

# Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, 50 años después

Raúl Carrillo Esper,\* Martín de Jesús Sánchez Zúñiga,\* Nikolette Iren Medveczky Ordoñes,† Sandra Elizondo Argueta,§ Pedro Manuel Ramírez Ambriz,‡ Herlinda Sánchez Pérez\*

*La vida es aspirar, respirar y expirar.*  
Salvador Dalí

## RESUMEN

La condición clínica llamada síndrome de insuficiencia respiratoria aguda es una entidad que se conoce desde antes de la Segunda Guerra Mundial; no obstante, no fue hasta el año de 1967 cuando el grupo del Dr. Ashbaugh describió una serie de 12 pacientes con las características clínicas e histológicas particulares a las que llamaron síndrome de dificultad respiratoria aguda. No sólo se describió por primera vez esta entidad clínica, sino que además el grupo del Dr. Ashbaugh hizo mención a la posibilidad del uso de esteroides y ventilación mecánica como probables pilares del tratamiento. Desde entonces y hasta la fecha los criterios diagnósticos, el tratamiento farmacológico, así como las técnicas de soporte mecánico ventilatorio han cambiado, pese a ello esta entidad clínica sigue siendo un reto terapéutico, ya que puede llegar a tener un alto índice de mortalidad, cerca de 40%. La finalidad de este texto es hacer un resumen de las aportaciones más significativas relacionadas con esta entidad en el marco de los 50 años de su descripción.

**Palabras clave:** Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, SIRA.

## SUMMARY

The clinical condition known as acute respiratory distress syndrome, is an entity that has been known since before the Second World War, however it was not until 1967 that the group of Ashbaugh, described a series of 12 patients with clinical and histological special features that called acute respiratory distress syndrome. Not only first he described this clinical entity, if not also the group of Ashbaugh is mention of the possibility of steroid use and mechanical ventilation, as probable goal of treatment. Diagnostic criteria, drug treatment and techniques mechanical support ventilatory have changed, despite which, this clinical entity remains a therapeutic challenge because they can have a high rate of mortality, almost 40%. The purpose of this paper is to summarize the most significant contributions related to this entity, within 50 years of its description.

**Key words:** Acute respiratory distress syndrome, ARDS.

## RESUMO

A condição clínica conhecida como síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), é uma entidade que temos conhecimento desde antes da Segunda Guerra Mundial, no entanto, não foi até 1967 que o grupo do Dr. Ashbaugh descreveu uma série de 12 pacientes com características clínicas e histológicas especiais que denominou Síndrome da Angústia Respiratória Aguda. Não só se descreveu esta entidade clínica, se não também o grupo do Dr. Ashbaugh fez menção à possibilidade da utilização de esteróides e ventilação mecânica como pilares prováveis do tratamento. Desde então e até os dias de hoje, os critérios de diagnóstico e tratamento medicamentoso, assim como as técnicas de suporte mecânico ventilatório mudaram, apesar de que, esta entidade clínica continua sendo um desafio terapêutico já que pode ter uma alta taxa de mortalidade, quase 40%. O objetivo deste artigo é resumir as contribuições mais significativas relacionadas com esta entidade após 50 anos da sua descrição.

**Palavras-chave:** Síndrome da angústia respiratória aguda, SARA.

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA), es una entidad clínica que se ha conocido desde antes de la segunda guerra mundial, pero

fue hasta el año de 1967 en que el grupo de los doctores Ashbaugh y Petty describieron las características clínicas e histopatológicas que caracterizan a esta enfermedad (*Figuras 1 y 2*). Veinticinco años después se desarrolló la primera definición consensuada de SIRA, bajo el respaldo de la Sociedad Americana del Tórax y la Sociedad Europea de Medicina Intensiva se creó «El Consenso de la Conferencia Americana-Europea (AECC) de ARDS». Este consenso se inició el 15 de Mayo de 1992 en Miami y concluyó el 26 de Octubre del mismo año, en Barcelona, los criterios derivados de esta reunión fueron adoptados de manera universal, hasta que en el 2011, en el consenso llevado a cabo en Berlín, se realizaron los cambios a las definiciones del AECC, que son los actualmente aceptados y utilizados.<sup>1-8</sup>

A 50 años de su descripción original se han logrado grandes avances en el conocimiento de la fisiopatología, biología molecular, comportamiento clínico y tratamiento del SIRA. El objetivo de este trabajo es hacer una revisión puntual de los principales avances logrados de manera cronológica al 2017, de esta compleja enfermedad.

## CONCEPTO DE LESIÓN PULMONAR INDUCIDA POR VENTILACIÓN MECÁNICA (LPVM) 1970-1980

Se postuló que los mecanismos de aparición de LPVM comparten la base fisiopatológica del SIRA (inflamación local intensa), secundaria primariamente a la activación de la inflamación local con producción excesiva de moléculas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8, FNT, etc.), estrés oxidativo entre los bordes de unión de alvéolos colapsados y los no colapsados, fracturas de paredes alveolares por el frotamiento y choque cíclico (atelectrauma), fugas alveolares de gas (barotrauma), así como la baja producción de surfactante, lo que en la actualidad conocemos como biotrauma.<sup>9-14</sup>

Los estudios del grupo de Vlahakis revelaron que la ventilación controlada por presión causaba liberación de citoquinas y proteasas de los macrófagos alveolares y que el estiramiento cíclico incrementaba la expresión en células bronquiales y alveolares de IL-8, FNT, IL-1 $\beta$ , IL-6, quimioquina-2, ciclooxygenasa-A2, activador del plasminógeno tipo 1, factor tisular y urokinasa (*Cuadro I*).<sup>15-17</sup>

\* Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra».

† Hospital General de México.

§ Instituto Mexicano del Seguro Social.

**USO DE SURFACTANTE ALVEOLAR,  
DEL BOVINO AL RECOMBINANTE  
1970-1980**

A raíz de los descubrimientos iniciales de la similitud con la enfermedad por membranas hialinas del recién nacido y de los hallazgos de pérdida de la estructura, síntesis y función del surfactante alveolar, se pensó que la administración de un compuesto similar de origen bo-

**ACUTE RESPIRATORY DISTRESS  
IN ADULTS**

**DAVID G. ASHBAUGH**  
M.D. Ohio State

ASSISTANT PROFESSOR OF SURGERY

**D. BOYD BIGELOW**  
M.D. Colorado

ASSISTANT IN MEDICINE AND AMERICAN THORACIC SOCIETY-NATIONAL TUBERCULOSIS ASSOCIATION FELLOW IN PULMONARY DISEASE

**THOMAS L. PETTY**  
M.D. Colorado

ASSISTANT PROFESSOR OF MEDICINE

**BERNARD E. LEVINE**  
M.D. Michigan

AMERICAN THORACIC SOCIETY-NATIONAL TUBERCULOSIS ASSOCIATION FELLOW IN PULMONARY DISEASE\*

*From the Departments of Surgery and Medicine,  
University of Colorado Medical Center, Denver, Colorado, U.S.A.*

**Figura 1.** Portada del artículo original en el que se describe el «Acute Respiratory Distress Syndrome in Adults», publicado en la Revista Lancet el 12 de Agosto de 1967.



**Figura 2.** Los pioneros en la descripción y definición del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, los doctores Thomas L. Petty (saco negro) y David G. Ashbaugh (suéter blanco).

vino podría mejorar la disfunción alveolar. En la actualidad el uso terapéutico en SIRA es con surfactante sintético de origen recombinante creado por la ingeniería genética. Sin embargo, la mayoría de los estudios en los que se ha probado, mostraron mejoría en la oxigenación, pero no significancia estadística en la disminución de mortalidad.<sup>18,19</sup>

Las investigaciones realizadas en las últimas décadas con protocolos de administración en dosis progresivas de compuestos recombinantes y enriquecidos con diferentes proteínas asociadas a surfactante han demostrado mejoría en la oxigenación, disminución en la concentración de IL-6 en lavado broncoalveolar y reducción de los días de ventilación mecánica. Aunque algunas investigaciones han revelado que no existe diferencia en la mortalidad a 28 días, cuando se comparan a largo plazo (180 días) hay incremento de mortalidad (49 versus 39.3%) y aumento de efectos adversos como la hipotensión, por tal motivo en la actualidad no se recomienda para el tratamiento.<sup>20-24</sup>

**EL CONCEPTO DE BABY LUNG**  
1980-1990

El *Baby lung* se definió originalmente a través de estudios de tomografía de tórax en casos de SIRA como la fracción del parénquima pulmonar que mantiene una inflación y ventilación normal que simulaban pulmones de niños de cinco a seis años (peso de 300 a 500 g/de parénquima normal). Esta área se consideró similar a los pulmones sanos de un bebé y como la causante de las alteraciones mecánicas descritas en el SIRA; mientras que las áreas colapsadas consolidadas como las causantes de las alteraciones en la oxigenación. Estos conceptos anatómicos, más que funcionales, fueron la base para que por años se estudiaran técnicas de reclutamiento pulmonar, así como la posición en decúbito prono.<sup>25,26</sup>

Los estudios de tomografía computarizada revelaron que las áreas de afectación pulmonar en el SIRA son heterogéneas. Se describieron zonas de ventilación normal, otras escasamente ventiladas, áreas sobrein-

**Cuadro I. Criterios de SIRA según el Consenso Americano-Europeo.**

	Tiempo	Relación PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> mmHg	Radiografía de tórax	Presión de enclavamiento pulmonar mmHg
LPA	Agudo	Menos de 300 pero más de 200	Infiltrados bilaterales	Menos de 18 o sin evidencia de hipertensión de aurícula izquierda
SIRA	Agudo	Menos de 200	Infiltrados bilaterales	Menos de 18 o sin evidencia de hipertensión de aurícula izquierda

LPA = Lesión pulmonar aguda. SIRA = Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

fladas o sobredistendidas y áreas completamente consolidadas.<sup>27</sup>

**MECANISMOS CELULARES,  
NEUROHUMORALES, MECANO-TRANSDUCCIÓN  
Y RESPUESTA INFLAMATORIA  
EN LA FISIOPATOLOGÍA DEL SIRA  
1990-2000**

Lo más importante en el estudio histológico y fisiopatológico del SIRA es lo que más comúnmente se describe como daño alveolar difuso que se caracteriza por alteración del endotelio capilar y el epitelio alveolar, que resulta en el aumento de la permeabilidad y subsecuentemente en edema intersticial y alveolar rico en proteínas, atelectasia y daño estructural pulmonar. En este contexto la función de los componentes celulares y humorales de la respuesta inflamatoria como los neutrófilos, macrófagos alveolares, plaquetas, sistema de complemento y mediadores como citosinas desempeña un papel preponderante en perpetuar y amplificar la respuesta, cuando esto sucede la persistencia de la inflamación pulmonar afecta una fase proliferativa que se caracteriza por el inicio de fibrosis pulmonar y trombosis capilar que generalmente van acompañadas de disfunción orgánica múltiple. Se describen dos patrones de presentación clínica de acuerdo con la gravedad de la activación de esta respuesta (*Cuadros II y III*).<sup>28,29</sup>

**ESTUDIO DE BIOMARCADORES  
1990-2000**

A lo largo de estas décadas se ha intentado describir marcadores clínicos, bioquímicos o ligados a la ventilación mecánica que establezcan un patrón lineal de riesgo de aparición de SIRA, aumento de complicaciones, respuesta al tratamiento y/o mortalidad. Estos marcadores han incluido: estados de coma, disfunción hepática, falla renal, choque profundo, hipoxemia grave con índices de oxigenación bajos menores de 100 mmHg ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ), acidosis grave,  $\text{PaCO}_2$  alta, índices de masa corporal en rangos de obesidad o desnutrición, inmunosupresión, días de ventilación mecánica, aumento del espacio muerto pulmonar, falla cardiaca, multitransfusión, etcétera.<sup>30,31</sup>

Con la descripción de la participación de la inflamación local y sistémica en la fisiopatología del síndrome, los biomarcadores más estudiados fueron los niveles séricos de interleucinas proinflamatorias y antiinflamatorias (IL-6, IL-8, IL-10, FNT), los cuales se utilizaron para medir los efectos inflamatorios de las técnicas de reclutamiento y protección pulmonar con resultados que reflejaron la gravedad del síndrome y la participación en la aparición de disfunción orgánica múltiple y alta morbilidad. En la actualidad los estudios de es-

**Cuadro II. Definición de Berlín.**

	Leve	Moderado	Grave
Hipoxemia $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ mmHg	200-300 con PEEP/ CPAP igual o más de 5 cmH <sub>2</sub> O	Menos de 200 pero más de 100, con PEEP igual o más de 5 cmH <sub>2</sub> O	Menos de 100 con PEEP igual o más de 5 cmH <sub>2</sub> O
Tiempo de inicio	1 semana, después del factor desencadenante, nuevo evento o deterioro respiratorio		
Imagen del tórax radiografía o TAC	Opacidades bilaterales, que no se explican por derrame, atelectasias lobares o pulmonares o nódulos		
Origen del edema	No hay explicación completa por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. Se necesita una evaluación objetiva para descartar el edema hidrostático (como ecocardiografía)		

**Cuadro III. Mecanismo de la lesión pulmonar inducida por ventilación mecánica.**

Mecanismo	Características
Lesión estructural Volutrauma, barotrauma	La sobredistensión pulmonar y el choque cíclico de las paredes alveolares, ocasiona formación de membranas hialinas, enfisema intersticial y seudoquistes alveolares
Alteraciones del surfactante alveolar	Alteraciones en la producción de surfactante, ocasiona aumento en la tensión superficial de la membrana alveolo-capilar, y aumento del gradiente de presión transpulmonar capilar y fuga de líquido hacia el intersticio pulmonar y alveolar, con la consecuente congestión alveolar
Activación de inflamación local y sistémica Biotrauma	La ventilación mecánica permite la activación del fenómeno de mecanotransducción. Este fenómeno permite que la intensidad de las fuerzas de presión requeridas para la apertura alveolar se trasformen en señales intracelulares para la síntesis de moléculas proinflamatorias, que actúan de manera local o sistémica

**Cuadro IV. Factores de riesgo y etiología del SIRA primario y secundario.**

Lesión pulmonar directa	Lesión pulmonar indirecta
Neumonía	Sepsis
Aspiración gástrica	Trauma múltiple
Contusión pulmonar	Transfusiones sanguíneas múltiples
Embolia grasa	Bypass cardiovascular
Lesión por inhalación	Quemaduras
Ahogamiento	Pancreatitis aguda
Edema pulmonar por reperfusión	Sobredosis de drogas
Hemorragia pulmonar	Coagulación intravascular diseminada
Sobre-radiación terapéutica	Enfermedad vascular cerebral

tos biomarcadores se estudian en paneles, de los que se han hecho combinaciones que aumenten el poder predictivo, como la combinación de RAGE y angiopoietina 2 en pacientes con trauma, los paneles de daño endotelial como RAGE, proteína D de surfactante y proteína 16 celular han facilitado el diagnóstico de sepsis (*Cuadro IV*).<sup>32-35</sup>

El avance en la tecnología ha permitido desarrollar investigaciones puntuales en el estudio de biomarcadores para el diagnóstico y estratificar el riesgo en el fenotipo molecular. Actualmente no se conoce un bio-

marcador, por ejemplo las troponinas, que sea específico de las células epiteliales del pulmón, por el momento sólo marcadores proinflamatorios no específicos como el receptor de productos finales de glicación avanzada (RAGE, por sus siglas en inglés).<sup>36</sup>

RAGE se expresa de manera proporcional al grado de lesión pulmonar tanto en el epitelio pulmonar como en el suero. En estudios de humanos con SIRA, Jabbauudon midió de manera simultánea su aclaramiento en lavado bronquial y demostró que los niveles plasmáticos de RAGE se correlacionan directamente con la gravedad de la lesión pulmonar y la disminución del aclaramiento en el fluido alveolar. Este marcador también ha mostrado ser indicador de mal pronóstico en pacientes tratados con ventilación mecánica y volumen de corrientes elevadas.<sup>37,38</sup>

Finalmente el estudio de los biomarcadores en SIRA ha permitido distinguir dos fenotipos de pacientes, un endotipo hiperinflamatorio y otro grupo hipoinflamatorio. La diferencia entre estos dos grupos incluye diversos biomarcadores como factor de necrosis tumoral FNT, interleucinas, 1, 8, 6, factor activador de plasminógeno, etcétera. Estas diferencias se manifiestan en la evolución clínica y la respuesta al tratamiento, por ejemplo con el uso de PEEP.<sup>39</sup>

#### VENTILACIÓN MECÁNICA CON PROTECCIÓN PULMONAR, PEEP Y TÉCNICAS DE RECLUTAMIENTO ALVEOLAR. ESTUDIO ARSNET 1990-2000

La ventilación protectora pulmonar (VPP) se utiliza para nombrar las técnicas de ventilación mecánica dirigidas a evitar la progresión del SIRA. Estas técnicas se basan en evitar el colapso, sobredistensión alveolar y barotrauma, por lo que sus principales lineamientos incluyen evitar volúmenes y presiones pulmonares lesivas, así como mejorar el reclutamiento de alvéolos colapsados y mantenerlos abiertos durante todo el ciclo respiratorio.<sup>40-42</sup>

El estudio ARSDnet comparó los volúmenes corrientes bajos de menos de 7 mL/kg de peso pronosticado para reducir la mortalidad con volúmenes corrientes de 10-15 mL/kg de peso pronosticado en pacientes con SIRA o ALI, a pesar de que la heterogeneidad demostró que los volúmenes corrientes bajos de no más de 7 mL/kg y presiones mesetas menores de 30 cmH<sub>2</sub>O disminuyeron la mortalidad. Aparte de estas conclusiones, estudios más recientes revelaron que volúmenes corrientes bajos (5-8 mL/kg) pueden reducir el riesgo de lesión pulmonar y muerte, en comparación con volúmenes corrientes altos (9-12 mL/kg) en pacientes que requieren ventilación mecánica, aun cuando no se ha desarrollado SIRA, además con efecto beneficioso

protector del desarrollo de infección pulmonar y atelectasias.<sup>43</sup>

La aplicación de PEEP permite mantener los alvéolos no colapsados abiertos, evitando el cizallamiento de las paredes alveolares y el atelectrauma. También se consideraba que mantener niveles altos de PEEP permitiría el reclutamiento de unidades alveolares colapsadas; no obstante, en la actualidad se ha demostrado que incluso con presiones de PEEP elevadas no se logra vencer la presión de apertura alveolar en las unidades colapsadas y por tanto, el daño es mayor en las unidades alveolares sobredistendidas. Estudios clínicos revelaron que los niveles altos de PEEP no se asocian a disminución de la mortalidad (*Cuadro V*). Investigaciones más recientes han evidenciado que la titulación de PEEP debe estar basada en la capacidad de reclutamiento, esto es PEEP alta en pacientes con grandes volúmenes pulmonares reclutables y PEEP baja en pacientes con volúmenes menores, a pesar de esto el reclutamiento basado en la mecánica pulmonar no ha mostrado ventaja. Asimismo, en diferentes estudios experimentales en animales se ha demostrado que no existe diferencia en la mortalidad si de manera constante se utilizan niveles de PEEP elevados (> 13 cmH<sub>2</sub>O) o menores (6-8 cmH<sub>2</sub>O). El éxito que en un principio se reportó al aplicar las maniobras de reclutamiento dependía de la combinación de PEEP, de la ventilación en control de presión y del tiempo que se aplicaran. En investigaciones subsiguientes se confirmó que las técnicas de reclutamiento requieren aplicación constante para evitar el desreclutamiento y que independientemente de la presión inspiratoria aplicada, la sobredistensión de los alvéolos reclutables es más frecuente y la incidencia de barotrauma es mayor.<sup>44-46</sup>

Amato y cols. basaron su técnica de reclutamiento en la curva de P-V, en la que monitorizaban los cambios que surgían por la aplicación de presión positiva continua de 40 cmH<sub>2</sub>O con PEEP de 2 cmH<sub>2</sub>O por arriba del punto de inflexión superior durante 40 segundos. Su resultado principal fue que detectaron incremento en el índice de oxigenación con respecto al basal después de aplicar las medidas de reclutamiento. Al término de la aplicación de la maniobra y para prevenir el desreclu-

**Cuadro V. Escala de Murray.**

Radiografía de tórax	Relación PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Compliance mL/cmH <sub>2</sub> O	PEEP cmH <sub>2</sub> O	Puntuación	Mortalidad
Normal	Más de 300	Más de 80	Menos de 5	0	0
Un cuadrante	225-299	60-79	6-8	1	25
Dos cuadrantes	175-224	40-59	9-11	2	50
Tres cuadrantes	100-174	20-39	12-14	3	75
Cuatro cuadrantes	Menos de 100	Menos de 19	Más de 14	4	90

Sin lesión pulmonar = 0 puntos, Lesión pulmonar = 1-2.5 puntos, SIRA = Más de 2.5 puntos. La puntuación de cada variable se debe sumar y dividir entre 4.

tamiento se mantuvo una PEEP elevada en promedio de 16 cmH<sub>2</sub>O.<sup>47-48</sup>

Grasso y cols. emplearon como maniobra de reclutamiento alveolar la presión positiva continua de 40 cmH<sub>2</sub>O durante 40 segundos. Clasificaron como respondedores a los pacientes que presentaron incremento en el índice de oxigenación de más de 50% posterior a la maniobra. Confirmaron que la respuesta a las técnicas de reclutamiento no dependían completamente de la maniobra en sí, sino de factores como tipo de lesión pulmonar, etapa del SIRA y estabilidad hemodinámica previa (Figura 3).<sup>49</sup>

### USO CONTROVERSIAL DE ESTEROIDES EN SIRA 1990-2000

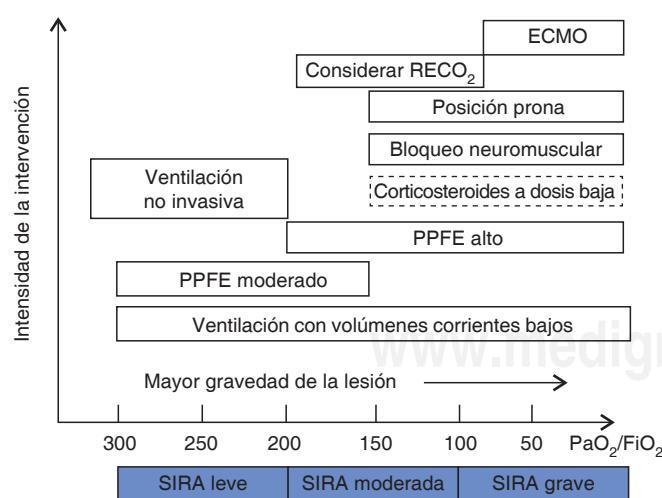
La justificación teórica de la administración y el posible efecto benéfico de los esteroides es precisamente la capacidad inmunomoduladora que atenúa la respuesta inflamatoria, así como la capacidad de bloquear la síntesis de tejido fibroso cicatrizal. De ahí que se han descrito diferentes protocolos de administración, todos ellos dirigidos a evitar la progresión de la etapa proliferativa a fibrótica.

El primero de ellos basado en la administración de altas dosis por cortos períodos (30 mg/kg/4 dosis) no demostró disminuir la mortalidad significativamente cuando se le comparó con el grupo no tratado o con el grupo al que se le administró dosis bajas, además de que aumentó el riesgo de complicaciones infecciosas y no mejoró los parámetros de ventilación mecánica.<sup>50</sup>

Otros autores probaron diferentes pautas de tratamiento con esquemas de dosis moderadas y de reducción. Estos esquemas utilizaron metilprednisolona a dosis decrecientes hasta por 30 días, este tratamiento demostró disminución significativa de la mortalidad hospitalaria (12 versus 67%), así como retiro más temprano del ventilador mecánico. Sin embargo, las variaciones subsiguientes de este protocolo de tratamiento evidenciaron reducir los días de soporte ventilatorio mecánico, pero no lograron mostrar disminución en la mortalidad global.<sup>51-56</sup>

Recientes metaanálisis de todos los estudios en los que se han utilizado esteroides en SIRA, confirman la heterogeneidad, la diversidad de los criterios de inclusión, los errores metodológicos, que no existe beneficio en el uso preventivo, que acorta los días de soporte mecánico ventilatorio, que no aumenta el riesgo de infecciones con dosis moderadas y que presenta discreta disminución de la mortalidad en grupos específicos de pacientes. Por otro lado, la utilización de esteroides en SIRA en pacientes con neumonía por influenza A/H1N1 se asoció a incremento de mortalidad intrahospitalaria (33.7 versus 16.8%), aumento de infecciones dentro de la terapia intensiva (45.58 versus 35.2%), neumonía nosocomial (41 versus 26.4%) y prolongación de los días de ventilación mecánica (17 versus 13%).<sup>57,58</sup>

Recientes investigaciones en las que se analizó de manera individual el uso prolongado de metilprednisolona y de hidrocortisona administrada de manera temprana, concluyeron que el uso prolongado de metilprednisolona acelera la resolución del SIRA, disminuye la mortalidad hospitalaria, acorta los días de uso de ventilación mecánica y de estancia en terapia intensiva, además de que no aumenta el riesgo de infecciones.<sup>59</sup>



PPFE = Presión positiva al final de la inspiración. RECO<sub>2</sub> = Removedor extracorpóreo de CO<sub>2</sub>. ECMO = Oxigenación por membrana extracorpórea de oxígeno.

**Figura 3.** Estrategias de manejo con base en la gravedad del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, (SIRA).

### ESTUDIO GENÉTICO, PROTEÓMICO Y DE GENOMA EXTENDIDO 2000-2010

En el SIRA se han descrito patrones genéticos que están ligados a la respuesta inmunitaria de las células alveolares y su interacción con vías inflamatorias sistémicas. Se han descrito genes expresados en las células alveolares directamente ligados al mecanismo de lesión alveolocapilar (IL-6, acuapurina-1, [AQP-1], inhibidor del activador del plasminógeno-1, [PAI-1], etc.). En particular el gen GADD 45a (gen considerado ontogénico que se expresa después de daño genético y estrés celular) está directamente ligado al daño endotelial, su sobreexpresión acelera la apoptosis celular y actúa de manera negativa en la proliferación de células T y se ha demostrado que facilita el aumento de la permeabilidad de la barrera alveolocapilar.<sup>60</sup>

Otro de los genes que más se ha estudiado como principal activador del aumento de la permeabilidad

de la membrana alveolocapilar es el relacionado con MLCK (*Myosin Light Chain Kinase*), un componente especial del citoesqueleto celular que a través de la unión a proteínas kinasas y ante estímulos como factores de crecimiento genera señales que modifican las propiedades de permeabilidad de las células endoteliales. Este gen incluye tres isoformas, la isoforma no muscular es componente esencial en el citoesqueleto de diferentes grupos celulares, incluyendo el endotelial. Esta isoforma participa en la función integral del sistema de barrera de la membrana celular, angiogénesis, apoptosis endotelial y en la diapédesis leucocitaria. Estudios recientemente han revelado la asociación del gen de MLCK a la susceptibilidad de desarrollar SIRA en humanos con sepsis, en los que se han encontrado 50 polimorfismos simples. Esta asociación también ha sido confirmada recientemente en pacientes con politrauma que desarrollan SIRA.<sup>61-65</sup>

#### POSICIÓN EN DECÚBITO PRONO, RELAJANTES NEUROMUSCULARES 2010-2020

La posición en decúbito se utiliza para mejorar la oxigenación y la capacidad residual funcional pulmonar en pacientes con SIRA grave, aunque inicialmente se utilizaba como medida de rescate en pacientes con hipoxemia refractaria. La mejoría se logra a través de los cambios en la presión hidrostática pulmonar, del flujo sanguíneo pulmonar, del peso del corazón y de la morfología de la pared torácica. La mejoría en la oxigenación se atribuye al incremento del volumen pulmonar y a la redistribución del flujo sanguíneo pulmonar, así como al reclutamiento de las regiones dorsales del parénquima pulmonar con una distribución más homogénea de la ventilación y la perfusión.<sup>66</sup>

El estudio Prone-Supine II que incluyó 344 pacientes con SIRA aleatorizados para posición prona o supina no mostró diferencias en mortalidad a 28 días y seis meses de seguimiento, pero en la posición prona aumentó la necesidad de sedación, la utilización de relajantes musculares e incrementó las complicaciones como la obstrucción de vía aérea, hipotensión, arritmias, mayor requerimiento de vasopresores y decanulación. Por otro lado en estudios más recientes, la posición prona por 16 horas al día en pacientes con SIRA se asoció a disminución de la mortalidad a 28 días (16 versus 32.8%), 90 días (23.6 versus 41%), con incremento de la tasa de extubación exitosa (80.5 versus 65%) y menos eventos cardiorrespiratorios (6.8 versus 13.5%).<sup>67-68</sup>

Indudablemente el uso de relajantes neuromusculares es uno de los temas que más controversia ha generado, debido principalmente a que su uso se había limitado hasta casi suspenderse por la fuerte asociación entre la disfunción neuromuscular y la falla del retiro de

la ventilación mecánica de uso prolongado. En pacientes con SIRA en particular y según la campaña de so brevida en sepsis debe revaluarse el uso de relajantes en condiciones clínicas específicas y los efectos deben monitorizarse de manera continua.

Estudios recientes, especialmente con cisatracurio, en infusiones endovenosas continuas por 24 horas revelaron que este fármaco reduce el consumo de oxígeno, mejora y permite el acoplamiento del paciente a la ventilación mecánica, mejora la compliancia pulmonar, disminuye la presión pico y media y reduce el riesgo de barotrauma. Los estudios realizados con cisatracurio muestran disminución de la mortalidad a 28 días (31.6 versus 40.7%), reducción del tiempo de ventilación mecánica y de complicaciones relacionadas con la ventilación.<sup>69</sup>

#### OXIGENACIÓN POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA Y TERAPIA CELULAR 2010-2010

La oxigenación por membrana extracorpórea OMEC (conocida como ECMO por sus siglas en inglés) y la asistencia pulmonar extracorpórea (APEC, ECLA por sus siglas en inglés) se utilizan cada vez con más frecuencia, a pesar de que la mortalidad asociada a su uso es aún muy alta, principalmente en el grupo de pacientes adultos mayores y en quienes su uso es tardío. Los primeros estudios reportados de esta técnica en pacientes con SIRA se realizaron en los años 70; no obstante, se reportó un alto índice de mortalidad, por lo que la técnica fue abandonada.<sup>70,71</sup>

Hoy en día el uso de OMEC en modo VV (veno-venoso) está indicado sólo como medida de rescate en pacientes con SIRA, hipoxemia profunda e hipercapnia. Pese a ello hasta el momento su uso ha arrojado resultados no concluyentes en la mejoría de la hemodinámica pulmonar y la oxigenación en pacientes con SIRA, debido principalmente a que los estudios que se han realizado han carecido de significancia estadística para evidenciar disminución de mortalidad. En el año 2005 se llevó a cabo el estudio CESAR (*Conventional Ventilation or ECMO for Severe Adult Respiratory Failure*), en el cual se concluye que la utilización de ECMO disminuye la discapacidad a seis meses y muestra mejoría en la calidad de vida.<sup>72-75</sup>

La terapia con células madre en estudios preclínicos ha arrojado resultados favorables. Las investigaciones con células madre de origen humano derivadas de la médula ósea han demostrado disminuir la lesión pulmonar aguda en modelos porcinos y murinos de SIRA de origen bacteriano. Los mecanismos implicados incluyen mejoría en la fagocitosis por macrófagos y monocitos, aumento en la secreción de LL-37, un péptido antimicrobiano que facilita la destrucción bacteriana, atenúa la inflamación y

acelera la recuperación de la lesión pulmonar, en dosis altas mejora la oxigenación y disminuye el edema pulmonar. Estudios recientes han revelado que estas células secretan microvesículas y mediadores como la lipoxina A4, ambas importantes en la modulación de la respuesta inmunológica ante la acción bacteriana.<sup>76-82</sup>

Las células endoteliales progenitoras son células circulantes que favorecen la reparación endotelial y en modelos de SIRA reducen la lesión pulmonar mediada por lipopolisacáridos. Las células humanas embriogénicas, otro tipo de células en estudio, tienen la capacidad de diferenciarse en células endoteliales progenitoras y han demostrado ser efectivas en disminuir la lesión pulmonar por endotoxina o inducida por bleomicina. Las células pluripotenciales humanas inducidas son generadas por la expresión para transcripción de factores Oct4, Sox2, Klf4 y c-Myc de células somáticas y es posible inducir a su vez células respiratorias funcionales derivadas de ellas. Estudios preclínicos han comprobado que disminuyen la lesión pulmonar provocada por bleomicina.<sup>83-85</sup>

## CONCLUSIONES

El SIRA sigue siendo una entidad con alto índice de mortalidad a pesar de que durante estos 50 años los avances médicos han sido considerables. Sin duda uno de los pilares del tratamiento sigue siendo el uso de la ventilación mecánica. A pesar del desarrollo de nuevos ventiladores mecánicos, secuencias ventilatorias y monitoreo, hasta la fecha no existen patrones, modos o secuencias ventilatorias que, sin vigilancia estrecha, eviten la progresión o las complicaciones graves. No obstante, sí hay estudios clínicos contundentes que confirman que las técnicas de protección pulmonar pueden disminuir la mortalidad. Asimismo, a pesar del avanzado desarrollo en el mapeo genético y el conocimiento de genes directamente involucrados en la lesión pulmonar, la inmunomodulación y los patrones de respuesta inflamatoria, los estudios clínicos dirigidos hacia estos blancos terapéuticos han fallado en demostrar de manera clara la eficacia en disminuir la mortalidad, como el uso de esteroides.

## BIBLIOGRAFÍA

- Brewer LA, Burbank B, Samson PC, Schiff CA. The "wet lung" in war casualties. *Ann Surg*. 1964;123:343-362.
- Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967;2:319-323.
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:818-824.
- Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA*. 2012;307:2526-2533.
- Villar J, Pérez-Méndez L, Blanco J, Añón JM, Blanch L, Belda J, et al. Spanish Initiative for Epidemiology, Stratification, and Therapies for ARDS (SIESTA) Network. A universal definition of ARDS: the  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ratio under a standard ventilatory setting-a prospective, multicenter validation study. *Intensive Care Med*. 2013;39:583-592.
- Rezoagli E, Fumagalli R, Bellani G. Definition and epidemiology of acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med*. 2017; 14: 282:290
- ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA*. 2012;307:2526-2533.
- Sorbo L, Ranieri VM, Ferguson ND. The Berlin definition me tour needs: yes. *Intensive Care Med*. 2016;42:643-647.
- Dreyfus D, Sauman G. Ventilator-induce lung injury. Lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:294-323.
- Hotchkiss JR, Simonson DA, Marek DM, Marini JJ, Dries MS. Pulmonary microvascular fracture in patient with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2002;30:2368-2370.
- Ito Y, Veldhuizen RAW, Yao L, McCaig LA, Bartlett AJ, Lewis JF. Ventilation strategies affect surfactant aggregate conversions in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:493-499.
- Ranieri VM, Suter PM, Slutsky AS. Mechanical ventilation as mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2000;284:43-44.
- Stüber F, Wrigge F, Schroeder S, Wetegrove S, Zinserling J, Hoeft A. Kinetic and reversibility of mechanical ventilation associated pulmonary and systemic inflammatory response in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med*. 2002;28:834-841.
- Torday JS, Rechan VK. Mechanotransduction determines the structure and function of lung and bone: a theoretical model for the pathophysiology of chronic disease. *Cell Biochem Biophys*. 2003;37:235-246.
- Vlahakis NE, Schroeder MA, Limper AH, Hubmayr RD. Stretch induces cytokine release by alveolar epithelial cells *in vitro*. *Am J Physiol*. 1999;277:167-173.
- Vlahakis NE, Hubmayr RD. Cellular stress failure in ventilator-injured lungs. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1328-1342.
- Dreyfuss D, Hubmayr R. What the concept of VILI has taught us about ARDS management. *Intensive Care Med*. 2016; 42:811-813.
- Richman PS, Spragg RG, Robertson B, Meritt TA, Curstedt T. The adult respiratory distress syndrome: first trials with surfactant replacement. *Eur Respir J Suppl*. 1989;3:109s-111s.
- Spragg RG, Gilliard N, Richman P, Smith RM, Hite RD, Pappert D, et al. Acute effects of a single dose of porcine surfactant on patients with the adult respiratory distress syndrome. *Chest*. 1994;105:195-202.
- Weg JG, Balk RA, Tharatt S, Jenkinson SG, Shah JB, Zaccardelli D, et al. Safety and potential efficacy of an aerosolized surfactant in human sepsis induced adult respiratory distress syndrome. *JAMA*. 1994;272:1432-1438.
- Anzueto A, Baughman RP, Guntupalli KK, Weg JG, Wiedemann HP, Raventós AA, et al. Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1996; 334:1417-1421.
- Gregory TJ, Hite RD, Hicklin G. Dose escalation study of surfaxin delivered via bronchopulmonary segmental lavage (BPSL) in patients with ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:A178.
- Spragg RG, Lewis JF, Wurst W, Häfner D, Baughman RP, Wewers MD, et al. Treatment of acute respiratory distress syndrome with recombinant surfactant protein C surfactant. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1562-1566.
- Spragg RG, Lewis JF, Walmrath HD, Johannigman J, Bellingan G, Laterre PF, Witte MC, Richards GA, et al. Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351:884-892.
- Gattinoni L, Mascheroni D, Torresin A, Marcolin R, Fumagalli R, Vesconi S, et al. Morphological response to positive end expiratory pressure in acute respiratory failure. Computerized tomography study. *Intensive Care Med*. 1986;12:137-142.
- Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory

- failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136:730-736.
27. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med.* 2005;31:776-784.
  28. Tomashefski JF. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med.* 2000;21:435-466.
  29. Slutsky AS, Villar J, Pesenti A. Happy 50th birthday ARDS! *Intensive Care Med.* 2016;42:637-639.
  30. Cooke CR, Hudson LD, Rubenfeld DG. Predictors of hospital mortality in a population-based cohort of patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2008;36:1412-1420.
  31. Ware LB. Prognostic determinants of acute respiratory distress syndrome in adults: impact on Clinical trial design. *Crit Care Med.* 2005;33:217-222.
  32. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 1999;282:52-61.
  33. Fremont RD, Koyama T, Calfee CS, Wu W, Dossett LA, Bossert FR, et al. Acute lung injury in patients with traumatic injuries: utility of a panel of biomarkers for diagnosis and pathogenesis. *J Trauma.* 2010;68:1121-1127.
  34. Brown RM, Semler MW, Zhao Z, Koyama T, Janz DR, May AK, et al. Plasma angiopoietin-2 (Ang2) and receptor for advanced glycation end products (RAGE) improve diagnosis of ARDS compared to provider clinical assessment in adult trauma patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:A4417.
  35. Ware LB, Calfee CS. Biomarkers of ARDS: what's new? *Intensive Care Med.* 2016;42:797-799.
  36. Terpstra ML, Aman J, van Nieuw Amerongen GP, Groeneveld AB. Plasma biomarkers for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2014;42:691-700.
  37. Jabbadon M, Blondonnet R, Roszyk L, Bouvier D, Audard J, Clairefond G, et al. Soluble RAGE predicts impaired alveolar fluid clearance in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; doi: 10.1164/rccm.201501-0020OC.
  38. Calfee CS, Ware LB, Eisner MD, Parsons PE, Thompson BT, Wickersham N, et al. Plasma receptor for advanced glycation endproducts and clinical outcomes in acute lung injury. *Thorax.* 2008;63:1083-1089.
  39. Calfee CS, Janz DR, Bernard GR, May AK, Kangelaris KN, Matthay MA, et al. Distinct molecular phenotypes of direct vs indirect ards in singlecenter and multicenter studies. *Chest.* 2015;147:1539-1548.
  40. Gattinoni L, Caironi P, Carlesso E. How to ventilate patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11:69-76.
  41. Lapinsky SE, Mehta S. Bench-to-bedside review: Recruitment and recruiting maneuvers. *Crit Care.* 2005;9:60-65.
  42. Suzumura EA, Amato MBP, Cavalcanti AB. Understanding recruitment maneuvers. *Intensive Care Med.* 2016;42:908-911.
  43. The acute respiratory distress syndrome network. Ventilation with lower tidal volume as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *NEJM.* 2000;342:1301-1308.
  44. Gattinoni L, Quintel M. Is mechanical ventilation a cure for ARDS? *Intensive Care Med.* 2016;42:916-917.
  45. Pelosi P, Goldner M, McKibben A, Adams A, Eccher G, Caironi P, et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: an experimental study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:122-130.
  46. Gattinoni L, D'Andrea L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, Fumigalli R. Regional Effects and mechanism of positive end expiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome. *JAMA.* 1993;269:2122-2127.
  47. Hickling KG. The pressure-volume curve is greatly modified by recruitment: a mathematical model of ARDS lungs. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:194-202.
  48. Amato MBP, Barbas CSV, Madeiros DM, Borges MR, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect protective ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338:347-354.
  49. Grasso S, Mascia L, Del Turco M, Malacarne P, Giunta F, Brochard L, et al. Effects of recruitment maneuvers in patients with acute respiratory syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. *Anesthesiology.* 2002;96:795-802.
  50. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1987;317:1565-1570.
  51. Meduri GU, Headley S, Golden E, Carson S, Umberger R, Kelso T, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome. A randomized controlled trial. *JAMA.* 1998;280:159-165.
  52. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2006;354:1671-1684.
  53. Leaver KS, Evans TN. Acute respiratory distress syndrome. *BMJ.* 2007;335:389-394.
  54. Bream-Rouwenhorst HR, Beltz EA, Ross MB, Moores KG. Recent developments in the management of acute respiratory distress syndrome in adults. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65:29-36.
  55. Schuster KM, Alouidor R, Barquist ES. Nonventilatory interventions in the acute respiratory distress syndrome. *Journal of Intensive Care Med.* 2008;23:19-32.
  56. Bihari S, Baley M, Bersten AD. Steroids in ARDS: to be or not to be. *Intensive Care Med.* 2016;42:931-933.
  57. Meter JV, John P, Graham PL, Moran JL, George IA, Bersten A. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. *BMJ.* 2008;336:1006-1009.
  58. Brun-Buisson C, Richard JC, Mercat A, Thiébaut AC, Brochard L, et al. Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;1(183):1200-1206.
  59. Meduri GU, Bridges L, Shin MC, Marik PE, Siemieniuk RAC, Kocal M. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients data from four randomized trial and trial-level meta-analysis of the updated literature. *Intensive Care Med.* 2016;42:829-840.
  60. Kamp R, Sun X, Garcia JN. Making genomics functional: deciphering the genetics of acute lung injury. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:348-353.
  61. Dudek SM, Garcia JG. Cytoskeletal regulation of pulmonary vascular permeability. *J Appl Physiol.* 2001;91:1487-1500.
  62. Garcia JG, Davis HW, Patterson CE. Regulation of endothelial cell gapformation and barrier dysfunction: role of myosin light chain phosphorylation. *J Cell Physiol.* 1995;163:510-522.
  63. Garcia JG, Verin AD, Herenyiova M, English D. Adherent neutrophils activate endothelial myosin light chain kinase: role in transendothelial migration. *J Appl Physiol.* 1998;84:1817-1821.
  64. Gao L, Grant AV, Rafaels N, Stockton-Porter M, Watkins T, Gao P, et al. Polymorphisms in the myosin light chain kinase gene that confer risk of severe sepsis are associated with a lower risk of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:1111-1118.
  65. Christie JD, Aplenc R, Li M, Lanken PN, Fuchs B, Albelda S, et al. Variation in the MYLK gene is associated with development of acute lung injury following major trauma. *Crit Care Med.* 2008;33:124-128.
  66. Carrillo ER, Contreras DV. Reclutamiento alveolar y decúbito prono para el manejo del síndrome de insuficiencia respiratoria. *Med Int Mex.* 2005;21:60-68.
  67. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368:2159-2168.
  68. Taccone P, Pesenti A, Latini R, Polli F, Vagginelli F, Mietto C, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;302:1977-1984.
  69. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2010;363:1107-1116.
  70. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute

- respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA*. 1979;242:2193-2196.
71. Fan E, Gattinoni L, Combes A, Schmidt M, Peek G, et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2016;42:712-724.
  72. Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN, Miskulin J, McGillicuddy JW, Schuerer DJ, Haft JW, et al. Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Ann Surg*. 2004;240:595-605.
  73. Linden V, Palmer K, Reinhard J, Westman R, Ehrén H, Granholm T, et al. High survival in adult patients with acute respiratory distress syndrome treated by extracorporeal membrane oxygenation, minimal sedation, and pressure supported ventilation. *Intensive Care Med*. 2000;26:1630-1637.
  74. Mols G, Loop T, Geiger K, Farthmann E, Benzing A. Extracorporeal membrane oxygenation: a ten-year experience. *Am J Surg*. 2000;180:144-154.
  75. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:1351-1363.
  76. Horie S, Curley GF, Laffey JG. What's new in cell therapies in ARDS? *Intensive Care Med*. 2016;42:779-782.
  77. Rojas M, Cardenes N, Kocyildirim E, Tedrow JR, Cáceres E, Deans R, et al. Human adult bone marrow-derived stem cells decrease severity of lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome in sheep. *Stem Cell Res Ther*. 2014;5:42-49.
  78. Devaney J, Horie S, Masterson C, Elliman S2, Barry F3, O'Brien T, et al. Human mesenchymal stromal cells decrease the severity of acute lung injury induced by *E. coli* in the rat. *Thorax*. 2015;70:625-635.
  79. Hayes M, Masterson C, Devaney J, Barry F, Elliman S, O'Brien T, et al. Therapeutic efficacy of human mesenchymal stromal cells in the repair of established ventilator-induced lung injury in the rat. *Anesthesiology*. 2015;122:363-373.
  80. Asmussen S, Ito H, Traber DL, Lee JW2, Cox RA1, Hawkins HK, et al. Human mesenchymal stem cells reduce the severity of acute lung injury in a sheep model of bacterial pneumonia. *Thorax*. 2014;69:819-825.
  81. Fang X, Abbott J, Cheng L, Colby JK3, Lee JW4, Levy BD, et al. Human mesenchymal stem (stromal) cells promote the resolution of acute lung injury in part through lipoxin A4. *J Immunol*. 2015;195:875-881.
  82. Gennai S, Monsel A, Hao Q, Park J, Matthay MA, Lee JW. Microvesicles derived from human mesenchymal stem cells restore alveolar fluid clearance in human lungs rejected for transplantation. *Am J Transplant*. 2015;15:2404-2412.
  83. Gazdhar A, Grad I, Tamo L, Gugger M, Feki A, Geiser T. The secretome of induced pluripotent stem cells reduces lung fibrosis in part by hepatocyte growth factor. *Stem Cell Res Ther*. 2014;5:123-128.
  84. Hao Q, Zhu YG, Monsel A, Gennai S, Lee T, Xu F, et al. Study of bone marrow and embryonic stem cell-derived human mesenchymal stem cells for treatment of *Escherichia coli* endotoxin-induced acute lung injury in mice. *Stem Cells Transl Med*. 2015;4:832-840.
  85. Huang SX, Islam MN, O'Neill J, Hu Z, Yang YG, Chen YW, et al. Efficient generation of lung and airway epithelial cells from human pluripotent stem cells. *Nat Biotechnol*. 2014;32:84-91.

Correspondencia

Dr. Raúl Carrillo Esper  
Instituto Nacional de Rehabilitación.  
E-mail: revistacma@comexane.org