

112247/9



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**"FACULTAD DE MEDICINA"**

**SINDROME DE INSUFICIENCIA  
RESPIRATORIA AGUDA**

**T E S I S**  
**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:**  
**ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL**  
**ENFERMO EN ESTADO CRITICO**

**DR. J. GUILLERMO DOMINGUEZ CHERIT**

**ASESOR :**  
**DR. RAUL GONZALEZ HERNANDEZ**

**50**  
**ANIVERSARIO**



**INNSZ**  
**1946-1996**

MEXICO, D.F.

FEBRERO 1997

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten initials]*

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION  
SECRETARIA DE SALUD  
DE INSTRUCCION  
MEXICO, D. F.

*[Handwritten signature]*

ENCUENTRO  
1970  
SECRETARIA DE SALUD  
MEXICO, D. F.

## INDICE

INTRODUCCION	1
FISIOPATOLOGIA	2
PATOGENESIS	3
CUADRO CLINICO	4
TRATAMIENTO	7
PRONOSTICO	14

## I N T R O D U C C I O N

El Síndrome de insuficiencia Respiratoria Progresiva del Adulto, hoy llamado Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRPA) (8), es una condición clínica con frecuencia de consecuencias fatales que se observa cada vez más en el medio hospitalario, particularmente en las Unidades de Terapia Intensiva en donde constituye uno de los motivos más frecuentes de ingreso. Su incidencia aproximada en los Estados Unidos es de más de 15,000 casos al año con un índice de mortalidad cercano al 60% (10-11). Su prevalencia se debe en gran parte se debe a la capacidad de los médicos hoy en día apoyados por los avances tecnológicos de mantener a los pacientes críticamente enfermos con vida por más tiempo. El SIRPA frecuentemente se origina después de un evento agresor inicial ya sea traumatismo o infección que hubiera sido de consecuencias fatales hace 20 años. A pesar de que el SIRPA puede ser consecuencia de un agresor directo (como la broncoaspiración de contenido gástrico), traumatismo en el pulmón, o presencia de un proceso neumónico, es más frecuente que sea consecuencia de la acción de un agente agresor indirecto al pulmón. En cualquier caso sin embargo, la Respuesta Inflamatoria Sistémica, que se observa en condiciones asociadas al SIRPA como son la sepsis y el síndrome de Distinción orgánica múltiple, está detrás de los síntomas característicos de este síndrome. La característica esencial en el SIRPA es el edema pulmonar proteináceo resultado del aumento en la permeabilidad capilar pulmonar. Por muchos años desde la descripción de este síndrome en 1967 (11), la causa del edema era desconocida. Ahora los investigadores están recolectando información acerca de los mecanismos por los que este síndrome ocurre, lo que dará lugar a nuevas estrategias para su tratamiento. Sin embargo hasta que estos nuevos tratamientos sean valorados y aprobados, el clínico tendrá que limitarse a tratar al SIRPA de manera sintomática en vez de atacar sus mecanismos desencadenantes, independientemente de sus distintas causas, existe una vía común final en los pacientes con SIRPA asociada a edema pulmonar y a la presencia de células inflamatorias en el parénquima pulmonar junto con mediadores inflamatorios sanguíneos liberados por una gran variedad de estirpes celulares. Estos mediadores provocan un síndrome con efectos nocivos intensos similares a los observados en entidades relacionadas como la sepsis y sus secuelas. Se ha asociado a estos efectos con una respuesta inflamatoria y Sistémica.

### Definición:

Por la diversidad de causas y el distinto grado de severidad de esta condición, ha resultado difícil establecer una definición adecuada para una entidad como el SIRPA. Como ya se ha mencionado el hallazgo principal es la presencia de edema pulmonar proteináceo. A medida que la enfermedad progresa, el edema se acompaña de hipoxemia, disminución en la complianza pulmonar e infiltrados pulmonares.

En 1988 Murray y col formularon una amplia definición en la que se incorporan aspectos clínicos del daño pulmonar, etiología y presencia de secuelas para el SIRPA (12). Estimaban el daño pulmonar mediante un sistema de valoración en el que se incluyen: La relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , datos de la radiografía de tórax, niveles de PEEP y complianza pulmonar. Tabla 1

Debido a la similitud en cuanto a su fisiopatología, una definición apropiada para el SIRPA debe incluir condiciones asociadas a este como son la de sepsis y del Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple ambos parte de una condición denominada Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS). El SIRPA en este contexto por lo tanto constituye un subgrupo dentro del síndrome denominado de Disfunción Orgánica Múltiple (DOM), que es a su vez parte del llamado Síndrome de respuesta inflamatoria y Sistémica (SRIS).

En 1991 en la Conferencia de el Consenso del Colegio Americano de Especialistas en torax y la Sociedad de medicina crítica se definió a las entidades asociadas al SRIS (13)

Los pacientes con SRIS presentan 2 o más de los siguientes síntomas.

- 1) Temperatura > 38°C o < 36°C
- 2) Frecuencia Cardíaca > 90 lat/min
- 3) Frecuencia Respiratoria > 20 resp/min o PaO<sub>2</sub> < 32 mmHg
- 4) Cuenta de leucocitos > 12,000 cel/mm<sup>3</sup> o > 10% de formas inmaduras (bandas)

En los pacientes con SRIS, la presencia de alteraciones en la función de un órgano en el paciente crítico al punto de que no pueda mantenerse una adecuada homeostasis sin intervención, indica la presencia de Disfunción Orgánica Múltiple (DOM). Dicha Disfunción orgánica de acuerdo a la definición de DOM acuñada por el consenso señala que pueda ser resultado de daño directo al órgano o consecuencia de la respuesta inflamatoria Sistémica. Aún en el caso del daño directo, los efectos de dicha respuesta son cruciales en el curso de esta entidad. Estas definiciones estrictas son útiles tanto para el clínico al decidir si un paciente tiene o no SIRPA como para el investigador en busca de nuevas estrategias de tratamiento.

#### Fisiopatología.

La patogénesis del SIRPA puede visualizarse como un proceso de múltiples etapas. Primero existe algún tipo de lesión o proceso infeccioso que lo desencadena. Durante esta fase, no existen indicadores clínicos o radiológicos de la existencia del proceso patológico. Después el paciente alcanza un punto de aparente estabilidad que puede durar varias horas durante el cual puede presentar hiperventilación y en una radiografía de tórax pueden aparecer infiltrados en el parénquima pulmonar. Después se desarrolla insuficiencia respiratoria, y en las radiografías se observan cambios por edema, pudiendo observarse también infiltrados alveolares e intersticiales. Al mismo tiempo puede estar presente también una hipoxemia grave a pesar de que el paciente reciba oxígeno suplementario.

Es durante la segunda fase, caracterizada por un edema pulmonar rico en proteínas así como un infiltrado de neutrófilos que se adhieren a la microvasculatura pulmonar, cuando empieza a ocurrir un gran daño al endotelio vascular, dato que ha sido comprobado en preparaciones de tejido pulmonar al microscopio (14). Este daño está mediado por sustancias liberadas por los neutrófilos y por algunas otras que pueden encontrarse en sangre periférica.

Estos agentes deletéreos, dañan progresivamente la capa interna de los capilares, aumentando por lo tanto su permeabilidad al agua y proteínas. Se ha sugerido incluso que la medición secuencial del contenido de proteínas del edema pulmonar en estos pacientes podría ser un indicador pronóstico en los pacientes con SIRPA. (15) Microscópicamente pueden observarse dentro celulares líquido de edema y membranas hialinas a nivel alveolar. La proliferación de células epiteliales tipo II que se da junto con el daño inicial puede ser consecuencia de la liberación de mediadores celulares en esta etapa. También se estimula la proliferación de fibroblastos lo que incrementa la producción de colágeno. La cuarta fase del SIRPA o fase crónica que comienza a 2 a 3 semanas después de una agresión inicial, se caracteriza por una producción continua de colágeno con la fibrosis resultante. ( 14) (16)

El examen microscópico de los pulmones de los pacientes con SIRPA revela infiltrados difusos que inician a nivel intersticial y progresa hacia los alveolos a medida que la enfermedad progresa. Se observan agregados celulares a expensas de neutrófilos principalmente. Se ha

correlacionado el grado de alteración en la capacidad de intercambio gaseoso a nivel pulmonar con el número de neutrófilos que pueden recolectarse en un lavado broncoalveolar (17)

Factores quimiotácticos como el leucotrieno B4 y el factor activador plaquetario son responsables de la acumulación de neutrófilos. Estos factores, derivados en su mayoría de macrófagos por la vía de la lipoxigenasa del metabolismo del ácido araquidónico también favorecen la adherencia del neutrófilo al endotelio y su migración al alvéolo. Los neutrófilos también pueden activarse al entrar en contacto con moléculas endógenas como las endotoxinas o fragmentos del sistema de complemento. La activación favorece las propiedades bactericidas del neutrófilo que por su parte empieza a producir radicales libres de oxígeno, enzimas proteolíticas y otros factores que le permiten matar a las bacterias que fagocitan estas sustancias pueden ser responsables de una gran parte del daño endotelial que tiene lugar durante la respuesta inflamatoria. El mecanismo responsable de su liberación aun no se conoce. Es posible que varios mediadores interactúen en forma sinérgica para facilitar la activación de los neutrófilos (18). La liberación de una sustancia relacionada con la alfa 1 antitripsina como la elastasa y la colagenasa resultan particularmente dañinas para el pulmón (19) (17). Estas sustancias también pueden medirse en el líquido obtenido de lavado broncoalveolar en los pacientes con SIRPA.

El neutrófilo no es el único mediador de daño pulmonar ya que los pacientes neutropénicos también pueden desarrollar SIRPA (20,21). Por otro lado, la agregación de los neutrófilos no indica necesariamente que el SIRPA progresa (22). La falta en algunos casos de los neutrófilos puede ser una de las razones del porque en algunas ocasiones su presencia no desencadena el SIRPA, o podría ser que se requiera de una secuencia específica de mediadores circulantes antes de que tenga lugar el daño celular mediado por neutrófilos (23).

Aún no se encuentra totalmente definido el papel de los neutrófilos en el SIRPA. Se sabe que pueden causar daño pero la extensión de este en muchas circunstancias aun no se conoce. El conocimiento actual acerca de los mediadores involucrados en el SRIS incluye a un número variable de especies de sustancias potencialmente deletéreas, la capacidad que poseen estas de sinergizar o atenuar sus respuestas mutuamente hacen del entendimiento completo de la patogénesis del daño pulmonar una empresa muy difícil. Otros mediadores que causan daño son los productos derivados del ácido araquidónico. Los que derivan de la vía de la ciclooxigenasa producen un aumento local de la presión capilar (24), mientras que los derivados de la vía de la lipoxigenasa son capaces de causar daño al endotelio (25). De manera conjunta estos productos producen un mayor daño endotelial y edema a nivel pulmonar. Este es un fenómeno que se autoperpetúa ya que el daño mismo estimula la producción de una mayor cantidad de mediadores que en consecuencia ocasionan un daño endotelial aún mayor. Entre los mediadores responsables de causar daño en forma directa al endotelio se incluyen el factor de necrosis tumoral alfa, las interleucinas, los leucotrienos, y el factor activador plaquetario (1) (26). (Ver Tabla 2)

## Patogénesis:

En forma simplificada pueden describirse la patogénesis del SIRPA de la siguiente manera (fig. a): Un estímulo (por ejemplo la exposición a endotoxinas), provoca la liberación por parte de macrófagos y monocitos de una gran cantidad de mediadores, entre los que se encuentran, el factor de necrosis tumoral (TNF), las interleucinas 1, 6, y 8, y el factor activador plaquetario (PAF). Estos por su parte favorecen la adherencia de los leucocitos al endotelio. Se sabe ahora, que el endotelio tiene un importantísimo papel en el proceso inflamatorio en el que interviene liberando mediadores y modificando la función leucocitaria. La liberación de radicales libres de oxígeno y proteasas por parte de los leucocitos, así como la activación de la síntesis del ácido araquidónico con la consecuente liberación de tromboxano A2, prostaciclina y leucotrienos, produce daño tisular. Posteriormente se estimula la proliferación de fibroblastos lo que trae como consecuencia fibrosis, produciendo una serie de cambios a nivel de la microcirculación pulmonar debidos a isquemia y a un aumento en la resistencia vascular pulmonar que se han asociado a mal pronóstico. El factor activador plaquetario es uno de los mediadores que favorecen la agregación plaquetaria a nivel de la microcirculación pulmonar así como a nivel sistémico.

ademas existe una disminucion en los niveles del activador tisular del plasminogeno. Todos estos cambios aumentan la presión de la arteria pulmonar lo que puede ocasionar falla cardiaca derecha, ademas de disminuir la complianza pulmonar, provocan un desajuste de la relacion ventilacion/perfusión pulmonar. (2)

ver Fig. 1

Una consecuencia pulmonar importante en este síndrome, es la alteración en la función del surfactante tanto cualitativamente como cuantitativamente obtenido en lavados broncoalveolares de pulmones en fresco (27). El daño a los neumocitos tipo II productores de surfactante puede ser el responsable de la disminución en su producción mientras que la acción de las proteasas y radicales de oxígeno sobre esta sustancia, podría explicar los cambios en sus propiedades funcionales. La pérdida de surfactante funcional puede ser una de las causas de colapso alveolar, ademas, favorece la formación de microatelectasias lo que compromete aun mas las capacidades pulmonares y el intercambio gaseoso. En estos pacientes existen ademas cambios en la resistencia de la via aerea. Estudios en animales han señalado como responsable al tromboxano(28). Estudios clinicos muestran ademas que mas del 50% de los pacientes con SIRPA tienen en grado variable, alteraciones que responden a agonistas beta 2 adrenergicos inhalados (29) (30).

La identificación del SIRPA como una forma de Disfuncion Organica Multiple (DOM) tiene importantes implicaciones clinicas: La falla de otros organos puede complicar el tratamiento y resolucíon de esta entidad. El involucro del hígado reviste particular importancia ya que el hígado sano es una importante via por la que se elimina a las endotoxinas de la circulacion. Si esto no ocurre es muy probable que estos productos de origen bacteriano estimulen con mas intensidad la ya desequilibrada respuesta inflamatoria y sistémica. Incluso los mismos mediadores pueden ser eliminados por via hepática. La función hepática valorada de acuerdo a los niveles de bilirrubina y fosfatasa alcalina séricos, puede constituir un determinante de sobrevida en estos pacientes (31) (1).

#### Cuadro Clínico

Ya que el SIRPA es una condición que puede ser consecuencia de una gran variedad de "agresiones iniciales" (sepsis severa, neumonia, pancreatitis, politraumatismo, contusión pulmonar, transfusión masiva, fractura de huesos largos, broncoaspiracion casi anorgánico, intoxicación por gases, quemaduras, choque/hipotension, infarto coronario, coagulopatía, Coagulación intravascular Diseminada(CID)), (1)(9) es importante reconocer sus manifestaciones clinicas. La presencia de SIRPA se ha asociado con la aparición ya sea en forma simultanea o retardada de Disfuncion Organica Multiple que complica la impresion clinica inicial. La presencia de dificultad respiratoria con una frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones por minuto, es un signo de que pudiera estarse desarrollando un SIRPA aunque esta no excluye otras condiciones como pudieran ser una Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) o una falla ventricular izquierda que dan estos mismos sintomas (1). Como se vera, el diagnostico de SIRPA deberia hacerse tomando en cuenta las condiciones que lo provocaron y ante evidencia clinica de que el acumulo de liquido a nivel pulmonar no es consecuencia tan solo de alteraciones que incrementan la presión hidrostática a este nivel (como la estenosis mitral, enfermedad veno oclusiva, falla ventricular izquierda) o sobrecarga hidrica (9).

Pruebas de Laboratorio/Gabinete empleadas en la valoración clinica

#### Radiografía de Tórax

Los pacientes con SIRPA están críticamente enfermos, requieren de monitoreo invasivo y de cuidados intensivos por lo que no es posible transportarlos en forma segura en especial si se



encuentran inestables por lo que generalmente la radiografía posteroanterior portátil de tórax es el recurso con el que se cuenta por lo que en ocasiones, la utilidad de este estudio es limitada (7-8) Para minimizar los cambios no fisiológicos en la apariencia de las radiografías, se sugieren acciones como:

Tomar las placas en la misma posición cada día de preferencia en decúbito supino.

Un mismo técnico radiólogo con experiencia debe tomar todas las radiografías portátiles.

Debe registrarse en la hoja de cada paciente el tiempo de exposición y el kilovoltaje para que estos sean constantes (9)

El disparo debe realizarse en inspiración. El técnico deberá auxiliarse de un asistente para que mantenga por un momento al paciente en inspiración.

Aunque durante las primeras horas tras el evento desencadenante, la radiografía de tórax puede resultar normal, en un lapso de 4 a 24 horas (32), después de la aparición de las primeras manifestaciones radiológicas, existe una progresión hacia infiltrados bilaterales difusos. Las sombras radiológicas del parénquima pulmonar pueden ser idénticas a las observadas en la insuficiencia cardíaca congestiva (7). Algunos investigadores hablan de que las densidades observadas en la SIRPA son más periféricas y con menor orientación gravitacional que las que se observan en la insuficiencia cardíaca congestiva pero estos hallazgos no han podido reproducirse (8) (32-34)

Los criterios radiográficos que existen para distinguir edema pulmonar cardiogénico de no cardiogénico permiten identificar correctamente al edema relacionado a presión o volumen pero son menos precisos para identificar SIRPA. En la medida en que el infiltrado alveolar progresa, se observa más parénquima involucrado radiológicamente, llegando a progresar hasta una opacificación total de ambos campos pulmonares. La aparición de una placa de tórax en un paciente con SIRPA puede modificarse importantemente por los efectos del tratamiento. La administración en forma agresiva de líquidos por vía intravenosa, para controlar la hipotensión, puede aumentar la cantidad de líquido intravector, mientras que el empleo de diuréticos puede limitarlo o reducirlo. La ventilación mecánica ya sea empleando PEEP o cualquier otra modalidad que aumente la presión media de la vía aérea al aumentar el volumen pulmonar puede reducir las densidades pulmonares, lo que da la apariencia de mejoría radiológica a pesar de que existan anomalías graves en el intercambio gaseoso (35)

#### Tomografía Axial Computada (TAC)

En algunas ocasiones la TAC en pacientes con SIRPA con frecuencia revela cambios aún no apreciables en la radiografía de tórax (36-37). El grado de involucro pulmonar en la TAC, se correlaciona con la eficiencia en el intercambio gaseoso y la complianza del pulmon (38). Además, la TAC puede revelar datos compatibles con barotrauma o infección localizada (ej. absceso pulmonar o empiema localizado) no detectables en una radiografía de tórax (39). Con las debidas precauciones, y estando clínicamente justificada, la TAC puede emplearse en forma temprana, en la mayoría de los pacientes con SIRPA exceptuando por supuesto a los que se encuentren más inestables y sus condiciones impidan el traslado (37)

#### Medición del Intercambio Gaseoso

Los parámetros gasométricos son una parte esencial en el manejo de los pacientes con SIRPA. Las gasometrías arteriales de ingreso, una vez iniciado el proceso, generalmente revelan alcalosis respiratoria, consecuencia principalmente de un aumento en la frecuencia respiratoria y grados variables de hipoxemia que con frecuencia es resistente a la administración de oxígeno suplementario (ocurre poca mejoría con puntas nasales o mascarar). La hipoxemia progresa a medida que se acumula más líquido a nivel alveolar, hasta que llega a requerirse soporte ventilatorio mecánico cuando se desarrolla SIRPA, la eficiencia en el intercambio gaseoso reflejada en la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, se correlaciona con el pronóstico del paciente y se ha empleado para desarrollar un sistema de puntuación para daño pulmonar (12). Además, la llamada ventilación del espacio muerto, se encuentra aumentada en estos pacientes por lo que

requieren de una frecuencia de ventilación por minuto elevada para mantener una eliminación de CO<sub>2</sub> efectiva. (40)

#### Medición de la función de membrana y el líquido extravascular

El líquido extravascular pulmonar puede también ser medido en la cama del paciente empleando la técnica del verde de idocianina o por otros métodos (41) en promedio, la cantidad de líquido extravascular en los pulmones de los pacientes con SIRPA es 3 veces mayor que su límite normal máximo (500ml) pudiendo llegar a ser de 6 a 8 veces mayor. La integridad de la membrana alveolocapilar pulmonar puede evaluarse midiendo el contenido de proteínas en el líquido alveolar o midiendo el flujo de proteínas marcadas con radioisótopos de la circulación periférica al tejido pulmonar. Cuando los resultados de estas pruebas son anormales, apoyan la teoría de que el edema pulmonar en estos casos es por lo menos en parte no cardiogénico, sin embargo en este momento estas técnicas no se encuentran disponibles debido a dificultades prácticas en su implementación e interpretación, estas pruebas se efectúan en casos excepcionales o para estudios de investigación (42-44)

#### Lavado Broncoalveolar

El lavado broncoalveolar puede efectuarse en forma segura en los pacientes con SIRPA. En clínica, el lavado broncoalveolar y otros métodos de broncoscopia (ej. uso de cepillos protegidos), se emplean para la búsqueda de infecciones nosocomiales, aunque su empleo para este propósito está siendo validado (44-47). Sin embargo, el hallazgo más importante (aunque poco específico) en el lavado broncoalveolar, es un aumento en el número de leucocitos polimorfonucleares haciendo un total de casi 80% en la cuenta total (normal: menos del 5%) (43).

También existen diversos estudios en los que se ha intentado cuantificar interleucinas en lavado broncoalveolar en un intento por emplearlas como marcador. Ocasionalmente puede encontrarse una eosinofilia importante que tiene implicaciones terapéuticas, ya que los pacientes que la presentan pueden responder al tratamiento con corticosteroides (48). Además, el lavado broncoalveolar puede permitir identificar infecciones pulmonares oportunistas que podrían simular, confundirse, o presentarse junto con el SIRPA. (49-51)

#### Monitoreo Hemodinámico

No existe ningún perfil hemodinámico diagnóstico de SIRPA. Si bien es cierto que un gasto cardíaco, y una presión de oclusión de la arteria pulmonar elevados una vez instalado el daño, son característicos del SIRPA, ciertas condiciones como la sobrecarga de volumen, nos dan características similares por la cualidad de transitorio del aumento de las presiones de llenado responsables del edema en estos casos (52). Las presiones de llenado pueden elevarse artificialmente (ej.: por aumento en la presión en la presión intratorácica) o como consecuencia de tratamiento (ej.: administración de líquidos por vía intravenosa) y la función cardíaca puede deprimirse (consecuencia de acidosis, hipoxemia, o factores depresores asociados a sepsis o a patología previa) (53). De acuerdo a estos principios, el monitoreo hemodinámico puede ser extremadamente útil en la evaluación inicial del paciente con SIRPA (para descartar por ejemplo edema pulmonar de origen cardiogénico asociado a aumento en la presión de oclusión de la arteria pulmonar (generalmente mayor a 20 mmHg) y su manejo subsiguiente). En algunos casos, se llega a presentar hipertensión arterial pulmonar, lo que ensombrece el pronóstico.

## Evaluación del daño pulmonar en SIRPA

El método más popular para medir el daño pulmonar en el SIRPA es el de incorporar escalas semicuantitativas de la extensión del infiltrado pulmonar en una placa de torax, el grado de hipoxemia y la complianza del sistema respiratorio(12). Sin embargo, este sistema nunca ha sido correlacionado con pronóstico. La carencia de un índice validado para daño pulmonar sigue constituyendo un gran problema, en especial para la selección de pacientes para estudios clínicos. Los sistemas de evaluación que se emplean comúnmente en estudios clínicos como el APACHE III o el módulo de predicción de mortalidad no han sido estudiados en cuanto a su utilidad en pacientes con SIRPA (54-56). Los sistemas de valoración en el futuro probablemente incluirán una evaluación cuantitativa de las disfunciones no pulmonares, ya que estos factores influyen en el pronóstico. Recientemente como producto de la Conferencia del Consenso Americano Europeo en SIRPA ( 5 ), que reúne a las máximas autoridades en este campo, se cambió el nombre de Síndrome de Insuficiencia Respiratoria progresiva del Adulto al de Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Progresiva Aguda en base a que ocurre tanto en niños como en adultos. De acuerdo a estos nuevos estándares, para considerar que un paciente tiene SIRPA, debe tener una patología de presentación aguda asociada con infiltración bilateral de ambos campos pulmonares documentada en una radiografía de torax, así como una presión en cuña de las arterias pulmonares de 18 mmHg o menor (o ausencia de evidencia clínica de aumento de presión en la aurícula izquierda). Para los pacientes que llenen estos criterios, la conferencia del consenso, identifica 2 síndromes de acuerdo a la magnitud del daño pulmonar: 1) Daño Pulmonar Agudo y 2) SIRPA que se distinguen dependiendo de que tan afectada se encuentra la oxigenación arterial del paciente al momento del diagnóstico, valorangola de acuerdo a la relación  $PaO_2/FiO_2$  (fig2)

## Medidas Generales de Tratamiento

Ya que no existen medidas específicas para corregir la alteración en la permeabilidad durante la reacción inflamatoria en los pacientes con SIRPA, el tratamiento involucra medidas de soporte encaminadas a mantener las funciones celulares y fisiológicas (intercambio gaseoso, perfusión a órganos y metabolismo aerobio) mientras se resuelve el daño pulmonar. Desafortunadamente, son pocas las estrategias terapéuticas específicas para los pacientes con SIRPA que han podido ser evaluadas rigurosamente, por lo que en consecuencia muchas de ellas son objeto de controversia.

Recientemente se han analizado las recomendaciones de tratamiento para los pacientes con SIRPA quedando agrupadas de acuerdo al tipo de estudio ( tabla 4) ( tabla 5) (4)

## Tratamiento no farmacológico

### Ventilación Mecánica

El objetivo global de la ventilación mecánica es el de mantener un nivel aceptable de intercambio gaseoso con un mínimo de complicaciones. Un grupo creciente de investigadores, apoya el empleo de metas orientadas específicamente al caso de cada paciente en particular en lugar de emplear procedimientos de rutina para el ajuste de los parámetros del ventilador (57-59). Se ha sugerido que los pacientes con SIRPA sean manejados inicialmente con un ventilador de volúmenes cíclicos en la modalidad de asisto-control, en esta modalidad de soporte ventilatorio, el aparato proporciona todas las respiraciones que son disparadas ya sea por el esfuerzo ventilatorio del paciente (modo asistido) o por el aparato (modo control). Sin embargo, existe entusiasmo por otras modalidades de ventilación como la ventilación controlada por presión que tiene al parecer, en cuanto a efectividad y distribución de la ventilación. Como sucede con muchas de las nuevas estrategias, no existen al momento estudios que muestren diferencias significativas en cuanto a sobrevida, complicaciones, tiempo en ventilación mecánica, complicaciones y costos. (6)En teoría tendríamos como alternativa a la ventilación controlada intermitente en la que se permite respirar al paciente de manera espontánea pero periódicamente el aparato proporciona las

respiraciones a una frecuencia establecida por el operador. Las presiones medias de la vía aérea generalmente serán más bajas con la ventilación controlada intermitente que con la modalidad de asisto-control con efectos hemodinámicos potencialmente favorables y menor incidencia de barotrauma. Sin embargo, las diferencias en cuanto a las cifras de presión de la vía aérea con las dos modalidades de soporte ventilatorio en estados tempranos del SIRPA es poca. Además, el esfuerzo respiratorio es generalmente mayor empleando ventilación continua intermitente que con asisto-control ya que el paciente aporta más al esfuerzo ventilatorio. Se recomiendan los siguientes Parámetros ventilatorios iniciales: FiO<sub>2</sub> de 1.0 (hasta que pueda usarse un valor menor para conseguir una adecuada oxigenación) Volumen Corriente 6 a 10 ml/kg de peso, PEEP mayor a igual de 5cm H<sub>2</sub>O. Volumen inspiratorio 60 l/min todo esto para preservar la saturación de oxígeno. Por arriba de 0.9 y prevenir las complicaciones derivadas de presiones elevadas en la vía aérea (e) presiones pico >40-45mm H<sub>2</sub>O) (60-63) o valores altos de FiO<sub>2</sub> (ej.: más de 0.6) (64)

#### Volumen Corriente

Los volúmenes corriente y las presiones pico elevadas se han implicado como causas de daño pulmonar. Y a la barrera alveolo-endothelial severos (60-65). Durante años, se recomendaron volúmenes corrientes de 12 a 15 ml/kg para pacientes con ventilación mecánica. Esto puede resultar inapropiado para muchos pacientes con SIRPA ya que el volumen pulmonar que puede ser aerado es pequeño (66)(37). De hecho, estudios recientes(67-69) sugieren que existe una mejoría en el comportamiento hemodinámico y un menor número de complicaciones con el empleo de volúmenes corrientes de hasta 6 ml/kg en pacientes con SIRPA u otras formas de insuficiencia respiratoria. En base a estos hallazgos se recomienda emplear volúmenes corriente de 6 a 10 ml/kg para mantener las presiones pico en la vía aérea por debajo de 40 a 45 cm H<sub>2</sub>O para los pacientes con SIRPA. Debido a que la impedancia pulmonar, función de la resistencia de la vía aérea y la complianza usual cambia frecuentemente en el SIRPA, puede ser necesario cambiar el volumen corriente periódicamente para mantener los niveles deseados. Como alternativa a las presiones pico se han empleado presiones meseta y complianzas pulmonares estáticas para optimizar la selección de volúmenes corriente en los pacientes con SIRPA (70)

#### Presión Positiva al final de la expiración (PEEP)

El PEEP se emplea para incrementar los volúmenes pulmonares y mantener abiertos los alveolos. El empleo del llamado PEEP profiláctico no prevendrá el SIRPA en pacientes que se encuentren en riesgo de padecer este síndrome(71). Sin embargo, el empleo rutinario de niveles bajos de PEEP (< o = a 5cm H<sub>2</sub>O) puede disminuir el riesgo de atelectasia y constituye una medida inofensiva.

Se ha empleado a la presión positiva al final de la expiración por más de dos décadas para mejorar la oxigenación arterial en los pacientes con SIRPA, sin embargo, a pesar de los cambios complejos en las variables ventilatorias y hemodinámicas asociados a su empleo en estos pacientes(72,73), no existen estudios prospectivos acerca de como o cuando debe de emplearse. Por lo tanto y en base a lo que se conoce hoy en día acerca de las consecuencias fisiológicas que trae consigo la aplicación de PEEP, se recomienda que sea aplicado escalonadamente con pequeños incrementos de 3 a 5 cm de H<sub>2</sub>O hasta llegar a un máximo de 15 para conseguir niveles aceptables de saturación arterial de oxígeno (mayores o iguales a 0.9) con fracciones inspiradas de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) en niveles no tóxicos (mayores o iguales a 0.8), y presiones pico aceptables (< 40 a 45 cm H<sub>2</sub>O). Estas recomendaciones se basan en la asociación existente entre barotrauma y presiones pico en la vía aérea que exceden este rango(60,61) y en evidencias que sugieren que presiones pico(74-75) y fracciones inspiradas de oxígeno elevadas (76), pueden interferir con el proceso de reparación del daño pulmonar.

El efecto hemodinámico que cada incremento en los niveles de PEEP tiene, deberá de ser evaluado clínicamente (ej.: mediante la medición de las cifras de presión arterial y el gasto urinario) o en forma directa (a través de monitoreo hemodinámico invasivo). A pesar de que algunos autores discuten que el nivel máximo de PEEP debe de ir de acuerdo con su efecto en el aporte de oxígeno (Gasto Cardíaco x contenido arterial de oxígeno en sangre arterial) en lugar de emplear al intercambio gaseoso, no se han determinado aun límites y ventajas relativas de una estrategia sobre la otra. (66) (77)

#### Frecuencia Ventilatoria

Tradicionalmente la frecuencia ventilatoria se ajusta para evitar la hipercapnia y la acidosis respiratoria. Cuando se tienen pulmones normales, esto puede lograrse con frecuencias de 8 a 14 respiraciones/minuto (57). Debido a que en los pacientes con SIRPA (37)(66) existe un aumento en el espacio muerto y un volumen pulmonar menor puede ser arreado, se requiere de frecuencias de 20 a 25 /minuto para normalizar la PaCO<sub>2</sub> y el pH arterial (78). Estas frecuencias ventilatorias son bien toleradas a menos de que exista un atrapamiento excesivo de aire intratorácico que lleva al paciente al autopeep llamado también peep intrínseco(79). En ocasiones, el autopeep disminuye a tal grado el gasto cardíaco que puede llevar al paciente a choque o a disociación electromecánica (80-82). En estas circunstancias, el empleo de hipoventilación (frecuencias respiratorias < o iguales a 6/min) o incluso de breves periodos de apnea puede indicarse para revertir estas secuelas (80).

Otra estrategia de ventilación que se ha empleado con éxito en los pacientes con SIRPA es la hipoventilación controlada con hipercapnia permisiva o ventilación guiada por presión (82)(83). En ella, se permiten la hipoventilación y la hipercapnia para impedir incrementos peligrosos en las presiones pico. En la medida en que la frecuencia respiratoria y el volumen corriente se ajustan para prevenir incrementos en las presiones pico, la PaCO<sub>2</sub> se incrementa. Estos cambios graduales en la PaO<sub>2</sub> arterial (< o = 100mmHg) generalmente son bien tolerados. De ser necesario puede corregirse una acidosis importante (pH menor de 7.25) con bicarbonato de sodio (83-85). La eliminación extracorporea de bicarbonato de sodio también ha sido empleado conjuntamente con la ventilación guiada por presión para corregir el pH en los pacientes con SIRPA. A pesar de que no existen estudios prospectivos que respalden su empleo, se recomienda que esta modalidad de ventilación sea considerada en los pacientes con SIRPA con presiones pico mayores de 40 a 45 cm de H<sub>2</sub>O con modalidades convencionales de ventilación.

#### Ventilación con Relación Inversa

Esta modalidad es un método alternativo para evitar las presiones excesivas en la vía aérea. En ella, se prolonga el tiempo inspiratorio con lo que se incrementa la presión media de la vía aérea mientras se mantienen presiones pico en niveles aceptables (86). Existen variantes de presiones y volúmenes controlados. El hecho de que los infiltrados pulmonares puedan no estar distribuidos de manera homogénea en el parénquima pulmonar de los pacientes con SIRPA,(37) justifica el empleo de la ventilación invertida ya que presiones inspiratorias sostenidas pueden lograr su mayor efecto de incremento en regiones no funcionantes del pulmón. El máximo beneficio de la ventilación invertida puede tomar varias horas en conseguirse lo cual apoya la hipótesis de que una presión inspiratoria sostenida es uno de los mecanismos de beneficio. La experiencia creciente con el manejo de ventilación invertida sugiere que puede resultar de utilidad para mejorar el intercambio gaseoso en los pacientes con SIRPA, cuya oxigenación no puede ser mantenida con manejos convencionales (86-87). Sin embargo, esta modalidad de ventilación aún debe de ser considerada experimental ya que no ha sido probada en estudios prospectivos randomizados. Por lo tanto, debe considerarse a este modo de ventilación como alternativa hasta que se realicen más estudios y emplearse solo cuando no pueda lograrse una oxigenación arterial aceptable con un PEEP mayor de 15cm de H<sub>2</sub>O o cuando el empleo de PEEP se asocia a presiones pico excesivas. La ventilación invertida así como otras estrategias no convencionales de ventilación, requieren con frecuencia una fuerte sedación, relajación o ambos. Se han observado

bloqueos neuromusculares durante el manejo de la insuficiencia respiratoria asociado a debilidad y parálisis prolongada. Al parecer la combinación de bloqueadores neuromusculares con corticosteroides aumenta la incidencia de estas complicaciones(88). Las ventajas relativas de los métodos no convencionales de ventilación mecánica deberán de ser balanceadas con sus efectos colaterales potenciales.

#### Otras modalidades de Ventilación

La ventilación de liberación de presión en la vía aérea es un método empleado para abrir y estabilizar las porciones colapsadas del pulmón en pacientes que respiran en forma espontánea al aplicar una presión positiva continua en la vía aérea (89). La experiencia clínica con este método es demasiado limitada para permitirnos recomendar su empleo en los pacientes con SIRPA. La ventilación de alta frecuencia es otra forma de ventilación mecánica en la que se administran pequeños volúmenes corriente de 1 a 5 ml/kg a frecuencias de 60 a 3600 ciclos/min.(90)

Estudios clínicos con este tipo de ventilación en pacientes con SIRPA, no han revelado ninguna ventaja importante sobre los métodos convencionales de ventilación mecánica. No se recomienda el empleo rutinario de la ventilación mecánica en los pacientes con SIRPA.

#### Soporte Respiratorio extracorpóreo

Se han evaluado dos formas de soporte respiratorio extracorpóreo para los pacientes con SIRPA: 1) La oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) y 2) Remoción extracorpórea de CO<sub>2</sub>. En términos de sobrevida, no existe ventaja del ECMO sobre la ventilación mecánica convencional, sin embargo, el ECMO puede ser una medida de soporte útil en los pacientes que se encuentran en espera de un trasplante pulmonar. La remoción extracorpórea de CO<sub>2</sub> con frecuencia se emplea en Europa. Los Institutos Nacionales de Salud en los estados unidos lo han estudiado empleando un modelo de computadora si lograr demostrar ventajas en cuanto a la sobrevida. Por lo tanto no se recomienda el empleo del soporte ventilatorio extracorpóreo en los pacientes con SIRPA (91) (92)

#### Posición del Paciente

Ya que los infiltrados pulmonares en los pacientes con SIRPA no tienen una distribución uniforme, los cambios de posición pueden mejorar la oxigenación al mejorar la distribución de la perfusión a las áreas ventiladas del pulmón. Algunos autores recomiendan(93)(94) se intente reposicionar (poner en decúbito lateral) a aquellos pacientes con hipoxemia que no responden a tratamiento médico, especialmente si los infiltrados en su radiografía de tórax, no tienen una distribución uniforme. El empleo de la posición en decúbito prono es complicado y deberá reservarse para centros que tengan experiencia en su empleo. En el INNSZ, se ha modificado la posición en algunos pacientes seleccionados obteniendo hasta el momento resultados favorables.

#### Manejo de líquidos

Aunque en el SIRPA, el edema pulmonar se debe a l incremento en la permeabilidad vascular,(95) las fuerzas hidrostáticas intravasculares pueden ser un factor contribuyente. Existen muchos estudios clínicos(96) que indican que la función pulmonar y su pronóstico son mejores en pacientes que pierden peso o cuya presión de oclusión de la arteria pulmonar desciende como consecuencia del empleo de diuréticos o de restricción de líquidos. Esta estrategia parece no estar asociada con una mayor incidencia de complicaciones como son la falla renal y el compromiso hemodinámico. Por lo tanto recomendamos que los pacientes con SIRPA restrinjan su ingesta de líquidos y de ser posible sean manejados con diuréticos para lograr las menores presiones de oclusión de la arteria pulmonar, conservando un gasto cardíaco adecuado, especialmente en los primeros días después de su inicio bajo monitorización, vigilancia estrecha corrigiendo cualquier compromiso orgánico. No es recomendable inducir la hipovolemia siendo de hecho la

hipovolemia clínica una contraindicación para esta estrategia terapéutica. Los beneficios de continuar la restricción de líquidos o el empleo de diuréticos por más de 4 días son poco claros. Se requiere generalmente de monitoreo hemodinámico central para determinar un manejo adecuado de líquidos dada la variabilidad que existe entre cada uno de los pacientes (97)

#### Optimizar el transporte de oxígeno

Aunque los mecanismos responsables de la fisiopatología del daño celular en el SIRPA no se conocen, existe evidencia clínica que sugiere que la perfusión tisular puede ser uno de los más importantes. Russel y col reportan que los pacientes que mueren por SIRPA tienen valores menores de aporte y consumo de oxígeno que los que logran sobrevivir. A pesar de que esta idea es objeto de controversia, el consumo de oxígeno parece depender del aporte en algunos de los pacientes con SIRPA. En estudios recientes, en donde se intentó optimizar su transporte de oxígeno se reportó un efecto favorable en cuanto a pronóstico, aunque en ninguno de ellos se estudiaba en forma específica a pacientes con SIRPA.

Además, algunas de las medidas empleadas para mejorar la función cardiovascular y el consumo de oxígeno (por ej. mediante la reducción de la postcarga con nitroprusiato de sodio), con frecuencia parecen no ser efectivas en los pacientes con SIRPA. Por lo tanto no se pueden hacer recomendaciones específicas confiables en cuanto al perfil hemodinámico o de transporte de oxígeno en estos pacientes. Es preferible asegurarse de que se está manteniendo un aporte suficiente acorde con la perfusión tisular. Este abordaje parece razonable a la luz de información reciente que sugiere que el nivel de aporte de oxígeno debajo del cual decae el consumo (aporte crítico de oxígeno), es de hecho menor que lo reportado previamente en los pacientes críticamente enfermos (98)(99)

#### Tratamiento Farmacológico

##### \*Surfactante Exógeno

A diferencia de los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria infantil, los pacientes con SIRPA pueden tener niveles normales de surfactante pero este con frecuencia es disfuncional. En teoría la administración exógena de surfactante podría mejorar la estabilidad del espacio de aire en los pacientes con SIRPA, beneficiando además gracias a sus propiedades antibacterianas e inmunológicas por eso se ha especulado que entre los beneficios del tratamiento con surfactante podrían incluirse disminución de las presiones de la vía aérea, mejoría en la ventilación y disminución en la incidencia de neumonía nosocomial. Se inició un estudio a gran escala en el que se examinaba el efecto de la administración de surfactante sintético por vía exógena a pacientes con SIRPA inducido por sepsis, pero este no pudo concluirse por falta de efectividad. Dados estos resultados aun no reportados completamente, no puede recomendarse el empleo de surfactante en forma rutinaria a pacientes para el tratamiento del SIRPA. Estudios con otros surfactantes o con orientación hacia grupos específicos de pacientes determinarán si tiene algún papel real en el tratamiento de este síndrome (100)

##### \*Corticosteroides

La capacidad de los corticosteroides para modificar la respuesta inflamatoria motivó los estudios preliminares en pacientes con sepsis y SIRPA que arrojaron beneficios en cuanto a pronóstico. Estudios subsiguientes han demostrado sin embargo, que los pacientes con SIRPA en sus primeras etapas, no se benefician con la administración de corticosteroides a dosis altas. Aunque se carece de datos que apoyen su eficacia en el SIRPA, actualmente están sujetas a consideración otras indicaciones para este tipo de medicamentos. Algunos reportes anecdóticos sugieren que los corticosteroides pueden ser útiles en la fase fibroproliferativa del SIRPA (5 a 10 días después de su inicio). Además algunos de los pacientes con este síndrome presentan un

aumento en el número de eosinófilos en sangre y pulmones (en lavado bronquial) que pueden beneficiarse con su empleo.

Se recomienda que los corticosteroides no sean empleados en pacientes que se encuentren en riesgo para SIRPA o en el curso de los primeros días después de su inicio (a menos que se documente eosinofilia en el lavado broncoalveolar). Y también se recomienda que su empleo no sea rutinario en las fases tardías del síndrome.

Ante la ausencia de datos prospectivos, se recomienda iniciar con un esquema de 1 a 2 semanas de duración (2-4 mg de prednisona/kg/día o su equivalente) 7 a 14 días después del inicio del SIRPA en pacientes con enfermedad grave y sin signos de mejoría. La dosis se ajustará dependiendo de la respuesta clínica. Antes de iniciar un esquema de corticosteroides por un tiempo prolongado, para un SIRPA establecido, deberá descartarse o en su caso dar tratamiento adecuado a infecciones sistémicas. Deberá estudiarse en forma prospectiva y randomizada a los esteroides antes de que puedan hacerse más recomendaciones en cuanto a su empleo en pacientes con SIRPA (101)(48).

#### Antioxidantes

La acetil cisteína es un compuesto que contiene tioles y es un precursor del glutatión que además actúa como atrapador de radicales libres. En el SIRPA aparentemente no proporciona beneficios notables en cuanto a intercambio gaseoso, mitiga la enfermedad o supervivencia. Con base a estos resultados, no puede recomendarse su empleo para el tratamiento de pacientes con SIRPA. (102)

#### \*Ketoconazol

El ketoconazol es un potente inhibidor de la síntesis de tromboxanos y leucotrienos. Dos estudios preliminares han mostrado que el ketoconazol puede prevenir el SIRPA en pacientes que se encuentran en riesgo (es decir, aquellos con sepsis o politraumatizados). Se requiere de mayores estudios antes de que puedan hacerse recomendaciones definitivas en relación a su empleo como agente profiláctico o terapéutico en SIRPA.

#### \*Oxido Nitrico

El óxido nítrico inhalado puede actuar como un vasodilatador pulmonar selectivo cuando se inspira a concentraciones de 5 a 80 ppm. La rápida unión de este compuesto a la hemoglobina a la que tiene gran afinidad, previene cualquier vasodilatación sistémica. Rossaint y col administraron óxido nítrico a una concentración de 18 ppm a 10 pacientes con SIRPA severo produciendo reducciones estadísticamente significativas en las presiones de la arteria pulmonar y en los cortocircuitos intrapulmonares, mientras que la relación PaO<sub>2</sub>/F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> aumentaba y la PAM y el gasto cardíaco permanecían sin cambios. La administración continua de óxido nítrico producía de manera constante (pero limitada) una disminución en la presión de la arteria pulmonar e incrementos limitados en la relación PaO<sub>2</sub>/F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> durante 3 a 53 días. Se requiere de estudios controlados posteriores antes de poder hacer recomendaciones definitivas en relación al empleo del óxido nítrico en forma rutinaria para los pacientes con SIRPA (103).

#### Eicosanoides y sus Inhibidores:

Los agentes antiinflamatorios no esteroideos como el ibuprofeno y la indometacina actúan como inhibidores de la vía de síntesis de prostaglandinas y mejoran el pronóstico en la sepsis inducida experimentalmente. Los ensayos clínicos en individuos sanos han mostrado que el ibuprofeno inhibe la elevación inducida por endotoxinas de los niveles circulantes del factor de necrosis tumoral y atenúa los síntomas producidos por la administración de la endotoxina de E. Coli. Sin embargo, existen 2 estudios acerca del empleo de ibuprofeno en pacientes con sepsis que no logran demostrar una mejoría substancial en cuanto al pronóstico de estos pacientes. Aunque



estos estudios no estaban específicamente orientados para pacientes con SIRPA, se recomienda el empleo de ibuprofeno en pacientes con este síndrome. El Alprostadil (prostaglandina E), es una droga que puede inhibir la agregación plaquetaria, modular la respuesta inflamatoria, y provocar vasodilatación. Helerof y col. encontraron que este medicamento no tiene ventajas en cuanto a sobrevivencia por lo que no recomendamos su empleo para SIRPA.

#### Otros Vasodilatadores y Vasoconstrictores

Los fármacos vasoactivos como el nitroprusiato de sodio se emplean con frecuencia para mejorar la función cardiovascular. En los pacientes con SIRPA, sin embargo, estas drogas pueden ejercer un efecto deletéreo en el intercambio gaseoso al inhibir la vasoconstricción en las unidades pulmonares que se encuentran edematizadas. De hecho la vasoconstricción aumentada puede incluso llegar a mejorar el intercambio gaseoso en los pacientes con SIRPA al mejorar la relación ventilación/perfusión pulmonar. Aunque esto es promeedor, no se han demostrado los beneficios a largo plazo de esta estrategia terapéutica (104). Se sugiere que el empleo de agentes vasodilatadores y/o vasoconstrictores en los pacientes con SIRPA se base en indicaciones hemodinámicas tales como la hipertensión o hipotensión descontroladas.

#### •Pentoxifilina

Es un inhibidor de la fosfodiesterasa que impide la quimiotaxis y la activación de los neutrófilos en modelos experimentales animales de sepsis y SIRPA (105). Parece ser seguro al administrarse a humanos. Las recomendaciones acerca de su uso aguardan los resultados de más investigaciones.

#### Tratamiento con Antiendotoxinas y Anticitoquinas

Ya que con frecuencia el SIRPA se encuentra asociado a sepsis, resulta razonable pensar que tratamientos dirigidos en contra de los mediadores de esta (endotoxinas, factor de necrosis tumoral, e interferucinas), podrían reducir la incidencia de este síndrome. Por lo menos así lo señalan en más de un estudio. Sin embargo, ninguno de los agentes probados hasta ahora han reducido la mortalidad global por estas entidades en estudios prospectivos. Además la disminución en las concentraciones de algunas citoquinas durante la sepsis, en teoría podría resultar en peores consecuencias. Por lo tanto, la seguridad y eficacia de estos tratamientos debiera de valorarse antes de que puedan hacerse recomendaciones con respecto a su empleo.

#### Antibióticos

La valoración clínica del paciente es un medio inexacto para diagnosticar una neumonía nosocomial en pacientes con SIRPA. Estos pacientes pueden tener fiebre, leucocitosis o incluso infiltrados pulmonares en una radiografía de tórax pero carecer de evidencia histológica de neumonía. El mayor riesgo al administrar antibióticos a pacientes sin infección es el surgimiento de microorganismos resistentes que pueden ser responsables de infecciones que ocasionan una mayor mortalidad. Aunque nunca ha sido estudiado para pacientes con SIRPA, se recomienda un esquema de antibioticoterapia en la fase temprana de la enfermedad si se presume que fue causada por sépsis. En las fases tardías del SIRPA, la administración de antibióticos debiera de estar guiada por los resultados de los cultivos apropiados e indicaciones claras de infección. En este momento la administración profiláctica de antibióticos de manera profiláctica no parece tener un papel claro en el manejo de estos pacientes, así como la descontaminación selectiva del tubo digestivo aunque esto último nunca ha sido estudiado de forma específica. Manejo durante la fase de recuperación

# ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

La mayor parte de los pacientes que mueren por SIRPA lo hacen en el curso de las primeras dos semanas de la enfermedad. Para aquellos que sobreviven, la recuperación toma varias semanas. Es por eso que en los que consiguen sobrevivir se tomen en cuenta varias medidas de soporte.

Generalmente se resuelve la mayor parte del edema alveolar se resuelve en un lapso de 7 a 10 días y los infiltrados que se pueden observar en las radiografías de tórax representan cambios inflamatorios o bien nuevos depósitos de colágena precursora del desarrollo de fibrosis. Por lo tanto, no resulta infrecuente que la oxigenación mejore de manera sustancial durante la primera semana, mientras que los requerimientos ventilatorios por minuto se mantienen elevados. Generalmente, la condición de casi todos los pacientes en esta situación ira tendiendo hacia la mejoría hasta el punto en que pueda mantenerse una oxigenación adecuada con una FiO<sub>2</sub> de 0.4 a 0.6 y un PEEP de 5 a 8cm de H<sub>2</sub>O. En este punto y mas adelante, puede resultar bastante tentador disminuir las presiones de vía aérea (ej. PEEP) en forma rápida. Pero esto debe evitarse ya que las vías aéreas terminales son aun muy inestables y además siguiendo esta conducta conservadora pueden advertirse deterioros precipitados en la oxigenación. En general se recomienda que el PEEP (o cualquier método para incrementar la presión media de la vía aérea)(como la ventilación invertida), se reduzcan de manera gradual de manera que la presión media de la vía aérea se reduzca 2 a 3 cm de H<sub>2</sub>O cada 12 hrs. Solo en casos excepcionales, estas medidas prolongarían necesariamente la dependencia de un paciente al ventilador. Debido a que la mayor parte de los pacientes con SIRPA requieren de 10 a 14 días de ventilación mecánica se cuestionan con frecuencia factores como la necesidad de traqueostomía y la extubación. En general creemos que la traqueostomía está indicada en aquellos pacientes que requieren de un soporte ventilatorio por más de 2 semanas. La decisión al respecto puede tomarse después de 7 a 10 días del padecimiento e individualizarse por supuesto. En muchos pacientes con SIRPA puede desarrollarse el síndrome de Disyunción Orgánica Múltiple. Esto debido con frecuencia al proceso infeccioso que lleva al paciente a SIRPA o a sepsis alguna después de desarrollar este síndrome. Sin embargo, la recuperación del paciente con SIRPA depende de un soporte adecuado de todos los aparatos y sistemas vitales. Las complicaciones en estos pacientes son frecuentes destacando el barotrauma, neumonías nosocomiales, y el sangrado de tubo digestivo asociado a estrés. Cada una de las medidas encaminadas a prevenir estas complicaciones deberán mejorar el pronóstico de estos pacientes y por lo tanto deben ser parte integral de la rutina de manejo de cada uno de los pacientes con SIRPA.

\*Resumen: El SIRPA es una respuesta compleja del pulmón a agentes agresores directos (inhalados) e indirectos (hematogénos). Es fácil ser escéptico con respecto al beneficio de las estrategias aquí descritas pero existe evidencia de que la supervivencia general de estos pacientes ha mejorado en los últimos años. Para mantener esta tendencia, deberá de evaluarse en forma estricta las nuevas estrategias de tratamiento para los pacientes con SIRPA y su empleo en forma rutinaria deberá de recomendarse solo tras un escrutinio cuidadoso de los resultados que ha producido. Esta conducta eliminará los riesgos y gastos innecesarios asociados con el empleo de tratamientos no aceptados. (4)

## BIBLIOGRAFIA.

- 1) Bone C. Roger. "The Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)". Pulmonary and Critical Care Medicine Mosby Ed Chapter R3 p 1-9
- 2) Chapman, M.J. "Adult Respiratory Distress Syndrome-An Update" Anaesthesia and Intensive Care Vol 22 No 3 June 1994 p 255-66
- 3) Turnage H, Richard, Guice S, Karen "Pulmonary Microvascular Injury Following Intestinal Reperfusion" New Horizons 1994 Vol 2 No. 4 p 463-73.
- 4) Kollef H, Marin, Shustep P, Daniel "The Acute Respiratory Distress Syndrome" New Eng J Med Jan 5 1995, Vol 332 No 1 p 27-36
- 5) Bernard GR, et al: The American European Consensus Conference on ARDS. Am JRespCritCareMed 1994, 149 p 818-24

- 6) Pierson J David. Ventilator Management on ARDS: Emerging concepts. Crit Care Alert Vol 3 No 9 p 68-71
- 7) Miline ENC, Pistolesi M, Miniati M, et al. The radiographic Distinction of cardiogenic and noncardiogenic edema. AJR 1985 144 879-894
- 8) Aberle DR, Weiner-Kronish JP, Webb WR, et al. Hydrostatic versus increased permeability pulmonary edema: Diagnosis Based upon radiographic criteria in Critically ill patients. Radiology 1988, 168:73-79
- 9) Wheeler P Arthur, Carrol E, Frank et al. Radiographic Issues in Adult Distress Respiratory Syndrome New Horizons 1994 Vol 2 No 4 p 471-77
- 10) Andreadis N, Petty TL. "Adult respiratory distress syndrome: Problems and progress. Am Rev Resp Dis 1985 Vol 132 1344-1346
- 11) Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL et al. Acute respiratory distress in adults. Lancet 1967 Vol 2 pags 319-323
- 12) Murray JF, Mathaway MA, Luce J et al. "An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome" Am Rev Resp Dis 1988 Vol 138 720-723
- 13) Bone R.C., American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Sepsis Conference: Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med; 20 pags 864-874,1992
- 14) Bachofen M, Weibel ER. "Structural alterations of lung parenchyma in the adult respiratory distress syndrome" Clin Chest Med 1982 Vol 3 pags 35-56
- 15) Weiner-Kornish JP, Mathaway MA. "Sequential measurement of pulmonary edema protein concentrations provide a reliable index of alveolar epithelial function and prognosis in patients with the adult respiratory distress syndrome." Clin Res 1989, Vol 37 pag 165A
- 16) Bachofen M, Weibel ER. "Alterations of the gas exchange apparatus in adult respiratory insufficiency associated with septicemia" Am Rev Resp Dis 1977 Vol 116 589-615
- 17) Weiland JE, David WB, Holter JF et al. "Lung neutrophils in the adult distress respiratory syndrome: Clinical and pathophysiological significance." Am Rev Resp Dis 1988 Vol 133 pag 218-225.
- 18) Parsons PE, Worthen GS, Moore EE, et al. "The association of circulating endotoxin with the development of the adult respiratory distress syndrome" Am Rev Respir Dis 1989 Vol 140 pags 294-301.
- 19) Brigham KL, Meyrick, B. "Interactions of granulocytes with the lungs" Circ Res 1984 Vol 54 pags 623-635
- 20) Lee CT, Fein AM, Lippman M et al. Elastolytic activity in pulmonary lavage fluid from patients with adult respiratory distress syndrome. N Eng J Med 1981 Vol 304 pags 192-196
- 21) Maulnder FR, Hakimian RC, Ruff E, et al. "Occurrence of the adult respiratory distress syndrome in neutropenic patients" Am Rev Resp Dis. 1986 Vol 133 pags 313-316
- 22) Shaw J, Henson, P. "Pulmonary sequestration of activated neutrophils. Failure to induce light microscopic evidence of lung injury in rabbits. Am J Pathol 1982 Vol 108 pags 17-23.
- 23) Petty TL. "Acute respiratory distress syndrome (ARDS) Dis Mon 1990 Vol 36 pags 9-58.
- 24) Malik AB, Pertam MB, Cooper JA et al. "Pulmonary microvascular effects of arachidonic acid metabolites and their role in lung vascular injury" Fed Proc 1985 Vol 44 pags 36-42
- 25) Seeger W, Menger M, Walmarth D, et al. "Arachidonic acid lipoxigenase pathways and increased vascular permeability in isolated rabbit lungs. Am Rev Respir Dis 1987, Vol 136 pags 964-972.
- 26) Bone RC: "The pathogenesis of sepsis". Ann Intern Med 1991 Vol 115 pags 457-469.
- 27) Petty TL, Silvers GW, Paul GW, et al. "Abnormalities in the elastic properties and surfactant function in the adult respiratory distress syndrome. Chest 1979 Vol 75 pags 571-574
- 28) Snapper JR, Hutchison, AA, Ogleire ML et al. "Effects of cyclo-oxygenase inhibitors on the alterations in lung mechanics caused by endotoxemia in unanesthetized sheep" J Clin Invest 1983 Vol 72 pags 63-76
- 29) Rossaint R, Falke, López F, et al. "Inhaled nitric oxid for the adult respiratory distress syndrome" N Eng J Med 1993 Vol 328 pags 399-405.
- 30) Wright PE, Bernard GR. The role of airflow resistance in patients with the adult respiratory distress syndrome". Am Rev Respir Dis 1989 Vol 139 pags 1169-1174.

- 31) Schwartz, DB, Bone, RC , Balk, RA et al. " Hepatic dysfunction in the adult respiratory distress syndrome. Prognosis after onset. Chest 1989 Vol 95 pages 871-875
- 32) Aberle DR Brown K : " Radiologic considerations in the adult respiratory distress syndrome" Clin Chest Med 1990. Clin Chest Med 1990 Vol 11 pages 737-754
- 33) Eisenberg PR, Hansborough JB, Anderson D, Shuster DP. "A prospective study of lung water measurements during patient management in an intensive care unit. Am Rev Respir Dis 1987 Vol 136 pages 662-668.
- 34) Smith RC, Mann H, Greenspan RH et al " Radiographic differentiation between different etiologies of pulmonary edema" Invest Radiol 1987 Vol 22 pages 859-863.
- 35) Johnson TH, Altman AR, McCafee RDN "Radiologic considerations in the adult respiratory distress syndrome treated with positive end expiratory pressure(PEEP). Clin Chest Med 1982 Vol 3 pages 89-100
- 36) Gattinoni L, Pesenti A, Torresin A et al: Adult respiratory distress syndrome profiles by computed tomography. J Thorac Imag 1986 Vol 1 pages 25-30
- 37) Maunder RJ, Shuman, WP, et al. " Preservation of normal lung regions in the adult respiratory distress syndrome - analysis by computed tomography" JAMA 1986 Vol 255 pages 2463-2465.
- 38) Gattinoni L, Pesenti A, Bombino M, et al " Relationships between lung computed tomography density, gas exchange and PEEP in acute respiratory failure" . Anesthesiology 1988 Vol 69 pages 824-832
- 39) Tocco JM, Miller MH, Frederick, PR et al. " CT detection of occult pneumothorax in head trauma". AJR Am J Roentgenol 1984 Vol 143 pages 987-990
- 40) Dantzker, DR. "Gas exchange in acute lung injury. Crit Care Clin 1986 Vol 2 pages 527-536.
- 41) Sibbald WJ , Cunningham, DR Chin DN "Non cardiac or cardiac pulmonary edema? A practical approach to clinical differentiation in critically ill patients" Chest 1983 Vol 84 page 452-461.
- 42) Sprung CL, Racklow EC, Fein IA , Jhacokb AI et al. "The spectrum of pulmonary edema: differentiation of cardiogenic, intermediate, and noncardiogenic forms of pulmonary edema." Am Rev Respir Dis 1991 Vol 124 page 718-722.
- 43) Idell, S, Cohen AB. " Bronchoalveolar lavage in patients with the adult respiratory distress syndrome." Clin Chest Med 1985 Vol 6 pages 459-471.
- 44) Mathaway MA , Weiner-Kornish JP. " Intact epithelial barrier function is critical for the resolution of alveolar edema in humans". Am Rev Respir Dis 1990 Vol. 142 pages 1250-1257.
- 45) Medun GU, Chastre J. : "The standardization of bronchoscopic techniques for ventilator associated pneumonia". Chest 1992 Vol 102 pages 557S-564S.
- 46) Marquette CH, Herenght F et al. " Diagnosis of pneumonia in mechanically ventilated patients: respectability of the protected specimen brush" Am Rev Respir Dis 1993 Vol 147 pages 211-204
- 47) Torres A, el-Ebian M, et al. "validation of different techniques for the diagnosis of ventilator associated pneumonia: comparison with immediate postmortem pulmonary biopsy" Am J Respir Crit Care Med 1994 Vol 149 pages 324-331.
- 48) Allen JN, Patch ER et al. " Acute eosinophilic pneumonia as a reversible cause of noninfectious respiratory failure". N Eng J Med 1989 Vol 321 pages 569-574
- 49) Meyer KC, McManus EJ , Maki DJ "Overwhelming pulmonary blastomycosis associated with the adult respiratory distress syndrome". N Eng J Med 1993 Vol 329 pages 1231-1236.
- 50) Sulfrendini AF, Tassin, MJ, et al. " Acute respiratory failure due to Pneumocystis carinii pneumonia: clinical, radiographic, and pathologic course". Crit Care Med 1985 Vol 13 pages 237-243.
- 51) Dyer RA, Chappel WA , Portinger PD. Adult respiratory distress syndrome associated with miliary tuberculosis. Crit Care Med 1985 Vol 13 pages 12-15.
- 52) Fein A, Grossman RF, Jones JG et al. " The value of edema fluid protein measurement in patients with pulmonary edema" Am J Med 1979 Vol 67 pages 32-38
- 53) Pamlilo, JE, Parker, MM, Natanson C et al. "Septic shock in humans: advances in understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy" Ann Intern Med 1990 Vol 113 pages 227-242.
- 54) Koller MH, Schuster DP. "Predicting intensive care unit outcome with scoring systems: underlying concepts and principles" Crit Care Clin 1994 Vol 10 pages 1-18.
- 55) Bartlett RH, Morris AH et al. " A prospective study of acute hypoxic respiratory failure" Chest 1986 Vol 89 pages 684-9.

- 56) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. " Prognosis in acute organ system failure. *Ann Surg* 1985 Vol 202 pages 685-693
- 57) Schuster DP. " A physiologic approach to initiating, maintaining, and withdrawing mechanical ventilatory support during acute respiratory failure." *Am J Med* 1990 Vol 88 pages 268-278
- 58) MacIntyre NR. " Building consensus on the use of mechanical ventilation." *Chest* 1993 Vol 104 pages 344-345 Erratum *Chest* 1994 Vol 105 pag 648
- 59) Manni JJ, Keisen SG. "Re-targeting ventilatory objectives in adult respiratory distress syndrome: new treatment prospects- persistent questions" *Am Rev Respir Dis* 1992 Vol 148 pages 2-3
- 60) Gammon RB, Shin MS, Buchalter SE. "Pulmonary barotrauma in mechanical ventilation: patterns and risk factors." *Chest* 1992 Vol 103 pages 568-572
- 61) Petersen G W, Baeir H. " Incidence of pulmonary barotrauma in a medical ICU. *Crit Care Med* 1983 Vol 11 pages 67-69.
- 62) Woodring JH. " Pulmonary interstitial emphysema in the adult respiratory distress syndrome." *Crit Care Med* 1985 Vol 13 pages 786-791
- 63) Kumar A, Pontoppidan H, Falke KJ et al. " Pulmonary barotrauma during mechanical ventilation." *Crit Care Med* 1973 Vol 1 pages 181-186
- 64) Lodato RF. "Oxygen toxicity." *Crit Care Clin* 1990 Vol 6 pages 749-765
- 65) Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. " High inflation pressure pulmonary edema: respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end expiratory pressure." *Am Rev Respir Dis* 1988 Vol 137 pages 1159-1164
- 66) Marini JJ. " Lung Mechanics in the adult respiratory distress syndrome: recent conceptual advances and implications for management." *Clin Chest Med* 1990 Vol 11 pages 673-690
- 67) Leatherman JW, Lan RI, Ibric C, Ney AL. Tidal volume reduction in ARDS: effect on cardiac output and arterial oxygenation. *Chest* 1991 Vol 99 pages 1227-1231.
- 68) Lee, PC, Heilmortel CM, Cohen SM et al. " Are low tidal volumes safe?" *Chest* 1990 Vol 97 pages 430-434
- 69) Kitzki R, Takalaj et al. "Effect of tidal volume on gas exchange in the adult respiratory distress syndrome." *Am Rev Respir Dis* 1992 Vol 148 pages 1131-1135.
- 70) Stoller JK, Kacmarek R M. " Ventilatory strategies in the management of the adult respiratory distress syndrome." *Clin Chest Med* 1990 Vol 11 pages 755-772.
- 71) Pepe PE, Hudson LD, Carnocci J. " Early application of positive end expiratory pressure in patients at risk for the adult respiratory-dystress syndrome." *N Eng J Med* 1984 Vol 311 pages 281-285.
- 72) Butler J. "The heart is not always in good hands." *Chest* 1990 Vol 97 pages 453-460
- 73) Stoller JK. "Respiratory effects of positive end expiratory-pressure." *respir Care* 1988 Vol 33 pages 454-463.
- 74) Tsuno K, Miura K, Tanaka, Kolobow T, Monaka T. "Histopathologic pulmonary changes from mechanical ventilation at high peak airway pressures." *Am Rev Respir Dis* 1991 Vol 143 pages 1115-1120.
- 75) Borelli, M, Kolobow T, Spatola R, Prato P, Tsuko K. "Severe acute respiratory failure managed with continuous positive airway pressure and partial carbon dioxide removal by an artificial membrane lung: a controlled randomized animal study." *Am Rev Respir Dis* 1988 Vol 138 pages 1480-1487.
- 76) Elliott CG, Rasmussen BY, Carpo RO et al. " Prediction of pulmonary function abnormalities after adult respiratory distress syndrome(ARDS)." *Am Rev Respir Dis* 1987 Vol 135 pages 634-638.
- 77) Petty TL. "A historical perspective of mechanical ventilation." *Crit Care Clin* 1990 Vol 6 pages 489-504.
- 78) Kacmarek, RM, Venegas, J. "Mechanical ventilatory rates and tidal volumes." *Respir Care* 1987 Vol 32 pages 466-478
- 79) Eberhand L, Guttmann J, Wolf G et al. "Intrinsic peep monitored in the ventilated ARDS patient with a mathematical method." *J Appl Physiol* 1992 Vol 73 pages 479-485
- 80) Koleff MH. " Lung hyperinflation caused by inappropriate ventilation resulting in electromechanical dissociation: a case report. *Heart Lung* 1992 Vol 21 pages 74-77.
- 81) Rogers PI, Schlichting R, Miro A, Pinsky M. "Autopeep during CPR: an 'ocult' cause of electromechanical dissociation?" *Chest* 1991 Vol 99 pages 492-3

- 82) Marcy TW. "Barotrauma detection, recognition and management". Chest 1993 Vol 104 pags 578-584
- 83) Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R: "Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome" Intensive Care Med 1990 Vol 16 pags 372-377
- 84) Daroli R, Ferret C. "Mechanical controlled hypoventilation in status asthmaticus" Am Rev Respir Dis 1984 Vol 129 pags 385-387.
- 85) Gattinoni L, Pessenti A et al. "Low frequency positive pressure ventilation with extracorporeal CO2 removal in severe acute respiratory failure". JAMA 1986 Vol 256 pags 881-886
- 86) Gurevich MJ, Van Dike J et al. "Improved oxygenation and lower peak airway pressure in severe adult respiratory distress syndrome: treatment with inverse ventilation". Chest 1986 Vol 89 pags 211-213
- 87) Tharaux GS, Allen RP, Albertson TE. " Pressure controled inverse ratio ventilation in severe adult respiratory failure". Chest 1986 Vol 94 pags 755-762
- 88) Gaffin D, Fairman N et al. " Acute myopathy during treatment of status asthmaticus with corticosteroids and steroidal muscle relaxants". Chest 1992 Vol 102 pags 510-514
- 89) Downs JB, Stock MC. "Airway pressure release ventilation a new concept in ventilatory support" Crit Care Med 1987 Vol 15 pags 459-461
- 90) Villarà Winston B, Slikey AS "non conventional techniques of ventilatory support" Cnt Care Clin 1990 Vol 8 pags 579-603
- 91) Zapol WM, Sinder MT, Hill JD et al. "Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure a randomized prospective study". JAMA 1979 Vol 242 pags 2193-2196
- 92) Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL et al. "Randomized Clinical Trial of pressure controled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO2 removal for the adult respiratory distress syndrome". Am J Respir Crit Care Med 1994 Vol 149 pags 295-305
- 93) Phehl MA, Brown RS. "Use of extreme position changes in acute respiratory failure". Cnt Care Med 1978 Vol 6 pags 136-139
- 94) Langer M, Mascheroni D et al. "The prone position in ARDS patients a clinical study". Chest 1988 Vol 94 pags 103-107
- 95) Kaplan JD, Calandrino FS et al. "A positron emission tomographic comparison of pulmonary vascular permeability during the adult respiratory distress syndrome and pneumonia". Am Rev Respir Dis 1991 Vol 143 pags 150-154.
- 96) Simmons RS, Berdine GG et al. "Fluid balance and the adult respiratory distress syndrome". Am Rev Respir Dis 1987 Vol 135 pags 924-929
- 97) Schuttler D, Mitchell JP, Calandrino FS et al. "Fluid balance during pulmonary edema is fluid gain a marker or a cause of poor outcome?". Chest 1991 Vol 100 pags 1068-1075
- 98) Russel JA, Ronco JJ et al. "Oxygen delivery and consumption and ventricular preload are greater in survivors than in non survivors of the adult respiratory distress syndrome". Am Rev Respir Dis 1990 Vol 141 659-665
- 99) Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. " Role of oxygen debt in the development of organ failure, sepsis and death in high risk surgical patients". Chest 1992 Vol 102 pags 216-220
- 100) Lewis JF, Coscia AJ. "Oxidant and the adult respiratory distress syndrome". Am Rev Respir Dis 1993 Vol 147 pags 218-233.
- 101) Bernard GR, Luce JM et al. "High dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome". N Eng J Med 1987 Vol 317 pags 1565-70.
- 102) Jespen, S, Herlevsen, P et al. "Antioxidant treatment with N-acetylcysteine during adult respiratory distress syndrome : a prospective randomized, placebo controled study". Crit Care Med 1992 Vol 20 pags 918-923
- 103) Yu M, Tortosa G. " A double blind randomized trial of ketonoxazole, a thromboxane synthetase inhibitor in the prophylaxis of the adult respiratory distress syndrome". Crit Care Med 1993 Vol 21 pags 1635-1642.
- 104) Schuster DP. "ARDS: clinical lessons from the oleic acid model of acute lung injury". Am J Respir Crit Care Med 1994 Vol 149 pags 245-260
- 105) Montravers P, Fagon Jy et al. "Pilot study of cardiopulmonary risk of pentoxifyline in the adult respiratory distress syndrome". Chest 1993 Vol 103 pags 1017-1022.

**Tabla 1 Componentes y valores individuales del sistema de valoración de Murray para daño pulmonar:**

Componente	Valor
<b>1) Puntuación en la radiografía de Tórax</b>	
No hay consolidación alveolar	0
Consolidación alveolar confinada a un solo cuadrante	1
Consolidación alveolar confinada a dos cuadrantes	2
Consolidación alveolar confinada a tres cuadrantes	3
Consolidación alveolar confinada a los cuatro cuadrantes	4
<b>2) Puntuación de Hipoxemia</b>	
PaO <sub>2</sub> /F iO <sub>2</sub> > 32 x 100	0
PaO <sub>2</sub> /F iO <sub>2</sub> 25-32 x 100	1
PaO <sub>2</sub> /F iO <sub>2</sub> 17-25 x 100	2
PaO <sub>2</sub> /F iO <sub>2</sub> 10-17 x 100	3
PaO <sub>2</sub> /F iO <sub>2</sub> < 10 x 100	4
<b>3) Puntuación de P/F P (complejidad + centralidad)</b>	
P/F P < 5cm 1120	0
P/F P 6-5cm 1120	1
P/F P 9-11cm 1120	2
P/F P 12-14cm 1120	3
P/F P >15 cm 1120	4
<b>Puntuación de la complejidad del Sistema Respiratorio (cuando está disponible)</b>	
Complianza > 80ml/cm 1120	0
Complianza 60-79ml/cm 1120	1
Complianza 40-59ml/cm 1120	2
Complianza 20-39ml/cm 1120	3
Complianza < 19ml/cm 1120	4
<i>El valor final se obtiene de dividir la suma de las puntuaciones entre el número de factores empleados</i>	
Sin daño pulmonar: 0	
leve a moderado: 0.1-2.3	
Daño pulmonar severo (SIRPA) > 2.4	

de Murray JF, Mathaway M, Luce Jm et al: Am Rev Resp Dis 1988

138: 720-723. (12)

**Fig A: Patogenia simplificada en el SIRPA: (2)**



**TABLA 2 : MEDIADORES QUE INTERVIENEN EN EL DAÑO PULMONAR (3)**

Origen/Tipo	Nombre	Acciones
Endotelio	PAF: Factor activador plaquetario	Parece activar a los PMN al unirse a sus receptores de superficie
	IL8: Interleucina 8	Potente factor quimiotáctico Posiblemente regula el transporte celular a nivel de microvasculatura
	Selectinas P y E	Al parecer iniciadoras del "reclutamiento" leucocitario
	ICAM 1 y 2	Moléculas de adhesión intracelular
Proteasas	elastasa	Involucrada en daño tisular
Sistema de complemento	C3aC4aC5a (Anafilatoxinas) C3b-9 (complejo de ataque de membrana) C5a	Activación de neutrófilos Lisis Celular  Es la sustancia quimiotáctica más potente que se conoce
Citoquinas	TNF: factor de necrosis tumoral alfa  IL1 IL6	Proinflamatoria. Aumenta la agregación de los neutrófilos y adherencia de las células endoteliales así como la generación de iones superóxido y 1 fagocitosis.  Comparte la mayoría de las características del TNF alfa.  Se eleva tardíamente después del TNF e IL1 puede ser un



		<b>importante marcador del momento clínico</b>
<b>Endotoxinas</b>		
<b>Eicosanoides y otros mediadores</b>	<b>TXA2:</b> tromboxano A2  <b>LTB4:</b> Leucotrieno B4  <b>Otros:</b> PGE2, PG12, LTC4	<b>Es el más estudiado. Puede ser que incrementalmente la permeabilidad a nivel microvascular pulmonar alterando el citoesqueleto de la célula endotelial.</b> <b>Potente vasoconstrictor postcapilar que aumenta la presión hidrostática.</b> <b>Potente quimiotáctico.</b>  <b>Probable generador de elastasa.</b>  <b>En estudio</b>

**FIGURA 2 SIRPA/ DPA**

<b>Síndrome:</b>	<b>PaO2/FiO2</b>
<b>Daño Pulmonar Agudo</b>	<b>300mmHg</b> (Independientemente del PEEP)
<b>SIRPA</b>	<b>200 mmHg</b> (Independientemente del PEEP)
<b>Un paciente con infiltrados unilaterales no deberá diagnosticarse como daño pulmonar agudo o SIRPA independientemente de la relación PaO2/FiO2 (5) (6)</b>	

TABLA 4 CALIDAD DE LA EVIDENCIA Y VALORACION DE LAS RECOMENDACIONES EN SIRPA	
nivel 1	Estudios prospectivos randomizados controlados en SIRPA
nivel 2	No randomizados concurrentes cohortes, investigaciones historicas y series de casos en SIRPA
nivel 3	Estudios prospectivos randomizados controlados en sepsis u otras condiciones relevantes con aplicacion para el SIRPA
nivel 4	Reporte de casos de SIRPA
Escala de Recomendaciones:	
A	apoyada por al menos 2 investigaciones nivel 1
B	apoyada por 1 investigacion nivel 1
C	apoyada solo por investigaciones de nivel 2
D	apoyada al menos por 1 investigacion de nivel 3
No valorable sin investigaciones disponibles	

TABLA 5: RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO EN SIRPA

Tratamiento	Recomendado	Escala	
V Mecánica parametros iniciales mod asistidocontrol:	si	no valorable	
FIO2 1 PEEP <5cmH2O Vinsp 6-10ml/kg	si	C	
PEEP profilactico con saturación mayor de 0.9 y FIO2 menor de 0.6	No	B	
Hipercapnia Permisiva volumen control ppico mas de 40- 45 cmH2O	Si	C	
Ventilación de alta frecuencia	No	B	
ECMO	No	B	
ECCO2	No	B	
Reposicionar al paciente (excepto posicion prona)	Si	C	
Restricción de liquidos o diuresis	Si	B	
Optimizar Transporte de Oxigeno	—	—	