en relación con la duración del daño alveolar. En la etapa temprana del SIRA, la vasoconstricción, el edema y el tromboembolismo pueden contribuir a la elevación de la presión capilar pulmonar. Después de algunas semanas la hiperplasia de la íntima también contribuye al desarrollo de la hipertensión. La trombosis se ha documentado en 95% de los casos. Los trombos de plaqueta y fibrina localizados en arteriolas y capilares son los más numerosos en la fase exudativa y se ha pensado que representan la CID (coagulación intravascular diseminada). Se puede presentar infarto pulmonar con la clásica imagen radiológica de un triángulo con vértice hacia el hilio, pero puede adoptar otro patrón como el multifocal o en banda. El parénquima que se encuentra en la periferia es especialmente susceptible a la necrosis isquémica, debido a la poca circulación colateral. Estas zonas son de igual forma susceptibles a las infecciones y al barotrauma, resultando en cavitación pulmonar, neumotórax y fístula broncopulmonar. En la segunda y tercera etapas, la proliferación de la íntima es una respuesta al daño endotelial de las arterias, venas y linfáticos. La luz en estos vasos se encuentra disminuida debido a hiperplasia de las células de la íntima, la disposición concéntrica de fibrina y al depósito de tejido conectivo. La obstrucción de venas y linfáticos aumenta la presión capilar pulmonar, así como el edema intersticial ya que impide un correcto drenaje de todo el exceso de líquido.

Las arterias se vuelven tortuosas debido al tejido fibroso contráctil que se forma en sus paredes. Con el incremento del daño pulmonar el engrosamiento de la media se incrementa, y este fenómeno es directamente proporcional a la duración del SIRA. El aumento de la musculatura de la arteria pulmonar se encuentra asociada con la hipertensión pulmonar y con la falla cardíaca derecha.

FISIOPATOLOGÍA

A ciencia cierta no se conocen los mecanismos por los cuales se produce el SIRA. Primeramente el daño se le atribuyó a los neutrófilos como causa principal, sin embargo se observó el desarrollo del SIRA en pacientes neutropénicos, por lo que probablemente existan dos o más vías por las cuales se produzca el daño al epitelio respiratorio. Se estudiaron pacientes que padecían neutropenia antes del desarrollo del SIRA y presentaron las mismas características histopatológicas que los pacientes que no padecían neutropenia excepto por la falta de infiltración de neutrófilos. La evolución clínica y la mortalidad relacionada con el SIRA son similares en todos los pacientes incluso en los que cursan con neutropenia. Por todo lo anteriormente mencionado, se ha dejado de considerar a los neutrófilos como la causa principal del desarrollo del SIRA (*figura 1*).³

Otra teoría argumenta que el SIRA es producido por sepsis o por endotoxinas. El LPS o endotoxinas activan directamente el complemento, y estimula la agregación y migración de neutrófilos. La activación de los macrófagos alveolares provoca la liberación de una gran cantidad de mediadores inflamatorios como el TNF, el péptido activador de neutrófilos, el factor activador de plaquetas, etc., que también intervienen en la regulación de la actividad de los neutrófilos.

Los neutrófilos pueden producir daño a través de dos mecanismos (*figura 2*).

1. Enzimas proteolíticas: los neutrófilos poseen varias enzimas como lisozimas, elastasas, hidrolasas, collagenasas, etc., que pueden degradar y destruir el tejido conectivo pulmonar.
2. Radicales de O_2 : la NADPH oxidasa convierte el oxígeno (O_2) en anión superóxido (O_2^-). Dos moléculas de anión superóxido reaccionan espontáneamente y mediante la peroxidasa de hidrógeno forman peróxido de hidrógeno (H_2O_2), que puede convertirse en el radical hidroxilo (OH^\cdot) que es extremadamente tóxico.

Los metabolitos del ácido araquidónico como el tromboxano A_2 y el leucotrieno B_4 se producen respectivamente por la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa, y se considera que intervienen en la respuesta inflamatoria y como mediadores de la actividad de los vasos sanguíneos, contribuyendo así a la lesión pulmonar. El desequilibrio en la coagulación

puede iniciar o acompañar al SIRA. Los coágulos están presentes en los vasos pulmonares e intervienen en la lesión endotelial.

Se ha pensado que los macrófagos desempeñan un papel importante en la progresión del SIRA, secretan numerosos factores como: el factor de crecimiento transformante α y β , factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor 2 de crecimiento de fibroblastos, factor I de crecimiento parecido a la insulina. Estos factores tienen influencia sobre la migración y proliferación celular, y el depósito de sustancias en el espacio extracelular.⁴ El IGF-I (Factor I de crecimiento parecido a la insulina) estimula a las células para que entren en fase G1, contribuyendo de esta forma a la proliferación celular, y de igual manera tiene función antiapoptótica. Este factor se encuentra también en el líquido obtenido por lavado broncoalveolar de los pacientes que padecen de fibrosis pulmonar idiopática o neumoconiosis.⁴ Se observó que una gran variedad de células tales como los macrófagos, fibroblastos, células epiteliales y células endoteliales tienen receptores para IGF-I. De esta manera, el IGF-I estimula la proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágena, contribuyendo a la fibrosis pulmonar.⁴

Otro de los mediadores que han sido estudiados es el TNF- α . Se demostró que los niveles del TNF- α se encuentran elevados en muestras de líquido obtenido por lavado broncoalveolar y que desempeña un papel importante en lo referente a la citotoxicidad, aun cuando la concentración del STNFR2, que se une e inactiva al TNF- α se encuentra igualmente elevado. Este efecto podría ser bloqueado mediante la utilización de un anticuerpo monoclonal anti TNF- α .⁵

Asimismo, no se identificó actividad citotóxica del TGF- β 1, probablemente porque su acción requiere de disociación de un péptido asociado con su latencia.⁵ La angiostatina es un regulador negativo de la angiogénesis. *In vitro* produce la apoptosis de las células endoteliales, pero no de fibroblastos o de células epiteliales. La angiostatina es un producto derivado del plasminógeno, que puede ser generado por varias enzimas, por ejemplo la elastasa y la metaloproteínasa de los neutrófilos. Se observó que la lesión endotelial y la formación de microtrombos están muy relacionadas con la presencia de los neutrófilos en los capilares, por lo que sus enzimas y los productos de éstas se encuentran implicados en el desarrollo de las lesiones.⁵ Se demostró, *in vitro*, la expresión de ICAM-1 y de la molécula de adhesión capilar 1. ICAM-1

puede incrementar el secuestro de neutrófilos y su migración a través del endotelio y de esta manera contribuir al desarrollo de la lesión.⁵

Por todo lo anteriormente mencionado, se concluye que el TNF- α y la angiostatina contribuyen al daño endotelial de los capilares pulmonares en el SIRA, pero no de otras células como los fibroblastos.⁵ La actividad de la urocinasa está en relación con el catabolismo del exudado fibrinoso que se desarrolla en el SIRA. Existe una disminución de la actividad de la urocinasa en los pacientes con SIRA.⁶ Se encontraron 0.003 IU/mL (rango: 0 – 0.008) en el líquido obtenido por lavado broncoalveolar en pacientes con SIRA, en contraste con el obtenido en individuos normales que fue de 0.129 IU/mL (rango: 0.045 – 0.198). Esta disminución no es tan significativa, y está más relacionada con otro factor. Este factor fue la presencia de inhibidores fibrinolíticos, que se encuentran aumentados en comparación con los presentes en individuos normales.⁶ En el líquido obtenido, se encontró a la urocinasa formando complejos con el principal inhibidor encontrado, el PAI-1. Sin embargo, se desconoce cuál es la fuente de este inhibidor; se ha sugerido que probablemente sea liberado por las plaquetas, pero su producción por el epitelio alveolar también es posible. Asimismo, es considerado como una proteína de fase aguda.⁶ La disminución en la actividad de la urocinasa se encuentra también en la alveolitis activa asociada con fibrosis idiopática pulmonar y con la sarcoidosis. De esta manera esta disminución en la actividad está relacionada con entidades en las cuales se presenta depósito de fibrina y fibronectina. Sin embargo, el estado antifibrinolítico no predomina en estas entidades nosológicas.⁶

La activación del sistema renina-angiotensina está ligada al desarrollo del SIRA. En el pulmón AT-I y AT-II causan vasoconstricción pulmonar, que puede producir edema independiente de la liberación de otras sustancias. AT-II puede tener influencia sobre la permeabilidad capilar, asimismo se identificó como factor proapoptótico del epitelio alveolar *in vitro*, y es mitógeno de fibroblastos.⁷ La ECA se encuentra expresada en macrófagos activados y en linfocitos. La inhibición de la ECA, puede permitir el incremento del intercambio de O₂. Esta enzima participa en la degradación de la bradicinina, que puede tener como consecuencia alteraciones en el NO y en la producción de prostaglandinas.⁷ El gen de la ECA se encuentra en el cromosoma 17q23, pero presenta polimorfismo que consiste en la presencia (I) o en la ausencia

(E) de una secuencia repetida en un intrón. Existe una asociación entre el alelo D y el desarrollo de sarcoidosis, asma, y beriliosis, y de igual manera se piensa que tiene implicaciones en el desarrollo del SIRA. Este estudio constituye la primera descripción de una base genética para este síndrome.⁷

Aunado a lo expuesto, estudios recientes sugieren un importante papel de las metaloproteinasas específicamente de la subfamilia de las gelatinasas 9 (MMP-9) en la patogenia del SIRA. Se ha observado que dichas metaloproteinasas tienen una actividad antifibroproliferativa, previniendo el desarrollo de fibrosis por degradación de los componentes de la matriz extracelular, que son sintetizados por fibroblastos. Se propone que la fibrosis pulmonar está determinada por un desequilibrio entre la regulación de TIMP-1 (inhibidores tisulares de las metaloproteinasas) y MMP-9.¹⁴

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se puede hacer por varios métodos:

- Clínico.
- Radiografía de tórax: los datos que se observan dependen de la fecha en que fue tomada la radiografía. Después de 4 a 24 horas de la aparición del primer signo radiográfico, aparecen infiltrados alveolares bilaterales.⁸ De 1 a 5 días de iniciados los síntomas se observa una imagen en vidrio despulido y broncogramas aéreos. La imagen radiológica puede ser idéntica a aquella que se observa en la falla cardíaca congestiva.⁸
- TC: nos muestra consolidación pulmonar, así como la extensión del proceso. Puede revelarnos barotrauma, empiema o abscesos pulmonares.⁸
- Gases sanguíneos: los estudios iniciales muestran alcalosis respiratoria y diferentes grados de hipoxemia con disminución de la PaO₂. Esta hipoxemia es resistente a la administración de oxígeno.⁸
- Lavado broncoalveolar: donde se encuentra un número elevado de polimorfonucleares, aproximadamente de 80%, cuando lo normal es menos de 5%. Asimismo, es factible identificar infecciones para que se les trate oportunamente.⁸
- Medición de las presiones capilar, pulmonar y en cuña.

Criterios para la Cuantificación de la Lesión Pulmonar ("score"), según Matthay (1990), Murray (1988) y Wiener-Kronish (1990).

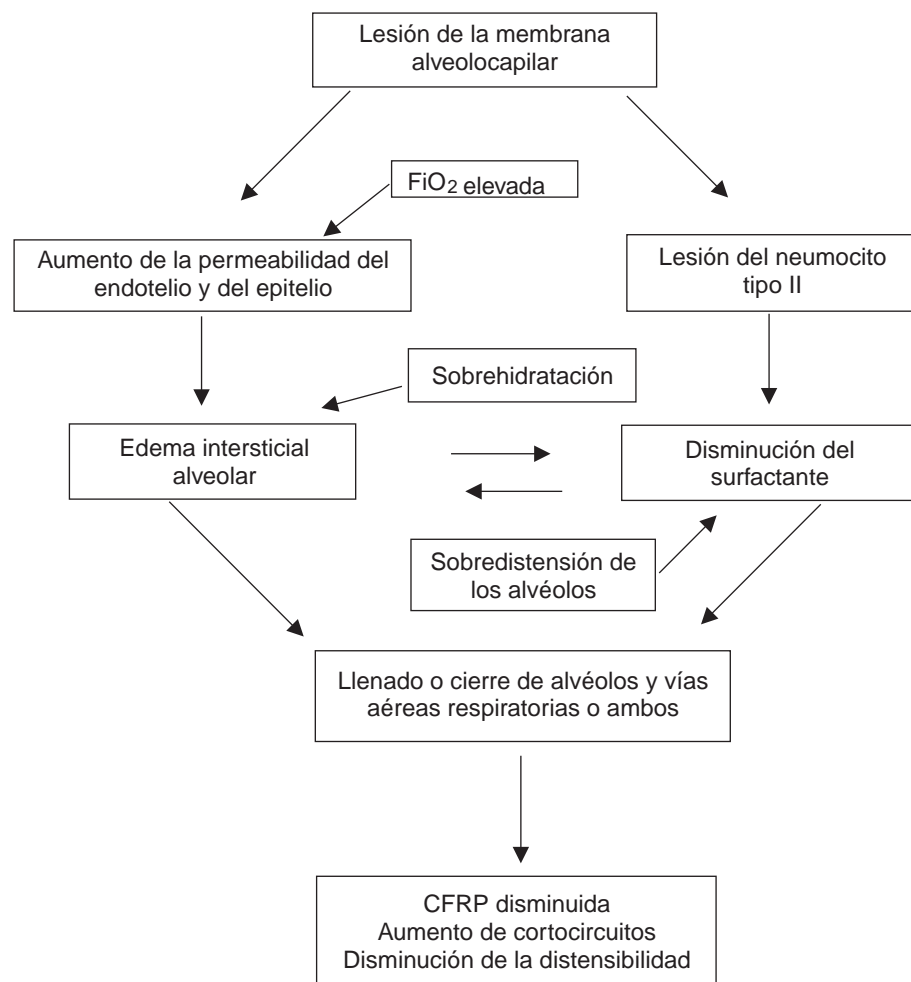


Figura 1. Fisiopatología del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

Radiografía de tórax

	Valor		Valor
No hay consolidación alveolar	0	40-59	2
Consolidación alveolar 1 cuadrante	1	20-39	3
Consolidación alveolar 2 cuadrantes	2	< 19	4
Consolidación alveolar 3 cuadrantes	3		
Consolidación alveolar 4 cuadrantes	4		

Hipoxemia

	Valor		Valor
$\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 = 300$	0	PEEP (cmH ₂ O)	
$\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 = 225-299$	1	< 5	0
$\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 = 175-224$	2	6-8	1
$\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 = 100-174$	3	9-11	2
$\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 100$	4	12-14	3
		> 15	4

Distensibilidad del sistema respiratorio (en ventilación mecánica) (mL/cmH₂O)

Distensibilidad

	Valor		
> 80	0	No lesión	0
60-79	1	Lesión leve a moderada	0.1-2.5
		Lesión grave (SIRA)	> 2.5

El valor final, puntaje o "score", se obtiene de dividir el puntaje total por el número de componentes que fueron utilizados.

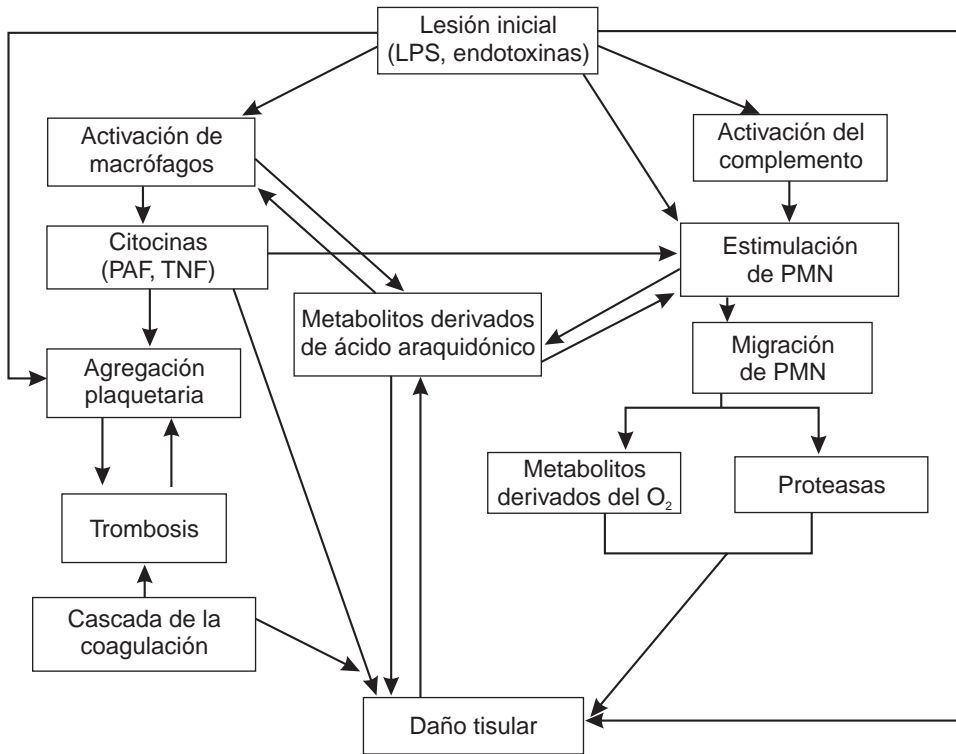


Figura 2. Mecanismos de daño tisular.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Éste se realiza principalmente con:

- Falla cardíaca congestiva: se descarta mediante la medición de la presión capilar pulmonar que en esta patología se encuentra dentro del rango normal ≤ 15 mmHg. Los valores de la presión en cuña que se encuentran en el edema pulmonar cardiogénico están incrementados notablemente (> 20 a 25 mmHg), a diferencia de los pacientes que padecen SIRA. Estas presiones se pueden medir utilizando un catéter arterial pulmonar.
- Bronquitis obliterante.
- Neumonías (bacterianas, virales, micóticas).
- Edema pulmonar neurogénico.

TRATAMIENTO

Primeramente cabe hacer la aclaración que estos pacientes son tratados en terapia intensiva debido a su grave condición. Se debe tener un estricto control del padecimiento de base particularmente con la neumonía, y en el caso de infecciones abdominales aumentar las dosis de los antimicrobianos.¹ Debe evitarse cualquier tipo de infección nosocomial, así

como prevenir el sangrado gastrointestinal y la tromboembolia.¹ La alimentación en estos pacientes preferentemente es por vía enteral, ya que tiene menos riesgo de inducir sepsis por el catéter.¹

En relación a la ventilación del paciente, se ha suscitado una gran controversia sobre el volumen corriente que se le debe administrar a un paciente. Se han hecho una serie de estudios en donde se ha comprobado que la mortalidad se ha reducido en 22% y el número de días sin el uso del ventilador ha aumentado en aquellos pacientes que fueron tratados con volúmenes tradicionales.⁹

El objetivo principal de la ventilación mecánica en este tipo de lesión es proporcionar un intercambio gaseoso suficiente y llevar al mínimo las lesiones pulmonares, para esto es importante vigilar una serie de variables. Las decisiones se basan siempre en cuatro factores claves y son pH arterial, PaO_2 , distensibilidad pulmonar y la exposición al oxígeno.

Fiel et al, en 1994 publicaron que la mayoría de los pacientes en insuficiencia respiratoria aguda toleran un pH de hasta 7.10 a 7.20 asociado esto a una elevación de la PCO_2 (hipercapnia permisiva) para prevenir la sobredistensión alveolar.

Pinski et al, en un estudio publicado en 1991 por la J. Crit Care, aseguraba que en general la SaO_2 debe ser mayor a 88% para asegurar un

aporte suficiente de oxígeno a los tejidos, no obstante una SaO_2 de 85% es aceptable cuando el DO_2 se conserve entre 300 y 400 mL/min.

En relación al oxígeno se intenta mantener esta concentración por debajo de .6, sin embargo no se conoce la FiO_2 exacta en la que el oxígeno se torna tóxico.

El uso de la ventilación apoyada por presión es el más recomendable en este tipo de lesión, ya que de esta manera se controlan las presiones que se generan en el pulmón, cosa que no sucedería con una ventilación apoyada por volumen ya que las presiones generadas en el pulmón se convertirían en variables independientes, y aunque se aseguraría un Vt se produciría con mayor facilidad una sobredistensión de los alvéolos sanos.

Cabe mencionar aquí la frase de "Primum est non nocere", ya que se cree que los volúmenes tradicionales que son de aproximadamente 12 mL/kg pueden aumentar la lesión pulmonar.⁹ El método más apropiado de ventilación mecánica es de 6 mL/kg, con presión positiva al final de la espiración (PEEP), sólo por 24 a 72 horas.

La razón para aplicar PEEP es evitar un recollapso subsiguiente. Los alvéolos reclutados proporcionan varios beneficios en el tratamiento del paciente. Primero los alvéolos reclutados mejoran la relación V/Q y el intercambio de gases y segundo los alvéolos que están participando en todo el ciclo respiratorio tienen menos riesgo de lesión debido al esfuerzo de rompimiento ocasionado por abrirse y cerrarse. Y tercero la PEEP previene la formación de monocapas inestables de agente tensoactivo en los alvéolos, por lo tanto mejora la distensibilidad pulmonar.

La PEEP puede ser perjudicial ya que puede ocasionar una lesión por sobredistensión, por tanto optimizar la PEEP es parte fundamental en el tratamiento de este síndrome, y se dice que optimizamos la PEEP cuando obtenemos un equilibrio entre los alvéolos incorporables de las zonas enfermas sin sobredistender a los alvéolos de zonas más sanas que ya están reclutados. Otro efecto perjudicial de la PEEP es que aumenta la presión intratorácica promedio, y esto afecta el llenado cardíaco en los pacientes sensibles.

Los National Institutes of Health ARDS Network, han creado una tabla de algoritmo para la utilización de la PEEP en relación con la fracción inspirada de oxígeno (*cuadro II*).

En general los márgenes operativos de la PEEP en este tipo de lesión pulmonar son de 8 a 25 cmH_2O . No obstante algunos autores opinan que en la fase inicial este margen puede ser mayor y que se deben realizar maniobras de reclutamiento.

La administración del surfactante sintético por vía endotraqueal no ha demostrado ser de gran utilidad, probablemente por la forma en que se administra; sin embargo están en estudio nuevas preparaciones que contienen proteínas surfactantes recombinantes.¹

En 1987, el óxido nítrico (NO) fue reportado como un vasodilatador sintetizado por el endotelio vascular que actúa como vasodilatador arterial y venoso, mediante la activación de la guanilato ciclasa y de esta forma aumenta el GMPc. EL NO se une rápidamente a la hemoglobina y es inactivado por oxidación, de ahí que la inhalación del gas no produce hipotensión sistémica.¹⁰

Cuadro II. Para pacientes entre 6 y 12 mL/kg

PEEP	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0
5	*****	*****	↑ PEEP	↑ PEEP	↑ PEEP	↑ PEEP	↑ PEEP	↑ PEEP
8	↑ FiO_2	*****	*****	↑ PEEP	↑ PEEP	↑ PEEP	↑ PEEP	↑ PEEP
10	↑ FiO_2	↑ FiO_2	*****	*****	*****	↑ PEEP	↑ PEEP	↑ PEEP
12	↑ FiO_2	↑ FiO_2	↑ FiO_2	↑ FiO_2	*****	↑ PEEP	↑ PEEP	↑ PEEP
14	↑ FiO_2	↑ FiO_2	↑ FiO_2	↑ FiO_2	*****	*****	*****	↑ PEEP
16	↑ FiO_2	↑ FiO_2	↑ FiO_2	↑ FiO_2	↑ FiO_2	↑ FiO_2	*****	↑ PEEP
18	↑ FiO_2	↑ FiO_2	↑ FiO_2	↑ FiO_2	↑ FiO_2	↑ FiO_2	*****	*****
20	↑ FiO_2	↑ FiO_2	↑ FiO_2	↑ FiO_2	↑ FiO_2	↑ FiO_2	↑ FiO_2	*****
22-24	↑ FiO_2	↑ FiO_2	↑ FiO_2	↑ FiO_2	↑ FiO_2	↑ FiO_2	↑ FiO_2	*****

Protocolo aprobado por The National Institutes of Health ARDS Network.

***** Combinación aprobada de PEEP/ FiO_2 .

Sin embargo, la inhalación de altas concentraciones de dicho gas puede ser letal por el desarrollo de edema pulmonar severo. Se ha reportado baja toxicidad a una concentración de 50 ppm (partes por millón).¹⁰ En los pacientes con SIRA el NO disminuye la cantidad de cortocircuitos pulmonares (shunts) y disminuye la presión arterial pulmonar (aunque no a niveles normales), con lo que aumenta la oxigenación de la sangre. Este fenómeno se debe a una redistribución del flujo sanguíneo hacia regiones ventiladas del pulmón.¹⁰ La utilización de vasodilatadores por vía sistémica es limitada, puesto que produce disminución de la presión arterial. El NO produce una vasodilatación pulmonar similar a los fármacos utilizados por vía sistémica, sin embargo no está bien establecido el momento en el cual debe utilizarse preferentemente sobre los otros.¹⁰ Se ha utilizado el NO por 3 hasta 53 días sin causar taquifilaxia. Otro beneficio que se obtiene es la reducción de la FiO_2 en aproximadamente 15%, lo que reduce la toxicidad por el O_2 .¹⁰ Aun con todo lo anteriormente mencionado, se debe seguir investigando sobre el NO y sus probables efectos adversos.

Mucho se ha especulado sobre los beneficios de utilizar esteroides en pacientes que desarrollan SIRA, sin embargo se han realizado estudios en los cuales se muestra que realmente no se obtiene beneficio al utilizarlos.¹¹ Se ha propuesto la utilización del factor de crecimiento de queratinocitos para el tratamiento del SIRA. Este factor de crecimiento es uno de los que controlan la proliferación del epitelio alveolar (neumocitos tipo II); de ahí que su utilidad sería el favorecer esta proliferación y aumentar los efectos antioxidantes. Sin embargo, aún está en experimentación.¹

Aunque los avances son significativos de la atención clínica de los pacientes con SIRA, la tasa de sobrevida permanece sin cambios. Sin embargo, realmente fallecen menos pacientes por la insuficiencia respiratoria, la mayoría mueren por falla orgánica múltiple, donde el riñón es el segundo órgano que falla con más frecuencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ware LB, Matthay MA. The Acute Respiratory Distress Syndrome. *NEJM* 2000;342:1334-1349.
2. Meyer KC, McManus EJ, Maki DG. Overwhelming Pulmonary Blastomycosis associated with the Adult Respiratory Distress Syndrome. *NEJM* 1993;329:1231-1236.
3. Ognibene FP, Martin SE, Parker MM. Adult Respiratory Distress Syndrome in patients with severe neutropenia. *NEJM* 1986;315:547-551.
4. Krein PM, Sabatini PJB, Tinmouth W, Green FHY, Winston BW. Localization of Insulin-like Growth Factor-I in Lung Tissues of Patients with Fibroproliferative Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:83-90.
5. Hamacher J, Lucas R, Lijnen HR. Tumor Necrosis Factor- α and Angiostatin Are Mediators of Endothelial Cytotoxicity in Bronchoalveolar Lavages of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:651-656.
6. Bertozzi P, Astedt B, Zenzius L. Depressed bronchoalveolar urokinase activity in patients with Adult Respiratory Distress Syndrome. *NEJM* 1990;322:890-897.
7. Marshall R, Webb S, Bellingan GJ. Angiotensin Converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism Is Associated with Susceptibility and Outcome in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:646-650.
8. Kollef MH, Schuster DP. The Acute Respiratory Distress Syndrome. *NEJM* 1995;332:27-37.
9. Massachusetts Medical Society. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and The Acute Respiratory Distress Syndrome. *NEJM* 2000;342:1301-1308.
10. Rossaint R, Falke KJ, López F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for The Adult Respiratory Distress Syndrome. *NEJM* 1993;328:399-405.
11. Bernard G, Luce JM, Sprung CL. High-dose corticosteroids in patients with The Adult Respiratory Distress Syndrome. *NEJM* 1987;317:1565-1569.
12. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2:319-323.
13. Duncan LA, Timothy WE. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet* 1999;354:497-501.
14. Lanchou J, Corbel M, Michele T, Nowlla G, Boicot E, Theret N et al. Imbalance between matrix metalloproteinases (MMP-9 and MMP-2) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP-1 and TIMP-2) in acute respiratory distress syndrome patients. *Critical Medical Care* 2003;31(2):536-542.
15. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-824.

Correspondencia:

QFB Mercedes F Mújica Hernández
Departamento de Fisiología Pulmonar del
Hospital de Especialidades del Centro
Médico Nacional Siglo XXI
Av. Cuauhtémoc No. 330,
Col. Doctores
C.P. 06720
Tel.: 5627-6900