

Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda: los retos en el tratamiento de una patología común en las unidades de cuidados críticos

Graziella Alexandra Gálvez Blanco,* Edgar Gildardo Bautista Bautista**

RESUMEN

El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda se caracteriza por desarrollo súbito de edema agudo pulmonar en ausencia de falla cardíaca izquierda, hipoxemia de grado variable y aparición de infiltrados bilaterales pulmonares en la radiografía de tórax. Presenta daño epitelial extenso, daño endotelial, disminución de distensibilidad que condiciona asistencia ventilatoria mecánica en un alto porcentaje de los casos. Las estrategias terapéuticas podrían ser influenciadas dependiendo del insulto que lo provoca. Las estrategias de protección pulmonar son aquellas que han demostrado disminuir la mortalidad en el paciente con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. A continuación se presenta un caso clínico en el que destacamos las complicaciones secundarias al insulto pulmonar, con una presentación de nuevas tendencias para el tratamiento.

Palabras clave: Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, presión positiva al final de la inspiración, ARDS Network.

Nivel de evidencia: IV.

Acute respiratory failure syndrome: the challenges in the treatment of a common disease in critical care units

ABSTRACT

The acute respiratory syndrome is characterized by acute lung edema without left cardiac failure, hypoxemia of variable degree and development of bilateral pulmonary infiltrates in a chest X ray. It is characterized by extensive epithelial and endothelial damage with decreased compliance that requires mechanical ventilation assistance in most cases. Therapy might be oriented depending on the origin of the lesion. Lung protection strategies are the only therapy that has diminished mortality among patients suffering from acute respiratory syndrome. In this paper, we report a clinical case in which we highlight the complications due to lung insult and a presentation of new therapeutic strategies.

Key words: Acute respiratory disease syndrome, positive pressure at end expiration, ARDS Network.

Level of evidence: IV.

INTRODUCCIÓN

Cuando hablamos de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (en inglés, ARDS o *Acute Respiratory Disease Syndrome*), nos referimos a un síndrome pulmonar agudo caracterizado por el desarrollo súbito de edema agudo pulmonar en ausencia de falla cardíaca izquierda, hipoxemia de grado variable y aparición de infiltrados bilaterales demostrados en la radiografía simple del tórax. Su evolución es rápidamente progresiva, con alto índice de morbilidad. Los pacientes con mayor grado de hipoxemia tienen una mortalidad alta, aunque la hipoxemia por sí misma no es un factor pronóstico confiable. Este síndrome se caracteriza por edema pulmonar inflamatorio con daño endotelial y epitelial extenso, hi-

* Médica Residente de segundo año, Medicina Crítica, UNAM. Centro Médico ABC.

** Médico Cardio-neumólogo, Intensivista, Miembro de la Asociación Médica del Centro Médico ABC. Adscrito a Medicina Crítica, Centro Médico ABC Santa Fe.

Recibido para publicación: 21/04/2015. Aceptado: 06/08/2015.

Correspondencia: Dra. Graziella Alexandra Gálvez Blanco

Departamento de Medicina Crítica «Dr. Mario Shapiro». Centro Médico ABC. Sur 136 Núm. 116, Colonia Las Américas, 01120, Del. Álvaro Obregón, México, D.F.

Teléfono: 52308287

E-mail: gagb1986@yahoo.fr

Abreviaturas:

SIRPA = Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

VMNI = Ventilación mecánica no invasiva.

EPOC = Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

PEEP = Presión positiva al final de la inspiración.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

pertensión auricular izquierda, disminución de la distensibilidad pulmonar, daño pulmonar difuso que condiciona en un alto porcentaje de los casos la necesidad de asistencia mecánica ventilatoria.

Fue descrito por primera vez en 1967 por Ashbaugh y a partir de ahí se propusieron múltiples definiciones hasta 1994, cuando se publicó la definición oficial por el Consenso Americano Europeo, agregando la relación de la presión parcial de oxígeno con la fracción inspirada de oxígeno ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) menor de 200. Posteriormente, por aspectos que requerían aumentar su validez y confiabilidad, se realizó un consenso y un panel de expertos en una iniciativa de la *Society of Intensive Care Medicine* apoyada por la *American Thoracic Society* y la *Society of Critical Care Medicine* en el 2012, donde desarrollaron la definición de Berlín, fundamentadas en un metaanálisis de 4,188 pacientes con SIRPA; establecieron tres categorías basadas en el nivel de hipoxemia y la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: leve ($\leq 300 \text{ PaO}_2/\text{FiO}_2$), moderado ($\leq 200 \text{ PaO}_2/\text{FiO}_2$) y severo ($\leq 100 \text{ PaO}_2/\text{FiO}_2$). De acuerdo con esta clasificación, la mortalidad fue del 27, 32 y 45%, respectivamente, y demostró una mayor correlación comparada con la definición del Consenso Americano Europeo para predecir mortalidad. El daño alveolar difuso se ha convertido en el hallazgo específico patológico de este síndrome.^{1,2}

El impacto en la circulación pulmonar ha tomado un papel protagónico en estudios recientes, ya que en los pacientes con SIRPA, el desarrollo de vasoconstricción, edema, inflamación y remodelación a nivel vascular, que provoca una «mascularización» de arterias pulmonares, condiciona hipertensión arterial pulmonar y disfunción y falla del ventrículo derecho, lo que provoca colapso circulatorio y aumenta la morbilidad.³

Desde sus primeras caracterizaciones en la literatura médica, el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRPA) ha despertado múltiples interrogantes respecto a su adecuado tratamiento. Se han desarrollado numerosas estrategias, no sólo en la ventilación mecánica, pilar de su tratamiento, sino en el manejo de terapias adyuvantes sin que se haya llegado aún a establecer un tratamiento homogéneo para los pacientes con esta patología, lo que deja a criterio del clínico su manejo final.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente masculino de 48 años de edad con antecedente de tabaquismo durante 20 años, reincidentemente suspendido. Tuvo un episodio de trom-

bosis venosa profunda en el miembro pélvico izquierdo hace seis años. Actualmente, sin tratamiento. Por presencia de hernias discales a nivel de L4 y L5, fue sometido a laminectomía. Los días posteriores a la intervención, presentó dolor y tumefacción en la herida quirúrgica con salida de material seropurulento, fiebre de 39° y diaforesis. Se recetó antibiótico no especificado por siete días, sin mejoría, por lo que acudió al servicio de urgencias. A su llegada notaron franco aumento del trabajo respiratorio y saturación periférica de 75% al aire ambiente. Se administró oxígeno suplementario y por tomografía de tórax se documentaron hiperdensidades difusas adyacentes a bronquiolos, patrón de «crazy pavement» y zonas de consolidación basales.

Fue ingresado al Servicio de Cuidados Intensivos para su estabilización. Se decidió de forma inicial un manejo con ventilación mecánica no invasiva, modo presión *bilevel*, pero continuó con aumento del trabajo respiratorio, por lo que fue sometido a ventilación mecánica invasiva. Se calculó peso predicho de 66 kg bajo modo ventilatorio asistocontrolado, volumen *tidal* de 6 mL/kg y se decidió titulación de PEEP por mejor distensibilidad, quedando en 14 cmH₂O. Con esto se obtuvo relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inicial de 214.

Tras su estabilización, se realizó resonancia magnética que evidenció proceso inflamatorio en tejidos blandos y la formación de absceso adyacente al sitio quirúrgico. De forma inicial se drenó percutáneamente dicho absceso, para después ser sometido a lavado quirúrgico.

De forma inicial, el paciente requirió de aminas presoras, tanto norepinefrina como vasopresina, y en estudio de ecocardiografía se determinó función sistólica reducida con fracción espirada de volumen en el primer segundo del 48%, hipocinesia global leve, ventrículo derecho moderadamente dilatado, normocontráctil, e hipertensión pulmonar severa con presión sistólica de arteria pulmonar 60 mmHg.

Se mantuvo bajo ventilación mecánica con aumento progresivo de oxigenación a pesar de la disminución de PEEP. Después de 48 horas y con nivel de PEEP en 8 cmH₂O, se suspendió la sedación para protocolo de retiro del soporte mecánico. Cuarenta y ocho horas después, con prueba de pieza T y mecánica ventilatoria adecuada, f/Vt de 30 a 40, NIF -30 cmH₂O, se extubó de forma exitosa.

Su evolución clínica fue buena, concluyó manejo antibiótico dirigido al patógeno identificado. Sin datos de respuesta inflamatoria sistémica, se decidió su egreso a los 11 días de ser hospitalizado.

DISCUSIÓN

Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda directo e indirecto

El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda se caracteriza por lesión severa tanto del epitelio pulmonar como del endotelio pulmonar y sistémico, lo que ocasiona aumento en la permeabilidad de la membrana alveolo-capilar. Aunque desde 1992 ya se consideraba que la patogenia de la lesión pulmonar era diferente dependiendo de su origen, pulmonar o extrapulmonar, se ha observado mayor agresividad en el SIRPA directo (o pulmonar).

La diferencia en fenotipos moleculares y patrón de lesión celular se exploró nuevamente en un metaanálisis que incluyó 100 pacientes con SIRPA de un solo centro comparados con los datos de 853 individuos con SIRPA y sepsis severa tomados de un ensayo controlado multicéntrico aleatorizado por la National Institute of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, ARDS Network from the fluid and catheter treatment trial (FACTT). Parece lógico que en el SIRPA directo la lesión comience tras un insulto sobre el epitelio pulmonar, manifestando por consiguiente mayor inflamación, mientras que en el SIRPA indirecto, el insulto primario derive de lesión endotelial sistémica, y esto predomine en el fenotipo molecular.⁴ Se demostró que el SIRPA directo se asocia con mayor expresión de la proteína D del surfactante y menor expresión de angiopoyetina 2, antígeno del factor de von Willebrand e interleucinas 6 y 8; también se probó que el incremento en IL-4, IL-2, Ang-2, y KL-6 se asocian a mayor mortalidad.

En otros estudios recientes, Schmidt y colaboradores reportaron diferentes patrones en los glicosaminoglicanos, como reflejo de la degradación del glicocálix endotelial. También se ha explorado otra molécula como marcador de lesión epitelial pulmonar y respuesta inmune no específica (RAGE).

La exploración de estos fenotipos moleculares podría conducir en un futuro a un tratamiento diferente de acuerdo al origen directo o indirecto del SIRPA. Un ejemplo es el caso de las estatinas y la angiopoyetina 1 recombinante en el SIRPA indirecto, así como el uso de factor de crecimiento de queratínocitos en el SIRPA directo, enfocado a disminuir el daño a nivel del epitelio pulmonar. Sin embargo, hasta la fecha ninguna de estas intervenciones ha demostrado beneficios clínicos o de disminución en la mortalidad.⁴

PEEP correcto

La ventilación mecánica adecuada es la base del tratamiento de los enfermos con SIRPA. El nivel de PEEP correcto disminuye el colapso alveolar, edema pulmonar, mantiene la permeabilidad de la vía aérea, disminuye el espacio muerto y mejora la oxigenación sin que provoque compromiso hemodinámico o sobredistensión alveolar. Se ha demostrado que la estrategia de protección pulmonar es la adecuada para el abordaje de los individuos con SIRPA. Esta estrategia se caracteriza por volúmenes corrientes bajos, 6 a 8 mL por kg de peso de acuerdo con la tabla de *ARDS Network* y nivel de PEEP necesario para mantener una adecuada oxigenación que no provoque alteraciones cardiovasculares, pero sin producir lesión pulmonar por la propia ventilación mecánica. En lo que respecta a volúmenes bajos, la evidencia es contundente; por ello, no se han realizado nuevos estudios al respecto y la actualización de Cochrane del 2014 no se modificó respecto a la del 2007. Hablando de «PEEP adecuado» los estudios difieren, y la titulación de PEEP guiada por la tabla FiO_2/PEEP propuesta por la *ARDS Network* es la única que ha demostrado mejoría en la mortalidad, limitando el uso de PEEP alto a pacientes con lesión pulmonar severa (*Cuadros I y II*).^{5,6}

Un estudio pequeño que reclutó 30 sujetos comparó el método de titulación de PEEP de acuerdo a la mayor distensibilidad estática contra la disminución del espacio muerto, ya que esto se traduce en una ventilación más eficaz con reclutamiento de mayor número de unidades alveolares. Se encontró que de

Cuadro I. Relación FiO_2/PEEP .

PEEP bajo/ FiO_2 alto								
FiO_2	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12
FiO_2	0.7	0.8	0.9	0.9	0.9	1.0		
PEEP	14	14	14	16	18	18-24		

Cuadro II. Relación FiO_2/PEEP .

PEEP alto/ FiO_2 baja								
FiO_2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.5
PEEP	5	8	10	12	14	14	16	16
FiO_2	0.5	0.5-0.8	0.8	0.9	1.0	1.0		
PEEP	18	20	22	22	22	24		

Tomado del resumen del protocolo de ventilación mecánica de ARDS Network 2008.

acuerdo a mejor distensibilidad, los pacientes fueron sometidos a mayor nivel de PEEP y aumento del espacio muerto, aunque hubo mejoría en los niveles de oxigenación comparativamente. Una explicación para esto es que el uso de titulación de PEEP por mejor distensibilidad aumenta el espacio muerto por sobredistensión alveolar.⁷

En nuestro caso clínico, a partir de estos hallazgos, se pueden concluir dos situaciones: el nivel de PEEP pudo haber provocado sobredistensión alveolar y esto verse traducido en que la oxigenación no decayó con la disminución progresiva del nivel de PEEP, o que por su origen extrapulmonar, el curso de la patología tuvo una resolución más rápida y evolución favorable que en aquellos pacientes con patología pulmonar.

Es relevante mencionar que niveles altos de PEEP no han logrado demostrar mejoría en la mortalidad; tampoco se ha demostrado aumento en el riesgo de barotrauma comparados con niveles bajos, pero sí demostraron mejoría en la oxigenación, aunque los datos de los múltiples estudios son muy heterogéneos como para establecer su uso rutinario.⁸

El debate continúa y aún se buscan otras maneras de titular PEEP de forma individualizada, ya que estandarizar el nivel de PEEP por sólo la relación FiO_2/PEEP sin considerar otros parámetros puede que no sea la mejor opción. Recientemente se ha publicado un estudio prospectivo —aunque de número muy limitado de pacientes (sólo 20)— donde en cada uno de ellos utilizaron tres diferentes estrategias de titulación de PEEP: de acuerdo con la tabla de la ARDS Network, mejor distensibilidad y el ensayo ExPress. Con el primer método se utilizaron niveles menores de PEEP, pero de acuerdo al índice de estrés y la presión transpulmonar, al final de la inspiración había bajo riesgo de sobredistensión utilizando el método de mejor distensibilidad, además de un riesgo bajo de colapso alveolar determinado por los valores de presión transpulmonar al final de la inspiración. Se requieren, obviamente, más estudios al respecto para poder validar contundentemente esta afirmación.⁹

Hipertensión pulmonar y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda

En 1975, el estudio realizado por Suter y colaboradores estableció que el nivel de PEEP era aquel que permitiera una adecuada entrega de oxígeno a los tejidos, mejorando la relación entre distensibilidad, espacio muerto y transporte de oxígeno. Desafortunadamente, se dejó de lado un hallazgo significativo

en este estudio: la relación entre la hemodinamia y la ventilación. Se vio que a un nivel 0 de PEEP a 7 cmH_2O , la distensibilidad incrementaba en forma paralela con la oxigenación y, al mismo tiempo, el espacio muerto disminuía, pero a partir de 7 cmH_2O hasta 13, disminuían tanto la distensibilidad como la oxigenación con aumento del espacio muerto. En los años siguientes, el impacto en la hemodinamia del paciente no fue tomado en cuenta, siendo la ventilación el enfoque principal. Recientemente, un nuevo concepto ha surgido, el cual toma en cuenta la lesión vascular pulmonar propia del SIRPA y el efecto de la ventilación mecánica sobre el ventrículo derecho y sus consecuencias hemodinámicas.³

En el estudio reportado por Zapol y Snider, se demostró que en presencia de SIRPA hay marcada elevación de la presión de la arteria pulmonar media, y se traduce en alteración del sistema circulatorio pulmonar, que además se ve magnificado con la aplicación de PEEP.¹⁰ Por lo tanto, la hipertensión pulmonar en pacientes con SIRPA puede deberse tanto a alteraciones estructurales como a inadaptación a la presión positiva.

El uso de estrategias de protección pulmonar que provocan un bajo estrés pulmonar tiene una incidencia menor de hipertensión pulmonar (20-25%) comparado con estudios realizados en 1990 (60%) donde los sujetos eran sometidos a ventilación mecánica con altos volúmenes corrientes y aumento del estrés pulmonar. Ya que se ha visto una tendencia de mayor mortalidad en individuos con hipertensión arterial pulmonar severa, surge el concepto de protección del ventrículo derecho. Aún no ha sido validado, pero en un estudio controlado aleatorizado se explica paso por paso la toma de decisiones, poniendo como objetivo la protección de la circulación pulmonar y el ventrículo derecho.¹¹ Estos incluyen limitar la presión meseta por debajo de 27 cmH_2O y la presión de conducción menor de 17 cmH_2O , limitar PaCO_2 a 60 mmHg, titular PEEP vigilando la función del ventrículo derecho y utilizar posición prono en pacientes con SIRPA severo, esto último por condicionar aumento en la oxigenación sin aumentar el nivel de PEEP y disminuir PaCO_2 y presión meseta. De hecho, al analizar el estudio llevado a cabo por Guérin y su grupo,¹² donde se demostró disminución en la mortalidad en enfermos sometidos a posición prono, la presión meseta fue en promedio 25 cmH_2O y la PaCO_2 oscilaba en 50 mmHg, cumpliendo con las estrategias previamente descritas como protectoras del ventrículo derecho.

Ventilación mecánica no invasiva

La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) se utiliza como tratamiento para insuficiencia respiratoria de múltiples etiologías, principalmente en exacerbación de la enfermedad obstructiva crónica (EPOC) y edema agudo pulmonar cardiogénico; puede, en algunas ocasiones, evitar la intubación orotraqueal y sus complicaciones. Debe ser considerada como alternativa de tratamiento pero no remplazo a la ventilación invasiva.

El rol de la VMNI en el SIRPA ha sido un tema no explorado; hasta la fecha no hay estudios aleatorizados controlados que comparan la superioridad de la VMNI contra la invasiva, por lo que no existen recomendaciones acerca de qué individuos puedan verse beneficiados de VMNI como método único de soporte en el contexto de SIRPA. En caso de que se decida aplicar VMNI, la selección de paciente debe ser cuidadosa y precisa, ya que puede significar el retraso de una terapéutica más adecuada, como lo sería la ventilación invasiva.¹³

Si bien no existen recomendaciones acerca del uso de la VMNI, las hay como método de destete de la ventilación mecánica tras el retiro de soporte invasivo. Al observar los beneficios del uso de la VMNI en pacientes con EPOC, disminuyendo, entre otras cosas, su mortalidad, se inició la investigación del rol de la VMNI en sujetos que cursaran con SIRPA con o sin enfermedad pulmonar crónica previa. Estas investigaciones han arrojado resultados favorables, ya que su uso como método de destete disminuye días de ventilación mecánica invasiva, previene la falla a la extubación y puede rescatar una extubación fallida.¹⁴

Un estudio aleatorizado prospectivo no ciego realizado en un solo centro con 38 pacientes en total, evaluó el uso de la VMNI inmediatamente después de la extubación de sujetos sometidos a ventilación invasiva por más de 72 horas o con PaCO_2 mayor de 50 mmHg posterior a la intubación. Los individuos que con una presión soporte de 7 cmH₂O y PEEP en 5 cmH₂O, mantuvieron SpO_2 mayor de 90% con FiO_2 menor o igual de 40% y f/VT menor de 105 fueron extubados. El grupo de VMNI (20 personas) recibió soporte por 24 horas continuas en modalidad BiPAP, inicialmente EPAP 8 y delta IPAP de 4 cmH₂O, modificándolo según necesidades propias de cada enfermo. Sólo un paciente del grupo de VMNI fue reintubado (5%), contra 7 de los 18 sujetos con soporte por mascarilla de oxígeno (39%). La mortalidad intrahospitalaria también fue significativamente menor

en individuos sometidos a VMNI.¹⁵ Otros hallazgos relevantes fueron mayores niveles de PaO_2 , menor PaCO_2 , menor frecuencia respiratoria y menor presión arterial media en las 24 horas iniciales del ensayo en enfermos sometidos a VMNI. Consideramos relevante este ensayo, que aunque no enroló a un gran número de personas, no consideró el antecedente de enfermedad pulmonar crónica previa como criterio para someter a VMNI.

La última revisión de Cochrane realizada en el 2014 sobre este aspecto incluyó 994 pacientes, la mayoría con diagnóstico previo de EPOC. Se demostró una reducción significativa de la mortalidad, falla al retiro de la ventilación, neumonía asociada a la ventilación, días de estancia (tanto en UCI como hospitalaria) y días bajo ventilación mecánica. Todos estos hallazgos fueron mucho más significativos en ensayos clínicos en individuos con EPOC que en poblaciones mixtas. Es por esto que el uso de ventilación mecánica no invasiva en sujetos con insuficiencia respiratoria de otra causa que no sea exacerbación de EPOC aún no está determinado; además, los criterios de extubación no son homogéneos entre estudios, por lo que el método de retiro de la ventilación pudiera influir en la decisión de utilizar soporte no invasivo, tanto *bilevel* como presión positiva de la vía aérea continua.¹⁶

Estrategias futuras

Como ya se ha expuesto previamente, estudios recientes han evaluado la repercusión sobre el ventrículo derecho como indicador de severidad de la patología pulmonar, así como optimización de la ventilación mecánica y nivel de PEEP.^{3,17} En muchos centros que disponen de ecocardiografía, se ha propuesto clasificar la severidad del SIRPA de acuerdo a la presencia y severidad de la falla del ventrículo derecho. Además, se ha enfatizado la necesidad de establecer maniobras de prevención de SIRPA intra-hospitalario a través de la utilización de maniobras de protección pulmonar en pacientes aún sin daño alveolar.

Con el uso de estrategias no convencionales de ventilación, como lo es la posición prono, se ha establecido un nuevo nivel de severidad respecto a oxigenación ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor o igual a 150), clasificando a estos individuos como aquellos que pueden beneficiarse de estrategias alternativas, sin que ello tenga que ver con la definición de Berlín.^{11,18}

Se ha sugerido también auxiliarse de estudios de imagen que determinen la presencia de sobredis-

tensión o cizallamiento de las unidades alveolares, ya que ambos mecanismos son deletéreos para los pacientes y ambos son situaciones que los clínicos provocamos. Maniobras como la medición de la función ventricular derecha o estudios tomográficos han presentado desventajas para determinar los niveles de PEEP óptimo para disminuir la lesión pulmonar asociada a la ventilación.^{3,6,19}

CONCLUSIÓN

A pesar de la presentación tan común de esta patología, aún quedan interrogantes respecto a su tratamiento óptimo y la disminución de una mayor lesión asociada a maniobras empleadas por los mismos clínicos. No sólo se debe optimizar el manejo de la ventilación mecánica, sino que estrategias dirigidas a disminuir el daño alveolar aún deben demostrar su beneficio. Más estudios e investigaciones en el tema son necesarios, con la consiguiente aparición de nuevas interrogantes que nos ayudarán a determinar un mejor tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fujishima S. Pathophysiology and biomarkers of acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care*. 2014; 2 (1): 32.
2. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA*. 2012; 307 (23): 2526-2533.
3. Repessé X, Charron C, Vieillard-Baron A. Acute cor pulmonale in ARDS rationale for protecting the right ventricle. *Chest*. 2015; 147(1): 259-265.
4. Calfee CS, Janz DR, Bernard GR, May AK, Kangelaris KN, Matthay MA et al. Distinct molecular phenotypes of direct versus indirect ARDS in single and multi-center studies. *Chest*. 2014. doi: 10.1378/chest.14-2454.
5. Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst*. 2013; 2: CD003844.
6. Gattinoni L, Carlesso E, Cressoni M. Selecting the 'right' positive-end expiratory pressure level. *Curr Opin Crit Care*. 2015; 21 (1): 50-57.
7. El-Baradey GF, El-Shamaa NS. Compliance versus dead space for optimum positive end expiratory pressure determination in acute respiratory distress syndrome. *Indian J Crit Care Med*. 2014; 18 (8): 508-512.
8. Santa Cruz R, Rojas JL, Nervi R, Heredia R, Ciapponi A. High versus low positive end-expiratory pressure (PEEP) levels for mechanically ventilated adult patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 6: CD009098.
9. Valentini R, Aquino-Esperanza J, Bonelli I, Maskin P, Setten M, Danze F et al. Gas exchange and lung mechanics in patients with acute respiratory distress syndrome: comparison of three different strategies of positive end expiratory pressure selection. *J Crit Care*. 2015; 30 (2): 334-340.
10. Zapol WM, Snider MT. Pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 1977; 296 (9): 476-480.
11. Vieillard-Baron A, Price L, Matthay M. Acute cor pulmonale in ARDS. *Intensive Care Med*. 2013; 39 (10): 1836-1838.
12. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulan T et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013; 368 (23): 2159-2168.
13. Singh G, Pitoy CW. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Acta Med Indones-Indones*. 2014; 46 (1): 74-80.
14. Hess DR. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Respir Care*. 2013; 58 (6): 950-969.
15. Ornico S, Lobo S, Sanches H, Deberaldini M, Tófoli L, Vidal A et al. Noninvasive ventilation immediately after extubation improves weaning outcome after acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *Critical Care*. 2013; 17: R39.
16. Burns KE, Meade MO, Premji A, Adhikari N. Noninvasive ventilation as a weaning strategy for mechanical ventilation in adults with respiratory failure: a Cochrane systematic review. *CMAJ*. 2014; 186 (3): E112-122.
17. Ryan D, Frohlich S, McLoughlin P. Pulmonary vascular dysfunction in ARDS. *Ann Intensive Care*. 2014; 4: 28.
18. Barbas CS, Isola AM, Caser EB. What is the future of acute respiratory distress syndrome after the Berlin definition? *Curr Opin Crit Care*. 2014; 20 (1): 10-16.
19. Suki B, Hubmayr R. Epithelial and endothelial damage induced by mechanical ventilation modes. *Curr Opin Crit Care*. 2014; 20 (1): 17-24.