

Trauma

La urgencia médica de hoy

Volumen
Volume 6

Número
Number 3

Septiembre-Diciembre
September-December 2003

Artículo:

Síndrome de insuficiencia respiratoria
aguda y trauma. Una visión práctica

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Asociación Mexicana de Medicina y Cirugía de Trauma, 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](#)



www.Medigraphic.com

Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y trauma. Una visión práctica

Dr. Antonio Hernández Bastida*

Palabras clave: Lesión pulmonar aguda, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, trauma.

Key words: Acute lung injury, acute respiratory distress syndrome, trauma.

Resumen

La aparición de insuficiencia respiratoria, acompañada de hipoxemia severa y persistente, a pesar de la administración de concentraciones altas de oxígeno, asociada con infiltrados alveolares difusos asimétricos en ambos hemitórax debe hacer pensar invariablemente en el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA). El consenso Americano-Europeo de SIRA describe las definiciones clínicas: lesión pulmonar aguda y SIRA. En la actualidad múltiples estudios de SIRA continúan reportando una mortalidad del 40 al 60% a pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento. Las medidas de inmunomodulación junto con el manejo del reclutamiento alveolar y el apoyo ventilatorio forman parte del tratamiento de esta alteración, el decúbito prono se considera una medida de rescate en los casos de fracaso del reclutamiento, sin embargo aún persiste la mortalidad alta. Se presenta una descripción de la fisiopatología del SIRA y sus implicaciones clínicas y terapéuticas, para facilitar su detección y manejo conjunto en el paciente con trauma.

Abstract

The onset of severe acute respiratory failure, accompanied by severe and persistent hypoxemia, in spite of the high oxygen concentration administration, associated to diffuse asymmetric alveolar infiltrates in both hemi-thoraxes should invariably make the clinician suspect an acute respiratory distress syndrome (ARDS).

* Médico adscrito al Servicio de Terapia Médica Intensiva 202, Hospital General de México O.D. Jefe de la División de Medicina Interna y Terapia Intensiva, Hospital Obregón.

Dirección para correspondencia:
Dr. Antonio Hernández Bastida
Jefatura de Medicina Interna y Terapia Intensiva
Hospital Obregón, Álvaro Obregón 125 colonia Roma
Delegación Cuauhtémoc, México, Distrito Federal, C.P. 06800
E-mail: condordelta9@hotmail.com

The American-European ARDS consensus describes two clinical entities: acute lung injury ARDS. Currently, many ARDS studies still report 40-60% mortality, in spite of the advances in diagnosis and therapy. Immune modulation, associated to alveolar recruitment management and ventilatory support, constitutes this alteration therapy. The prone position is considered a rescue maneuver in patients where the recruitment has fails. Nevertheless, high mortality prevails. A description of ARDS physiopathology is presented, in order to make its detection and joint management in the trauma patient easier.

Introducción

La insuficiencia respiratoria aguda grave es un cuadro hiperagudo que pone en peligro inminente de muerte si no es corregido oportunamente, lamentablemente tiene alta mortalidad. El inicio de la insuficiencia respiratoria aguda se caracteriza por hipoxemia severa y persistente que no responde al manejo conservador a pesar de administrar concentraciones altas de oxígeno; radiológicamente pueden observarse infiltrados alveolares difusos asimétricos en ambos hemitórax, que hacen pensar invariablemente en el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA).^{1,2} Inicialmente, la definición de SIRA requería la presencia de infiltrados difusos, asociados con incremento del espacio muerto fisiológico y cambios en la distensibilidad pulmonar, sin falla cardíaca izquierda.^{3,4}

Definición

Actualmente múltiples estudios de SIRA reportan todavía una mortalidad del 40 al 60% a pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento.^{1,4} El consenso Americano-Europeo de SIRA de 1993 describe dos entidades clínicas: lesión pulmonar aguda (ALI) y SIRA (ARDS).^{2,3} Dicho consenso definió una clasificación para la ALI que requiere la presencia de infiltrados alveolares difusos en ambos hemitórax, hipoxemia importante caracterizada por un índice de Kirby ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ inspirado) < 300 mmHg, presión capilar en cuña < 18 mmHg y ausencia de disfunción ventricular izquierda. Para definir SIRA se emplearon los mismos criterios de presión capilar en cuña y radiológicos, pero con hipoxemia más grave: índice de Kirby ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$) < 200 mmHg. Se reconoció que tanto ALI como SIRA pueden ser secundarios a respuesta inflamatoria sistémica severa o sepsis grave. Muchos autores mencionan que ambas

entidades pulmonares son componentes iniciales de la disfunción o falla orgánica múltiple.³⁻⁵

Factores de riesgo

Tanto ALI como SIRA tienen etiología múltiple. La sepsis grave continúa siendo la causa más frecuente.⁶⁻⁸ Otros factores clínicos asociados con alto riesgo son: trauma severo (especialmente politrauma), trauma profundo de tórax con contusión pulmonar, transfusiones múltiples durante la terapia de rescate del choque hemorrágico, broncoaspiración, pancreatitis aguda grave (predominando la necrohemorrágica), quemaduras graves, coagulación intravascular diseminada y la circulación extracorpórea; también puede estar asociado y es diagnóstico diferencial de la embolia grasa en las fracturas cerradas de fémur.^{8,9}

Actualmente las tendencias y el consenso han excluido únicamente a enfermos con presiones de cuña > 18 mmHg como la causa de falla pulmonar de origen cardiovascular, y se han establecido los criterios radiográficos y fisiológicos.^{2,3} El punto clave del SIRA es la presencia de hipoxia refractaria a las medidas convencionales de oxigenación y ventilación mecánica; persiste la evidencia de un aumento en el espacio muerto y una disminución grave de la distensibilidad pulmonar.^{1,10}

Fisiopatología

Los neumocitos tipo I son células alveolares que aportan la mayor superficie para recambio de gases y mantienen la permeabilidad de la membrana alveolar.¹¹ El neumocito tipo II es progenitor del tipo I y regula la homeostasis del surfactante.¹² Al comenzar la ALI hay daño al capilar, células endoteliales y células epiteliales alveolares, que induce permeabilidad defectuosa, congestión alveolar e

intercambio de gases fallido.¹² Hay evidencia de daño alveolar difuso cuando clínicamente existe hipoxemia, edema pulmonar no cardiogénico y baja distensibilidad pulmonar. Son características de la ALI: microtrombos capilares plaquetarios y leucocitarios, denudación epitelial, edema celular del endotelio capilar, infiltración por polimorfonucleares (PMN) y formación de membrana hialina alveolar.^{1,13-15} El pulmón presenta congestión y aumento de peso por infiltración de material inflamatorio y agua (pulmón de esponja); en el líquido de lavado broncoalveolar (BAL) existen marcadores de reacción inflamatoria.^{16,17}

Las hipótesis sobre la ALI refieren que comienza en la célula epitelial alveolar y genera alteraciones intersticiales y del endotelio capilar.^{1,3,10} La más aceptada sugiere que el daño por el SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) inicia en la célula endotelial capilar,^{1,10} desarrolla disfunción de membrana celular endotelial, disrupción de la barrera vascular, fuga de líquido y factores proinflamatorios al tejido intersticial y finalmente a los mismos alvéolos.^{10,16,18,19} Frecuentemente el compromiso temprano en ALI lleva a disfunción orgánica múltiple o falla persistente.^{18,20}

El proceso fisiopatológico que origina las manifestaciones de ALI y SIRA implica un equilibrio entre las respuestas pro y anti-inflamatoria, aunque se inclina hacia la primera.^{21,22,23} La respuesta proinflamatoria lleva al desarrollo de disfunción asociada de un órgano, como ALI y SIRA.¹¹ Los múltiples mediadores y la cascada de acontecimientos pueden conducir a SIRA.^{17,20}

La lesión inicial o desencadenante produce sustancias proinflamatorias sin control y finalmente algún grado de daño pulmonar agudo.²⁴ Toda respuesta proinflamatoria del organismo está equilibrada y mediada por otra anti-inflamatoria y sustancias específicas para neutralizarla.^{25,26} El equilibrio resultante entre el SIRS y la respuesta anti-inflamatoria sistémica compensatoria, determina si un paciente responde exitosamente al ALI o SIRA o evoluciona mal y desarrolla falla orgánica múltiple o inmunosupresión^{27,28} por una respuesta anti-inflamatoria excesiva. Este síndrome antagónico mixto de respuesta es la condición predominante, que puede tener mayor impacto evolutivo en el enfermo en estado crítico.^{29,30} Los acontecimientos iniciales del SIRA favorecen la

acumulación de polimorfonucleares (PMN) activados en el pulmón, por macrófagos alveolares; estas células activadas generan sustancias proinflamatorias, productos del ácido araquidónico, citocinas, enzimas proteolíticas y radicales libres de oxígeno.^{4,10,11} además de activación plaquetaria temprana junto con la cascada de la coagulación.³¹ Se producen entonces adhesividad y agregación plaquetaria aumentadas y microtrombos que pueden exacerbar la lesión isquémica pulmonar.^{32,33}

Las citocinas son proteínas de bajo peso molecular que actúan como mediadores proinflamatorios y pueden transmitir señales de células de reconocimiento a células blanco; tienen funciones autocrinas, paracrinas, y endocrinas, dependiendo de si estimulan a sí mismas, células vecinas, o células distantes.^{30,33} Son también mediadores de la función inmune; su elevación persistente en la circulación o en el BAL se ha asociado con mal pronóstico en el SIRA^{21,34,35} una vez iniciada la inflamación, pero existe también una respuesta anti-inflamatoria endógena para compensarlas. El síndrome de respuesta anti-inflamatoria sistémica (AIRS) y el equilibrio entre ambas respuestas parecen determinar el resultado individual;³¹ esta relación compleja es evidente al considerar algunas funciones típicas de las citocinas y otras moléculas proinflamatorias y anti-inflamatorias.

El factor de necrosis tumoral (TNF) juega un papel fundamental en la génesis y evolución de la ALI y SIRA; lo producen monocitos, linfocitos, macrófagos y células de Kupffer.²⁵⁻²⁷ Sus células blanco incluyen las endoteliales, monocitos, macrófagos, PMN y fibroblastos. Tiene receptores en hígado, músculo, riñón, pulmón y tracto intestinal. Se le denominó originalmente caquectina por el síndrome de consumo severo que producía, por suprimir la actividad de lipoproteína-lipasa, utilización disminuida de glucosa e inhibición del uso de acetato por los adipocitos; estimula la liberación de IL-1, IL-6, IL-8, factor activador de plaquetas (PAF), leucotrienos, prostaglandinas y tromboxano A₂, además de producir la liberación de macrófagos.¹¹ El daño por TNF a células del endotelio capilar aumenta la permeabilidad vascular. El TNF estimula la producción medular de PMN y aumenta la actividad fagocítica, estimula la actividad de las moléculas de adhesión y activa las cascadas del complemento y la coagulación. Pue-

de afectar al hipotálamo (para producir fiebre) y producir óxido nítrico, lo que provoca hipotensión refractaria en el choque séptico.^{11,23,30} Son efectos del TNF alteraciones de la coagulación, taquicardia, leucopenia y disfunción hepática^{9,10,13,15}

Otro componente de la cascada proinflamatoria de lesión pulmonar son las interleucinas (IL). La IL-1 activa las cascadas del complemento y la coagulación y estimula directamente la producción de TNF y otras moléculas proinflamatorias. Se ha usado experimentalmente el antagonista de su receptor en sepsis severa y choque séptico asociado a SIRA, pero los ensayos controlados en humanos no han demostrado un cambio significativo en la sobrevivencia.^{3,4,36} La IL-4 aumenta la adhesión de PMN a las células endoteliales, regula el crecimiento y la diferenciación de factores hemopoyéticos y células T, induce expresión de antígenos en mastocitos y suprime la IL-8. La IL-6, reactante de fase aguda liberado por el hígado y otras células, es un agente pirógeno, activador de linfocitos y propicia la replicación de fibroblastos (importante en la segunda fase del SIRA);^{2,3,6,36} puede contrarregular al TNF e IL-1 y la producción y proliferación de fibroblastos, asociada a formación de colágena como función reparativa. Se reporta que el nivel de IL-6 circulante tiene correlación con la severidad de sepsis y de la falla orgánica terminal.²⁻⁴ La IL-8 (proinflamatoria) es producida por linfocitos y monocitos periféricos y del endotelio vascular; frecuentemente se le denomina péptido activador (o factor quimiotáctico) de neutrófilos; inhibe la adhesión leucocitaria en el endotelio vascular y promueve la infiltración tisular por PMN y linfocitos.³⁷ Las IL-4 y 10 son antiinflamatorias^{31,32} y pueden bloquear la producción de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-8, y TNF).³⁸ Existen además varias quimiocinas con propiedades proinflamatorias y reparativas.¹¹

Los PMN activados pueden liberar enzimas proteolíticas y radicales libres de oxígeno como reacción contra el agente incitador.¹⁰ Su actividad incluye la activación de lisosimas, elastasas y otras proteasas liberadas por neutrófilos activados, que pueden producir el daño tisular que conduce a inflamación y edema adicionales. La defensa endógena contra la proteólisis es la producción de antiproteasas (antitripsina A1, inhibidor de proteasa A1).⁴

Los radicales libres de oxígeno (superóxido, hidróxido, peróxido) son parte de la respuesta pro-

inflamatoria y el sistema antioxidante de defensa pulmonar no puede neutralizarlos adecuadamente; su acción generalmente se exacerba al mejorar la perfusión pulmonar (lesión por reperfusión).⁴ En grandes cantidades hidroxilan el ADN, oxidan las proteínas, peroxidan los lípidos, inactivan enlaces disulfuro enzimáticos, despolimerizan polisacáridos y agotan el tiol. Pueden también hidroxilar bases nucleicas (lo que produce anomalías del ADN y alteraciones transcripcionales) y llevar a muerte celular por oxidación de los lípidos de membrana (una vía a la apoptosis); las defensas contra radicales libres incluyen: superóxido dismutasa, catalasa y glutatión intracelular.^{4,10}

El PAF es un fosfolípido liberado por PMN, monocitos, y células endoteliales, que induce agregación plaquetaria progresiva y productos de ciclo y lipooxigenasa.^{4,10} Esto ocasiona obstrucción vascular y capilar, que produce el componente isquémico del SIRA.^{15,33} Los productos de la ciclooxigenasa (principalmente prostaciclina y tromboxano A2) pueden contribuir a la isquemia al agregar plaquetas y causar vasoconstricción. La prostaciclina es vasodilatadora, pero el tromboxano A2 es un vasoconstrictor poderoso de arterias pulmonares (incrementa la resistencia vascular pulmonar y genera hipertensión pulmonar en el SIRA).³⁹ Los productos de la lipooxigenasa incluyen varios leucotrienos (especialmente B4) que aumentan la permeabilidad vascular y contratación de PMN en el pulmón, aunado a broncoespasmo; promueven la infiltración celular proinflamatoria y la fuga de líquido al intersticio pulmonar y alveolar.³⁹ El PAF también puede activar PMN para producir radicales libres de oxígeno; la acilhidrolasa endógena lo neutraliza.

Otro componente importante que genera daño pulmonar son las moléculas de adhesión (selectinas, integrinas). Las de adhesión intercelular (ICAM) 1 y 2, asociadas a la activación de PMN, facilitan su fijación y migración entre las células del endotelio, a través de la membrana basal alveolar.^{4,5,10}

Parte de la fisiopatología del SIRA comprende al surfactante: su producción por el neumocito tipo II en la ALI disminuye. La congestión alveolar y la disfunción del surfactante pueden llevar a reducción de la tensión superficial y colapso alveolar. El colapso alveolar con perfusión conservada y va-

soconstricción acentuada por hipoxia es la base para desarrollar e incrementar los cortocircuitos pulmonares.¹⁰⁻¹³ Esta base fisiopatológica ha modificado las recomendaciones actuales del apoyo ventilatorio con el uso de volúmenes corrientes más pequeños, presiones inspiratorias bajas e hipercapnia permisiva para evitar o limitar la lesión pulmonar.³⁵⁻³⁷

Fases del desarrollo del SIRA

El SIRA puede dividirse para su mejor comprensión y terapéutica en:

- Fase exudativa en la cual el alvéolo se inunda por mecanismos inflamatorios y aumenta el gradiente alveolo-capilar,
- Fase proliferativa, este estado persistente de la ALI se ha definido recientemente como la etapa tardía del SIRA o fibroproliferativa.^{1-3,34} Se caracteriza por el reemplazo de células epiteliales dañadas y acumulación de células mesenquimatosas, productos de tejido conectivo en los espacios aéreos y la microcirculación intra-acinar. Las características clínicas incluyen típicamente fiebre, leucocitosis, infiltrado alveolar difuso bilateral asimétrico observado en la radiografía, marcadores de inflamación en suero y líquido de BAL (péptidos de procolágena tipo III). Las manifestaciones fisiológicas incluyen: falta de reclutamiento alveolar con la aplicación de presión positiva al final de la espiración (PEEP), incremento del espacio muerto e hipertensión pulmonar. Es importante evaluar la causa desencadenante del SIRA y tratarla al tiempo que se da manejo al SIRA (Modelo del pulmón de esponja).

Tratamiento

El tratamiento de pacientes con ALI o SIRA es predominantemente de apoyo. La alta mortalidad asociada a SIRA ha generado una constante investigación y aplicación de tratamientos basados en evidencia para ofrecer la mejor terapia y esperanza de vida. La sepsis y las causas desencadenantes frecuentes de esta complicación, deben manejarse en forma paralela al SIRA. La piedra angular del tratamiento es el apoyo con ventilación mecánica.²⁷⁻³⁰ El objetivo fundamental es mejorar la oxigenación,

asegurar el aporte de oxígeno (DO_2) a los tejidos y reducir el trabajo ventilatorio. Como siempre en medicina, no existe un protocolo universal que pueda emplearse segura y efectivamente en todos los enfermos; los lineamientos para el apoyo ventilatorio del paciente con SIRA según el Consenso Americano-Europeo de 1999 son:²⁻⁵

1. Debe escogerse un modo de ventilación mecánica que sea capaz de ventilar y oxigenar adecuadamente, con el que se esté familiarizado.
2. La meta de oxigenación es la saturación arterial de oxígeno $> 90\%$.
3. Mantener las presiones de meseta (Plateau) > 35 cm H_2O para evitar la sobredistensión alveolar y barotrauma. Se recomienda emplear el volumen corriente (V_t) a valores tan bajos como 5-8 mL/kg (peso ideal).
4. Se permite la hipercapnia, la $PaCO_2$ puede elevarse si no hay evidencia de hipertensión intracraneal u otra causa que no la permita.



Figura 1. Paciente en periodo de reclutamiento alveolar.

Cuadro I. Beneficios obtenidos con el decúbito prono.
• Retiro del peso del corazón de los pulmones • Incremento de la ventilación a las zonas dependientes • Redistribución de flujos a las zonas dependientes • Disminución de Q_s/Q_t • Incremento de la presión transpulmonar • Incremento de la perfusión renal • Aumento de movilización de líquido intersticial por capilares y linfáticos • Incremento de la oxemia

5. La PEEP es fundamental para manejar la hipoxemia para lograr la apertura de la vía aérea y alveolar buscando los puntos de inflexión, además de lograr disminuir la FIO_2 y evitar la intoxicación por oxígeno.
6. La FIO_2 deberá ser evaluada y apoyada por PEEP para lograr una oxigenación adecuada con la menor cantidad de oxígeno suplementario. Debe intentarse disminuir el FIO_2 a niveles < 0.55 , si es posible. El uso de PEEP puede ayudar con la reducción de la FIO_2 .
7. Cuando la oxigenación sea inadecuada, debe considerarse el uso de sedación, relajación, cambios de la posición (decúbito prono) y estrategias para aumentar la entrega de oxígeno a los tejidos.
8. Empleo de una curva de flujo desacelerado para permitir mayor tiempo de contacto del gas en el alvéolo, así como incrementos necesarios en la pausa inspiratoria y manipulación de la relación I: E.

Es importante corregir cualquier inestabilidad hemodinámica y asegurar el equilibrio hídrico apropiado. En el paciente crítico frecuentemente se requiere de monitoreo invasivo para evaluar mejor las presiones de llenado cardíaco y cardiopulmonares.^{32,33} Los líquidos y aminos vasoactivos deben emplearse y monitorizarse continuamente para asegurar un gasto cardíaco lo más fisiológico posible, así como aporte y consumo de oxígeno adecuados.^{33,34,36} En base a los fundamentos fisiopatológicos ya mencionados se basan los nuevos enfoques terapéuticos. Estos enfoques han incluido la administración temprana de glucocorticoides a dosis altas (metilprednisolona), prostaglandina E1, modificadores de la respuesta inflamatoria sistémica, (pentoxifilina, ibuprofeno, ácidos omega 3 antitromboxano como ketoconazol, etc.),^{35,36} terapia de barredores de radicales libres de oxígeno, terapia génica como anticuerpos anti-TNF, anticitoquinas, óxido nítrico inhalado, drotrecogin alfa activado, terapia anticoagulante y fibrinolítica, surfactante, ventilación líquida parcial y con buenos resultados la maniobra de decúbito prono. El succinato de metilprednisolona a dosis de 2 a 3 mg/kg/día³⁷⁻³⁹ se emplea específicamente durante la fase de reparación (fibrosis).

Medios de rescate: el decúbito prono

Esta maniobra fue descrita primero en pacientes pediátricos y su empleo en adultos ha tomado fuerza; con la maniobra de decúbito prono se obtiene, aunado al reclutamiento alveolar (*Figura 1*), el res-



Figura 2. Enfermo en decúbito prono.

Cuadro II. Complicaciones del decúbito prono.

- Úlceras por presión en cara
- Úlceras corneales
- Quemosis (edema conjuntival) importante
- Extubación accidental
- Imposibilidad para la RCP (hay que voltear al enfermo)
- Úlceras en mamas
- Dificultad para la aspiración
- Difícil manejo de estomas y heridas de tórax y abdomen
- Lesión del plexo braquial y cervical
- Pérdida de accesos venosos
- Dificultad para el cambio de ropa de cama

cate de zonas dependientes del pulmón. Puede emplearse en sujetos con abdomen abierto, cirugía de tórax, cirugía de columna etc.; está contraindicada en enfermos con tórax inestable no fijado, fracturas de pelvis con fijadores externos y lesiones graves de la pared anterior del tórax. Sus beneficios se muestran en el *cuadro I*.⁴⁰⁻⁴²

La maniobra del decúbito prono no es inocua ni milagrosa, existen series importantes de estudios aleatorizados, donde a pesar de ella se encuentra una mortalidad alta (40%); una proporción de pacientes se vuelve dependiente del prono, requieren cambios múltiples y finalmente mueren por hipoxemia refractaria. La pronación es útil y económica (*Figura 2*), muy fácil de emplear en nuestro medio, pero no todo el personal de enfermería está capacitado para atender a enfermos bajo esta terapéutica. Es frecuente encontrar complicaciones o efectos adversos (*Cuadro II*).⁴³⁻⁴⁵

A pesar de esto, la maniobra del prono es una medida de rescate útil, que implica mayor beneficio que riesgo, pero se requiere capacitación constante del personal de enfermería para su mejor manejo. Existen otros medios de ventilación especial para enfermos con SIRA refractario como la oxigenación extracorpórea (ECMO), la ventilación líquida (con buenos resultados, no muy aplicable en nuestro medio), la oxigenación hiperbárica, mezclas Helios, entre otros. Lamentablemente el enfermo con SIRA sigue teniendo una alta mortalidad a pesar de las medidas heroicas que se implementen.⁴⁶⁻⁴⁹

Referencias

- Rinaldo JE, Christman JW. Acute respiratory distress syndrome: pathogenesis. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA et al, eds. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1998: 2537-2548.
- Jay BA. Acute lung injury and ARDS. *Chest* 1999; 116: Jul supplement.
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818-824.
- Kollef MH, Schuster DP. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 27-37.
- Doyle RL, Szaflarski N, Modin GW et al. Identification of patients with acute lung injury: predictors of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1818-1824.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. ACCP/SCCM Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644-1655.
- Rinaldo JE, Christman JW. Mechanisms and mediators of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1990; 11: 621-632.
- Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP et al. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993. *JAMA* 1995; 273: 306-309.
- Fowler AA, Hamman RF, Good JT et al. Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. *Ann Intern Med* 1983; 98: 593-597.
- Fulkerson WJ, MacIntyre N, Stamler J et al. Pathogenesis and treatment of the adult respiratory distress syndrome. *Arch Intern Med* 1996; 156: 29-38.
- Lewis JF, Jobe AH. Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 218-233.
- Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 294-323.
- Elias JA, Freundlich B, Kern JA et al. Cytokine networks in the regulation of inflammation and fibrosis in the lung. *Chest* 1990; 97: 1439-1445.
- Hasegawa N, Husari AW, Hart WT et al. Role of the coagulation system in ARDS. *Chest* 1994; 105: 268-277.
- Parsons PE, Moss M, Vannice JL et al. Circulating IL-1ra and IL-10 levels are increased but do not predict the development of acute respiratory distress syndrome in at-risk patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1469-1473.
- Martin TR, Pistoresse BP, Hudson LD et al. The function of lung and blood neutrophils in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 254-262.
- Meduri GU, Kohler G, Headley S et al. Inflammatory cytokines in the BAL of patients with ARDS: persistent elevation over time predicts poor outcome. *Chest* 1995; 108: 1303-1314.
- Donnelly SC, Strieter RM, Reid PT et al. The association between mortality rates and decreased concentrations of interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist in the lung fluids of patients with the adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 1996; 125: 191-196.
- Pittet JF, Mackersie RC, Martin TR et al. Biological markers of acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1187-1205.
- Bone RC, Balk R, Slotman G et al. Adult respiratory distress syndrome: sequence and importance of development of multiple organ failure. *Chest* 1992; 101: 320-326.
- Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome. *Ann Intern Med* 1996; 125: 680-687.
- Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 1996; 24: 163-172.
- Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997; 112: 235-243.
- Bone RC. Modulators of coagulation: a critical appraisal of their role in sepsis. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1381-1389.
- Meduri GU, Headley S, Tolley E et al. Plasma and BAL cytokine response to corticosteroid rescue treatment in late ARDS. *Chest* 1995; 108: 1315-1325.
- Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 457-469.
- Van Dissel JT, van Langevelde P, Westendorp RGJ et al. Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet* 1998; 351: 950-953.

28. Metz C, Sibbald WJ. Anti-inflammatory therapy for acute lung injury: a review of animal and clinical studies. *Chest* 1991; 100: 1110-1119.
29. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM et al. Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1835-1846.
30. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 347-354.
31. Weg JG, Balk RA, Tharratt RS et al. Safety and potential efficacy of an aerosolized surfactant in human sepsis-induced adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 1994; 272: 1433-1438.
32. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 355-361.
33. Weg JG, Anzueto A, Balk RA et al. The relation of pneumothorax and other air leaks to mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:341-346.
34. Bidani A, Tzouanakis AE, Cardenas VJ Jr et al. Permissive hypercapnia in acute respiratory failure. *JAMA* 1994; 272: 957-962.
35. Marini JJ, Kelsen SG. Retargeting ventilatory objectives in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:2-3.
36. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 1995; 333:1025-1032.
37. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. *Crit Care Med* 1998; 26: 15-23.
38. Hirschl RB, Pranikoff T, Wise C et al. Initial experience with partial liquid ventilation in adult patients with the acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 1996; 275: 383-389.
39. Lamm WJ, Graham MM, Albert RK. Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 184-193.
40. Micheels, Andrew J, Wanek, Sandra M. MD. A protocolized approach to pulmonary failure and the role of intermittent prone positioning. *J Trauma* 2002; 52: 1037-1047.
41. Watanabe, Ippei; Fujihara, Hideyoshi et al. Beneficial effect of prone position for patients with hypoxemia after transthoracic esophagectomy. *Crit Care Med* 2002, 30: 1799-1802.
42. Valter C, Christensen AM, Tollund C, Schonemann NK. Response to the prone position in spontaneously breathing patients with hypoxemic respiratory failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 416-418.
43. Varpula T, Jousela I, Niemi R, Takkunen O. Combined effects of prone positioning and airway pressure release ventilation on gas exchange in patients with acute lung injury. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003 47(5) 516-524.
44. Trotter SJ. MD. Prone position in acute respiratory distress syndrome: Turning over an old idea. *Crit Care Med* 1998; 26: 1934.
45. Hirvela ER. Advances in the management of acute respiratory distress syndrome: protective ventilation. *Arch Surg* 2000; 135: 126-35.
46. Robert D, Guerin C, Badet M, Rosselli S, Heyer L, Sab JM, Langevin B, Philit F. Effects of prone position on alveolar recruitment and oxygenation in acute lung injury. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1222-30.
47. Brazzi L, Ravagnan, Pelosi P, Gattinoni L. Prone position in anesthesia and intensive care. *Care of the Critically Ill* 1999; 15: 5-9.
48. Blanch L, Mancebo J, Perez M, Martinez M, Mas A, Betbeuse AJ, Joseph D, Ballus J, Lucangelo U, Bak E. Short-term effects of prone position in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Medicine* 1997; 23: 1033-1039.
49. Broccard A.F, Shapiro RS, Schmitz LL, Ravenscraft SA, Marini JJ. Influence of prone position on the extent and distribution of lung injury in a high tidal volume oleic acid model of acute respiratory distress syndrome. *Critical Care Medicine* 1997; 25: 16-27.