



11224
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POST-GRADO

38

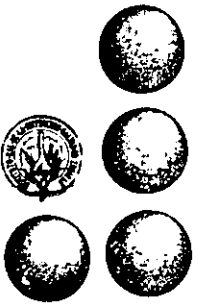
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO PARA
MORTALIDAD EN SINDROME DE INSUFICIENCIA
RESPIRATORIA AGUDA. TENEMOS LOS MISMOS
PREDICTORES? ESTUDIO DE COHORTE.

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA CRITICA
Y TERAPIA INTENSIVA
P R E S E N T A :
DR. DAVID RUBIO PAYAN

ASESOR DE TESIS:
DR. BERNARDO JOSE GUTIERREZ SOUGARRÉT

300115



INNSZ

MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE 2001



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 está 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.

Universidad Nacional Autónoma de México




Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán" SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.


Trabajo para obtener el grado de Médico Especialista en
Medicina Crítica y Terapia Intensiva que presenta el


Dr. David Rubio Payán

**Incidencia y Factores de Riesgo para Mortalidad en el Síndrome
de Insuficiencia Respiratoria Aguda. ¿Tenemos los Mismos
Predictores?**


Dr. Luis F. Uscaña Domínguez
Director de Enseñanza


Dr. Eduardo Rivero Sigarroa
Profesor Adjunto del Curso
de Medicina del Enfermo en
Estado Crítico


Dr. Guillermo Domínguez Cherit
Profesor Titular del Curso de Medicina Crítica
Jefe del Departamento de Medicina Crítica


INCNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"

DIRECCION DE ENSEÑANZA

México, D.F.

Septiembre de 2001

Agradezco :

**Al Dr. J.Guillermo Domínguez Cherit, Jefe de Servicio de U.C.I. del
I.N.C.M.N.S.Z.**

**Al Dr. Eduardo Rivero Sigarroat, Profesor Titular del Curso
de Medicina Crítica del I.N.C.M.N.S.Z.**

**Al Dr. Manuel Méndez Beltrán, Médico adscrito a la U.C.I:
del I.N.C.M.N.S.Z.**

**Por darme su incondicional apoyo, confianza y
enseñanza.**

**Al Dr. Bernardo José Gutiérrez Sougarret
Por la asesoría brindada**

Índice

Introducción al	
Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda.....	1
Diagnóstico.....	2
Cuantificación de la gravedad de la enfermedad.....	2
Epidemiología.....	2
Cuadro inicial.....	2
Radiografía de Tórax y otros estudios.....	3
Patología.....	5
Patogenia.....	6
Fase exudativa.....	7
Fase fibroproliferativa.....	7
Fisiopatología.....	8
Aparición y resolución del edema alveolar.....	8
Intercambio gaseoso.....	9
Mecánica pulmonar.....	9
Hemodinámica pulmonar.....	10
Terapia.....	10
Medidas generales.....	10
Terapias no farmacológicas.....	10
Ventilación mecánica.....	10
Apoyo respiratorio extracorporal.....	13
Cambios en la posición del paciente.....	14
Fluidoterapia.....	14
Farmacoterapias.....	15
Corticoesteroides.....	15
Oxido nítrico.....	15
Pronóstico.....	16
Trabajo de Investigación.....	18
Objetivos, material y métodos y análisis estadístico.....	18
Resultados y discusión.....	19
Conclusiones.....	20
Apéndice de Cuadros, Gráficas y tablas.....	21
Bibliografía.....	32

Introducción

Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda

Definición

La American Thoracic Society y la European Society of intensive Care Medicine (ATS-ESICM) han recomendado definir la llamada lesión pulmonar aguda (acute lung injury, ALI) como "un síndrome de inflamación y permeabilidad creciente que se acompaña de una constelación de anomalías clínicas, radiológicas y fisiológicas que no se explican por la hipertensión de la aurícula izquierda o la de tipo capilar pulmonar, pero que pueden coexistir con ambas (Bernard et al), 1994). En esta situación, el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (otros nombres = síndrome de disfunción o dificultad respiratoria aguda, o síndrome de membranas hialinas en neonatos) (ARDS) se define llanamente como una forma particularmente grave de lesión pulmonar aguda, basada mas bien en la intensidad con que es afectada la oxigenación.

La definición anterior conduce a criterios operacionales que es fácil llevar a la practica, pero ha sido rebatida al considerarla inespecifica (las causas de la oxigenación anormal son multifactoriales y no se limitan las debidas por la sola lesión pulmonar) e insensible (los individuos con lesión pulmonar e hipertensión capilar pulmonar por cualquier causa, quedan excluidos automáticamente). Sobre tales bases se ha planteado otro criterio (Schuster, 1995): habría que considerar al ARDS como un tipo específico de lesión pulmonar (grave y causada par diversos factores), caracterizada par cambios estructurales patológicos (en este caso conocidos como lesión alveolar difusa diffuse alveolar damage, DAD]) que se acompaña de daño de las funciones de barrera y de intercambio gaseoso del pulmón. El resultado es el edema alveolar proteináceo y la hipoxemia grave (manifestaciones clínicas definitorias del ARDS) (cuadro 1). Esta definición llega a ser más rigurosa, pero los criterios no pueden ser llevados tan fácilmente a la practica como ocurre con los de la conferencia ATS-ESICM.

Diagnostico

Los individuos con ARDS tienen dificultad o disfunción respiratoria grave (disnea, Taquipnea) que se acompaña de la presencia inmediata de infiltrados difusos en las radiografías de tórax y de hipoxemia. Estas manifestaciones también se observan en sujetos con otros síndromes pulmonares. Para diagnosticar de manera definitiva el ARDS, los signos y síntomas señalados

deben acompañarse de DAD y debe haber una mayor permeabilidad vascular (cuadro 1). El tratamiento no depende de saber si la permeabilidad es anormal o esta presente la lesión alveolar difusa (que obligaría a la práctica de métodos caros y penetrantes), y por esa razón, se hace el diagnóstico de ARDS por inferencia con criterios operacionales semejantes a los sugeridos por la conferencia por consenso de ATS-ESICM (cuadro 1).

Incluso en estas circunstancias es difícil el diagnóstico del ARDS; cualquier proceso patológico que ocasione llenado alveolar puede semejar dicha afección: cualquier síndrome hemorrágico alveolar, otros procesos inflamatorios agudos como neumonitis, y otras causas de edema pulmonar. Si no se cuenta con datos de laboratorio de histopatología que indiquen lesión alveolar difusa (Meyrick, 1980; Tomas hefski, 1990) y sin pruebas directas de una mayor permeabilidad vascular pulmonar (Kaplan, 1991), el diagnóstico del ARDS puede hacerse con certeza solo después de descartar los otros procesos mencionados, o si en retrospectiva los infiltrados en campos pulmonares no desaparecieron a pesar de las medidas para tratar esas otras manifestaciones o cuadros.

Cuantificación de la gravedad de la enfermedad

En la actualidad, el método más difundido para cuantificar la "lesión" en el ARDS es elaborar una puntuación con base en el grado de hipoxemia, la extensión de los infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax y la medición de la distensibilidad del aparato respiratorio (Murray et al., 1988) (cuadro 2). La cuantificación mencionada, aunque es fácil de elaborar, no incluye datos objetivos que apoyen su uso amplio como índice de gravedad o intensidad. La fisiopatología de los tres componentes de tal puntuación esta estrechamente vinculada, razón por la cual sería sorprendente si cada uno de ellos tuviera valor discriminatorio. Podría ser que la medición directa de la permeabilidad vascular pulmonar fuera un mejor índice del daño o lesión alveolar (Schuster, 1995), en tanto que los sistemas de valoración generalizados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) podrían predecir en mejor forma el pronóstico o resultado global (Schuster, 1992).

Epidemiología

No hay datos de que el ARDS sea más frecuente en individuos de edades, géneros o razas particulares. Su incidencia exacta es punto de controversia, tal vez debido a los problemas citados acerca de la definición y el diagnóstico. A menudo se cita la cifra de 75 personas afectadas al año por cada 100,000 sujetos, pero otras estimaciones comprenden la décima o la vigésima parte de dicho número (Lewan dowski et al., 1995). En alguna UCI individual, la incidencia del ARDS quizá refleje la frecuencia relativa de diversos "factores de riesgo" que suelen vincularse con el síndrome.

Cuadro inicial

No es difícil identificar el ARDS cuando una persona sin trastornos preexistentes o coexistentes que puedan semejar o disimular signos y síntomas por lo demás típicos, comienza a mostrar

deben acompañarse de DAD y debe haber una mayor permeabilidad vascular (cuadro 1). El tratamiento no depende de saber si la permeabilidad es anormal o esta presente la lesión alveolar difusa (que obligaría a la práctica de métodos caros y penetrantes), y por esa razón, se hace el diagnóstico de ARDS por inferencia con criterios operacionales semejantes a los sugeridos por la conferencia por consenso de ATS-ESICM (cuadro 1).

Incluso en estas circunstancias es difícil el diagnóstico del ARDS; cualquier proceso patológico que ocasione llenado alveolar puede semejar dicha afección: cualquier síndrome hemorrágico alveolar, otros procesos inflamatorios agudos como neumonitis, y otras causas de edema pulmonar. Si no se cuenta con datos de laboratorio de histopatología que indiquen lesión alveolar difusa (Meyrick, 1980; Tomas hefski, 1990) y sin pruebas directas de una mayor permeabilidad vascular pulmonar (Kaplan, 1991), el diagnóstico del ARDS puede hacerse con certeza solo después de descartar los otros procesos mencionados, o si en retrospectiva los infiltrados en campos pulmonares no desaparecieron a pesar de las medidas para tratar esas otras manifestaciones o cuadros.

Cuantificación de la gravedad de la enfermedad

En la actualidad, el método más difundido para cuantificar la "lesión" en el ARDS es elaborar una puntuación con base en el grado de hipoxemia, la extensión de los infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax y la medición de la distensibilidad del aparato respiratorio (Murray et al., 1988) (cuadro 2). La cuantificación mencionada, aunque es fácil de elaborar, no incluye datos objetivos que apoyen su uso amplio como índice de gravedad o intensidad. La fisiopatología de los tres componentes de tal puntuación esta estrechamente vinculada, razón por la cual sería sorprendente si cada uno de ellos tuviera valor discriminatorio. Podría ser que la medición directa de la permeabilidad vascular pulmonar fuera un mejor índice del daño o lesión alveolar (Schuster, 1995), en tanto que los sistemas de valoración generalizados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) podrían predecir en mejor forma el pronóstico o resultado global (Schuster, 1992).

Epidemiología

No hay datos de que el ARDS sea más frecuente en individuos de edades, géneros o razas particulares. Su incidencia exacta es punto de controversia, tal vez debido a los problemas citados acerca de la definición y el diagnóstico. A menudo se cita la cifra de 75 personas afectadas al año por cada 100,000 sujetos, pero otras estimaciones comprenden la décima o la vigésima parte de dicho número (Lewan dowski et al., 1995). En alguna UCI individual, la incidencia del ARDS quizá refleje la frecuencia relativa de diversos "factores de riesgo" que suelen vincularse con el síndrome.

Cuadro inicial

No es difícil identificar el ARDS cuando una persona sin trastornos preexistentes o coexistentes que puedan semejar o disimular signos y síntomas por lo demás típicos, comienza a mostrar

dificultad respiratoria aguda e infiltrados alveolares bilaterales en la radiografía de tórax, después de una situación clínica "apropiada". Ejemplos de hechos o situaciones bien definidas que algunas veces culminan en ARDS en sujetos por lo demás sanos, son la inhalación de un gas tóxico o la ingestión de algunos medicamentos en dosis tóxicas, la neumonía viral intensa y la aspiración del contenido gástrico durante la reanimación por paro cardíaco.

Como dato interesante, algunas veces transcurren varias horas para que se manifieste la disfunción o dificultad respiratoria (y algunas veces entre uno y tres días) después del hecho o trastorno desencadenante real (cuadro 3). No se ha demostrado por que se presenta tal retraso, y por que varía de una persona a otra, aunque se sospecha ampliamente que se necesita tiempo para que ocurra la plusregulación de los mediadores inflamatorios. Incluso en estos casos, 80% de los sujetos que terminan por mostrar ARDS lo hacen en las primeras 24 h después de haber comenzado el hecho desencadenante (Fowler et al., 1985).

Otro aspecto interesante, y que tampoco ha sido explicado del todo, es que los síntomas de vías respiratorias suelen anteceder al desarrollo completo de infiltrados en la radiografía de tórax. Los infiltrados alveolares invariablemente surgen algunas horas después de haber comenzado los síntomas.

Pocas veces aparecen síntomas respiratorios diferentes de la disnea y la taquipnea. Es claro que la presencia de fiebre, tos y esputo purulentos, los tres de suficiente intensidad, sugieren neumonía primaria y no ARDS. En caso de sibilancias audibles y dolor pleurítico, habría que considerar otros diagnósticos. Sin duda, los síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva también sugieren una causa diferente del edema pulmonar.

Los aspectos más impresionantes y constantes de la exploración física comprenden taquipnea, taquicardia, signos de mayor trabajo de la respiración (retracción de músculos intercostales y empleo de otros músculos accesorios de la respiración durante el esfuerzo inspiratorio) y algunas veces cianosis. Además de los signos mencionados puede haber extraordinaria agitación del sujeto, incluso si no existe alguna cuadro neurológico primario. La hipotensión y los signos de choque se manifiestan solo si también coexiste otro trastorno como sepsis o traumatismo masivo. En forma similar, la fiebre tal vez no sea muy alta, salvo que el cuadro coexistente sea infeccioso. En la exploración pulmonar se captan estertores "secos" en todos los campos del pulmón, aunque la exploración del tórax quizá aporte datos inesperadamente normales, a pesar de infiltrados alveolares notables en la radiografía de tórax. A menudo se escuchan sibilancias telespiratorias, pero no hay una obstrucción franca de las vías respiratorias con prolongación del tiempo espiratorio. También son raros los frotos pleurales. En el cuadro inicial los datos restantes de la exploración física suelen ser normales, salvo que intervengan otros sistemas y órganos con enfermedades preexistentes o coexistentes.

Radiografías de tórax y otros estudios

La radiografía anormal inicial quizás indique sólo una opacificación perihiliar bilateral con opacidades lineales a partir del hilio, lo cual es compatible con edema intersticial. A medida que se forman exudados con edemas alveolares en algunas zonas, las opacidades lineales coalescen en áreas compatibles con "llenado" alveolar. En caso de evolucionar este último trastorno, las imágenes radiográficas mostrarán un número mayor de zonas del parénquima pulmonar afectadas, lo que algunas veces culmina en una "opacificación" casi total de los dos campos

pulmonares. Casi siempre el ataque es bilateral, pero la magnitud real de la afección pulmonar en muchos casos es menos impresionante.

Las sombras radiográficas dentro del parénquima pulmonar pueden ser idénticas a las observadas en la insuficiencia cardíaca congestiva, aunque cuando menos un grupo de investigadores ha concluido que las densidades tienden a ser más periféricas y con una orientación en la que influye menos la fuerza gravitatoria (del vértice a la base en el decúbito intermedio o en el dorsal), que en la típica insuficiencia cardíaca (Milne et al., 1985). Es más importante notar que cuando no existe alguna cardiopatía o sobrecarga intra vascular de líquidos preexistentes o coexistentes, no se detectan otros signos radiográficos de insuficiencia congestiva, como cardiomegalia, redistribución del riego, "manguitos" peri bronquiales, líneas septales periféricas (líneas B de Kerley) y derrames pleurales. Las diferenciaciones anteriores son útiles desde el punto de vista conceptual, pero es frecuente la superposición de signos y es difícil discernir entre causas cardiogénicas y no cardiogénicas en casos individuales.

La tomografía computadorizada (CT) se ha utilizado para evaluar la distribución ventro-dorsal de los infiltrados pulmonares en sujetos con ARDS en posición de decúbito dorsal o ventral (Bone, 1993; Gattinoni et al., 1980). Como dato sorprendente, a pesar de que los infiltrados siempre son bilaterales y difusos, las densidades del parénquima por lo común son mayores en las regiones dorsales que en las ventrales del pulmón en individuos en decúbito dorsal. Algunos de estos infiltrados muestran resolución cuando los pacientes cambian de posición al decúbito ventral, y por ello se piensa que la atelectasia es una causa importante de esta falta de homogeneidad regional. Los gradientes ventro-dorsales en la densidad de pulmones pueden detectarse con la tomografía computadorizada, pero hay una distribución más uniforme en los incrementos de la permeabilidad vascular (Sandiford et al., 1995). La tomografía computadorizada suele señalar barotraumas que en otras circunstancias no se habrían sospechado en las radiografías portátiles corrientes.

Las mediciones del intercambio gaseoso, aunque son absolutamente necesarias para el tratamiento, rara vez son útiles en el diagnóstico. Algunas veces los estudios iniciales en sangre arterial indican alcalosis respiratoria y grados diversos de hipoxemia. La oximetría de pulso en yemas de dedos indica desaturación arterial proporcional a la magnitud de la hipoxemia arterial. Esta suele ser relativamente refractaria a la administración de oxígeno suplementario (es decir, se produce poca mejora cuando se administra oxígeno por catéter nasal o mascarilla). De hecho, dicha hipoxemia "refractaria" es un signo clásico de ARDS e indica que los cortocircuitos intrapulmonares constituyen una causa importante y algunas veces principal de la hipoxemia. Al acumularse el edema alveolar sigue empeorando dicho padecimiento y surge la necesidad de un apoyo ventilatorio mecánico. Cabe esperar que los datos de otras pruebas corrientes de laboratorio sean normales, salvo que reflejen anomalías que sean consecuencia de trastornos coexistentes.

El lavado bronco alveolar (bronchoalveolar lavage, BAL), la obtención de muestras de vías respiratorias por "cepillado" con escobillón en forma protegida y la biopsia transbronquial suelen realizarse en personas con ARDS para evaluar si la causa de nuevos infiltrados en las radiografías o de fiebre persistente es una infección con bacterias nosocomiales sobre añadida, o para descartar la infección por oportunistas (Leeper, 1993). En caso de no haber infección, el dato más notable en las muestras de lavado es un mayor número de leucocitos polimorfonucleares que llegan a comprender incluso el 80% de la población total de células (su cifra normal es menor de 5%). En ocasiones la eosinofilia también es intensa, resultado que es trascendente para la terapéutica. Varias investigaciones indican que es posible realizar en forma inocua los estudios

mencionados, pero no se ha dilucidado en detalle la utilidad y la participación que tienen en los algoritmos diagnósticos.

La vigilancia hemodinámica por medio de un catéter en la arteria pulmonar es una práctica frecuente en el ARDS y suele emprenderse unas cuantas horas después de haber aparecido el cuadro inicial. El edema pulmonar, el gasto cardiaco alto y las bajas presiones de llenado ventricular son signos característicos del ARDS, pero entre los ejemplos de problemas clínicos que causan confusión con la hemodinámica "esperada" del ARDS están la sobrecarga volumétrica intra vascular tratada de manera parcial y el llamado edema pulmonar "pasajero", en el cual las presiones de llenado aumentan sólo durante un lapso de isquemia coronaria, para mostrar resolución antes de realizar el cateterismo de arteria pulmonar. En forma similar, a pesar de que en forma típica el edema pulmonar aparece en el ARDS con presiones hidrostáticas pulmonares normales, las presiones de llenado intracardiaco pueden mostrar incremento ficticio (p. Ej., por incremento de presiones intratorácicas) o como resultado del tratamiento (p. Ej., por administración volumétrica de soluciones para la hipotensión). A su vez puede haber depresión de la función cardiaca (p. Ej., por acidosis, hipoxia o factores depresivos propios de la sepsis). Se ha sobre estimado enormemente su valor diagnóstico en el ARDS.

Los cambios de la mecánica respiratoria (mediciones de la distensibilidad del árbol respiratorio [respiratory system compliance, C_r] o trabajo de la respiración) pueden evaluarse con facilidad en sujetos con ARDS (Marini, 1990). Para definir en detalle la distensibilidad, es posible elaborar curvas de presión/volumen casi estáticas (Matamis et al., 1984), aunque la exactitud de los datos debe lograrse con una interacción casi perfecta entre el paciente y el ventilador. En el ARDS, dicha interacción puede obligar a realizar una sedación profunda u obtener una relajación muscular con agentes paralizantes. Sin embargo, los resultados pueden tener utilidad especial para planificar el apoyo con ventilador.

Si se realizan de manera apropiada, las curvas que se elaboran partiendo de las maniobras anteriores indican a menudo puntos de inflexión inferior y superior en el componente de inflación de la curva, y así representan, primero, un reclutamiento significativo de nuevas unidades pulmonares (punto de inflexión mas bajo), y después un estado de inflación casi máximo (punto de inflexión superior)(Marini, 1990; 1993). Incluso sin medición formal de la distensibilidad es posible obtener por deducción datos útiles a partir de la simple inspección de la curva de presión de vías respiratorias durante la ventilación mecánica.

Patología

El cuadro patológico de la lesión alveolar difusa (DAD) cambia dinámicamente con la evolución y resolución del ARDS (Meyrick, 1980; Tomaszefski 1990). Los cambios que surgen se dividen por comodidad en fases: exudativa (días 1-3); proliferativa (días 3-7) y fibrótica (después de una semana). Estos lapsos, por supuesto, son aproximados y a menudo hay superposición de signos característicos de cada fase. Las anomalías iniciales incluyen edema intersticial, edema alveolar proteináceo, hemorragia y depósito de fibrina. Con el microscopio electrónico es posible detectar perturbaciones y "desnudamiento" de la membrana basal, en particular de células del epitelio alveolar. Después de uno a dos días, se observan a menudo con microscopio corriente membranas hialinas (restos celulares esfacelados de alvéolos, mezclados con fibrina). Los infiltrados celulares pueden ser mínimos o es posible que en ellos predominen los neutrófilos. Se detectan trombos de fibrina en algunos de los capilares alveolares y arterias pulmonares finas.

A pesar de que las células epiteliales alveolares de tipo I abarcan 95% de la superficie alveolar, constituyen aún un tipo de célula con diferenciación terminal que no se regenera. En vez de ello, días después de que comienza el ARDS se advierte la proliferación de las células de tipo II (las células encargadas de la producción de agente tenso activo), que terminan por diferenciarse en nuevas células de tipo I para revestir otra vez las paredes alveolares. Investigaciones activas han planteado el dilema de la forma en que las células de tipo II en proliferación al final disminuyen su número por medio de apoptosis (muerte celular programada) para restablecer una relación normal entre las células y el área de superficie (Puybasset et al, 1995)

Por lo regular, después de una semana, aproximadamente, ha habido resolución de gran parte del edema alveolar, las membranas hialinas son mucho menos notables, el infiltrado con neutrófilos ha sido sustituido por células mononucleares y los fibroblastos proliferan dentro del espacio intersticial con depósito de nuevo colágeno. Al final, esta curación del tejido lesionado puede ocasionar una fibrosis pulmonar, pero es muy variable la magnitud en que surgen las cicatrices. Cuando aparece fibrosis del parénquima, también surgen fibrosis de la íntima e hipertrofia de la capa media de arteriolas pulmonares, junto con obliteración completa de partes del lecho vascular.

La fibrosis pulmonar en el ARDS a menudo ha sido calificada de "intersticial" porque al parecer hay un ensanchamiento extraordinario de las estructuras situadas entre los espacios aéreos debido al material fibroso. Sin embargo, nuevas técnicas inmuno-histoquímicas han indicado que dicha fibrosis suele ser consecuencia del colapso alveolar, en la cual se han incorporado en la pared alveolar el edema proteináceo y los restos celulares de la fase exudativa. Al parecer es poco común el depósito real de colágeno nuevo per se dentro del espacio intersticial (Crouch, 1990; McDonald, 1991).

Patogenia

Una larga lista de agentes, mediadores y trastornos guarda relación con el ARDS y refleja sin duda el hecho de que el pulmón puede ser lesionado por agentes tóxicos después de exposición de sus vías respiratorias o de la corriente sanguínea. Muchos casos aislados del llamado ARDS son ejemplos de edema pulmonar no cardiogénico, pero no siempre se ha corroborado la lesión alveolar difusa real.

Las causas del ARDS han sido clasificadas en directas o indirectas (es decir, si se conoce el mediador desencadenante o si algunas veces se necesita la aparición de una respuesta del huésped para que surja la lesión) (cuadro 3). Hay mayor posibilidad de que sean las causas directas de lesión pulmonar (como aspiración pulmonar) las que culminen en ARDS, no las indirectas. En contraste, los mecanismos indirectos (como el proveniente de la sepsis) son las causas globales más frecuentes del ARDS (Fowler et al., 1983; Hudson et al., 1995; Pepe et al., 1982; Sloane et al., 1992).

El peligro de que surja el ARDS aumenta conforme lo hace el número de causas potenciales (también llamadas algunas veces factores de riesgo) (Hudson et al, 1995; Milberg et al, 1995; Sloane et al, 1992). Por esta razón, dado que a menudo se sospecha que la sepsis (conocida ahora como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o SIRS [systemic inflammatory response syndrome]) constituye un factor contribuyente básico, muchos médicos comienzan a combatir el ARDS con antibióticos tan pronto se considera que la infección es una posibilidad diagnóstica. Si antes del ARDS se advierte sepsis en individuos hospitalizados, el abdomen suele

ser el punto de partida de la infección; cuando aparece sepsis en un sujeto con ARDS establecido, la causa es por lo común una infección pulmonar nosocomial (Bell et al., 1983; Montgomery et al., 1985; Seidenfeld et al., 1980).

Cuando aparece el ARDS fuera del hospital en un sujeto por lo demás sano (que no tenga en forma obvia traumatismos o quemaduras masivos), las causas mas probables incluyen infección por virus, ingestión de drogas ilícitas, inhalación de gases tóxicos, y broncoaspiración de material gástrico después de que otro trastorno cambió el nivel de conciencia (p. Ej., convulsiones o paro cardiaco). A diferencia de ello, si surge el ARDS en una persona hospitalizada, la causa más probable es un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (incluida la sepsis) o la bronco aspiración de material gástrico.

Fase exudativa

Se desconoce aun el mecanismo exacto de las lesiones del endotelio y el epitelio pulmonares, incluso si son desencadenadas por los llamados medios directos. Los agentes dañinos más probables son algunos tipos de oxígeno reactivo y proteasas (Deby-Dupont et al., 1991), provenientes todos ellos al parecer del neutrófilo. También hay que considerar si hay depleción, inactivación o anulación de las defensas corporales normales (fagocitadores de radicales de oxígeno, antiproteasas) y el grado en que ocurren estos fenómenos.

Han despertado enorme interés los mecanismos por los que los neutrófilos se unen a las células endoteliales por medio de moléculas de adherencia: si es posible evitar esta última, la lesión podría aplacarse y eliminarse (Bevilacqua y Nelson, 1993). Los neutrófilos y otras células también liberan diversos metabolitos del ácido araquidónico. Dichos eicosanoides, que actúan como quimioatrayentes, pueden afectar en grado sumo la aparición y la evolución de la lesión pulmonar, por sus efectos vasoactivos o proinflamatorios, pero puede que por sí mismos no sean la causa del aumento de la permeabilidad y del daño celular .

El ARDS surge también en personas con neutropenia grave (Matthay y Wiener-Kronish, 1990). Es posible, quizá probable, que otras células dentro de los pulmones, como los macrófagos histicos, produzcan moléculas tóxicas. Como otra posibilidad, algunas moléculas, como endotoxinas, factor de necrosis pulmonar, interleucinas o factor activante de plaquetas, pueden iniciar de manera directa el daño de la membrana por mecanismos aún no bien conocidos.

Fase fibroproliferativa

Una vez, activados los neutrófilos, no sólo liberan productos potencialmente tóxicos en las superficies endoteliales, sino que también emigran al interior del intersticio pulmonar, en donde lesionan las células residentes y liberan mediadores como el leucotrieno B₄, que actúa como quimioatrayente de otras células de inflamación. Estas últimas, junto con los macrófagos alveolares, son las que se encargan en parte de la eliminación ordenada de restos celulares y la reparación, también ordenada, del epitelio alveolar dañado. Sin embargo, en algunos pacientes el proceso reparativo es desordenado y resulta en una fibrosis profusa que al final hace que el intercambio de gases pierda eficacia y efectividad.

No se sabe la razón por la que una persona experimenta resolución completa de la lesión pulmonar, mientras otra termina por mostrar fibrosis extensa (Marinelli et al., 1990). La membrana basal actúa como un "andamio" al cual emigran los neumocitos II en fase de replica y se

diferencian en células nuevas de tipo I para restablecer el revestimiento alveolar normal (Crouch, 1990). Por ello, es probable que la membrana basal intacta sea esencial para lograr la reparación normal, y si el daño inicial la perturba en grado significativo, cabe esperar que las células no puedan "cubrir" los grandes "huecos" o zonas deficientes y que entonces estas sean llenadas por tejido cicatrizal (Crouch, 1990).

La lesión endotelial secuestra las plaquetas y hace que comience la cascada de coagulación y que aparezcan microtrombos (Jones et al., 1992). La fibrosis intensa se acompaña de la oclusión progresiva y la obliteración concomitante del lecho vascular pulmonar. En el ARDS se han identificado defectos en el llenado de las arterias pulmonares, pero no se conoce ni la forma en que tales defectos se resuelven, ni si alteran la resolución del parénquima lesionado, o si muestran ambas características (Jones et al., 1992). Un factor importante que interviene en la reparación fibroproliferativa posiblemente sea el equilibrio o desequilibrio entre los sistemas procoagulante y fibrinolítico dentro del espacio alveolar.

Fisiopatología

Aparición y resolución del edema pulmonar

El contenido normal de agua extravascular en los pulmones es menor de 500 ml (Sivak y Wiedemann, 1980). El espacio intersticial por lo común puede alojar pequeñas cantidades adicionales del agua mencionada, sin perturbaciones fisiológicas notables. El ensanchamiento del espacio mencionado no altera gravemente la porción fina de la interfaz alveolocapilar, y por esa razón, el solo edema intersticial por lo común ejerce escaso efecto en el intercambio de gases. Sin embargo, el compartimiento intersticial no puede expandirse en forma indefinida. Cuando se duplica aproximadamente el contenido de agua extravascular de los pulmones, surge por lo regular un edema alveolar y disminuye el intercambio de gases (Bongard et al., 1984). El mecanismo principal que explica la aparición de edema pulmonar en el ARDS es la mayor permeabilidad vascular, aunque la sucesión de fenómenos que originan la aparición del edema intersticial al parecer es diferente para el caso del edema alveolar (Staub, 1974, 1978).

Los conocimientos respecto a la forma en que se resuelve el edema pulmonar son mucho mas escasos en comparación con los que se tienen sobre su generación (Matthay, 1985). La resolución del edema mencionado no es simplemente una "inversión" de los fenómenos que lo provocaron. El edema puede resolverse, y quizá lo haga, por medio de varios mecanismos y vías linfáticas, circulación pulmonar y bronquial, vías respiratorias y espacio pleural. La importancia cuantitativa de cada elemento probablemente depende de varios factores que incluyen la rapidez con que surgió el edema, la naturaleza del líquido que lo compone y el volumen acumulado del mismo. Otros factores que pueden intervenir en la resolución del edema pulmonar incluyen si es normal la permeabilidad vascular y que medidas terapéuticas se utilizan (p. Ej., ventilación mecánica con PEEP) que puedan interferir en la resolución por ciertas vías (como serían las linfáticas).

La desaparición del edema alveolar proteináceo (como ocurre en el ARDS) es especialmente interesante. Matthay et al. Han indicado que a medida que el edema abandona el compartimiento alveolar, aumenta la concentración de proteínas; la eliminación ulterior es más lenta, pero no cesa (Matthay et al., 1985; Matthay y Wiener-Kronish, 1990). El hecho de que subsista esta eliminación a pesar del gradiente desfavorable de presión oncótica, sugiere que depende en cierto grado de un proceso de transporte activo (Berthiaume et al., 1988). Sobre tales bases, Matthay et al. Han

indicado que las personas con ARDS que muestran un aumento de la concentración de proteínas en el líquido de lavado alveolar (lo cual denota un transporte epitelial intacto), tienen un mejor pronóstico que los pacientes que no muestran tal incremento (Matthay y Wiener-Kronish, 1990). No se sabe si pueden confirmarse y generalizarse estas observaciones, pero son un elemento promisorio de que quizá en un futuro se cuente con intervenciones terapéuticas para acelerar la resolución del edema.

Son muy escasos los conocimientos respecto al mecanismo por el que son eliminadas las proteínas en el espacio alveolar. Entre los mecanismos posibles están la difusión, la eliminación por la capa de moco en cilios y el transporte transcelular, pero es probable que gran parte de la proteína quede incorporada en la forma de membranas hialinas en el resto del exudado inflamatorio que acompaña al edema por mayor permeabilidad en el caso del ARDS. Sobre tal base, la vía más probable (aunque no corroborada del todo) es la eliminación por intervención de los macrófagos alveolares.

Intercambio gaseoso

Una causa importante de la hipoxemia es la desviación extensa intrapulmonar (Cortocircuito) de derecha a izquierda en la corriente sanguínea, que en el ARDS puede ser de 25 a 50% del gasto cardíaco (Dantzker et al., 1979). Con cualquier grado particular de afección alveolar, la magnitud del cortocircuito es mayor si los vasos que riegan estas regiones muestran dilatación (como sería por acción de prostaglandinas) en vez de constricción (como ocurriría con la hipoxia).

Mecánica pulmonar

En el ARDS disminuye extraordinariamente el cambio del volumen pulmonar, en relación con una modificación particular de la presión transpulmonar (de >80 ml/cmH₂O hasta algunas veces a <20 ml/cmH₂O). El cambio anterior en la "distensibilidad" o volumen interno del aparato pulmonar, reflejado por mayores presiones de inflación, se ha atribuido a la disminución en los segmentos aereables del pulmón en las fases iniciales del ARDS y no a alguna modificación en las propiedades elásticas intrínsecas del tejido pulmonar (Marini, 1990).

En el ARDS aumentan en muy poco grado la resistencia de vías respiratorias, razón por la cual las presiones máximas de vías respiratorias con la inflación máxima deben ser sólo de unos cuantos centímetros de agua por arriba de la presión "estable" o de meseta de equilibrio. En las etapas iniciales del ARDS, las presiones máxima y estable de vías respiratorias que rebasan los 40 a 45 cmH₂O (por arriba del punto superior de inflexión en la curva de presión/volumen pulmonar), suelen denotar la posibilidad de una sobredistensión alveolar acompañada de un barotrauma de mayor peligro. Según algunos expertos, la sobredistensión alveolar (y no la rotura inducida por la presión per se) es la causa fundamental de la lesión por presión de vías respiratorias que surge en el ARDS; por esa razón, algunos estudios prefieren el término volutrauma (o traumatismo por volumen) y no barotrauma.

Evitar la sobredistensión alveolar puede tener la misma importancia que impedir la abertura y el cierre cíclicos de unidades pulmonares atelectásicas y dañadas cuando se hace ventilación por debajo del punto de inflexión inferior en la curva de presión/ volumen pulmonares (Marini, 1995). Esta meta, si es importante, se logra con niveles de PEEP de 10 a 15 cmH₂O, aunque algunas veces se requieren niveles mayores.

Hemodinámica pulmonar

La hipertensión pulmonar es frecuente en el ARDS, pero la presión de arteria pulmonar por lo común muestra un incremento leve o moderado. Al final algunos pacientes terminan por presentar insuficiencia ventricular derecha y el pronóstico en individuos con aumentos significativos de la resistencia vascular pulmonar es peor que entre quienes tienen grados menores de hipertensión pulmonar. Esta observación ha hecho que algunos estudiosos intenten disminuir con fines terapéuticos la resistencia vascular pulmonar.

Son múltiples las causas de hipertensión pulmonar en el ARDS (Jones et al., 1992). En la etapa inicial probablemente predomine la vasoconstricción por hipoxia alveolar o por la intervención de otros mediadores vasoactivos, como tromboxanos y endotelinas, y la obstrucción intravascular por trombos plaquetarios o edema perivascular. En la fase siguiente, una hipertensión pulmonar sostenida o cada vez peor quizá muestre el grado en el que la fibrosis oblitera el lecho vascular. Sobre tal base, el mal pronóstico que conlleva la hipertensión pulmonar tardía en el ARDS tal vez refleje simplemente la gravedad de la fibrosis.

Terapia

Medidas generales

No existen medidas específicas para corregir la anomalía de la permeabilidad o la reacción inflamatoria dañada en el ARDS, por lo cual el tratamiento clínico abarca fundamentalmente medidas de apoyo orientadas a conservar las funciones celulares y fisiológicas (como intercambio de gases, riego de órganos y metabolismo aeróbico), mientras se resuelve el daño pulmonar agudo. Estas medidas deben incluir apoyo ventilatorio mecánico con oxígeno, antibióticos contra infecciones, medidas de apoyo nutricional y vigilancia hemodinámica continua, cuando es necesaria, para servir como guía en la fluidoterapia y las medidas de apoyo cardiovasculares. Son pocas las terapias de apoyo que han sido evaluadas en forma rigurosamente científica, pero cabe utilizar un método basado en la experiencia para integrar un plan terapéutico bastante racional. Se ha hecho una revisión integral de la terapéutica actual basada en este enfoque (Kollef y Schuster, 1995).

Terapias no farmacológicas

Ventilación mecánica

El clínico debe utilizar objetivos específicos para cada paciente y orientados a metas fisiológicas para así definir los ajustes en los controles del ventilador, en lugar de utilizar estrategias "rutinarias" en esta tarea (MacIntyre, 1993; Marini y Kelsen, 1992; Schuster, 1990; Slutsky, 1993). Nuestras propias prioridades incluyen en primer lugar conservar la saturación de oxígeno arterial (es decir, $\text{SaO}_2 \geq 0.9$) y después evitar complicaciones por el incremento de las presiones de vías respiratorias (airway pressures, AWP) (es decir, AWP máxima $>40-45 \text{ cmH}_2\text{O}$ o presiones transalveolares $>35 \text{ cmH}_2\text{O}$), por concentraciones altas de oxígeno inspirado (es decir, $\text{FIO}_2 >0.6$) o por atelectasia innecesaria (PEEP $<10 \text{ cmH}_2\text{O}$ en casi todos los casos). Algunos autores conciben lo anterior como una estrategia de protección del pulmón (Slutsky, 1993). El método global que seguimos es semejante al recomendado por Marinelli e Ingbar (1994).

Los elementos fundamentales de esta estrategia son: 1) reclutar el mayor número posible de unidades pulmonares funcionales 2) conservar el libre tránsito de dichas unidades en todo el ciclo respiratorio, y 3) evitar la sobredistensión alveolar (Marini, 1993; Tsuno et al., 1991). Sobre tal base, dada la forma de la curva de presión/volumen en los comienzos del ARDS (con puntos de inflexión inferior y superior), algunos expertos piensan que debe ajustarse el ventilador de modo que conserve la presión de vías respiratorias entre esos dos puntos. Los datos clínicos tempranos, aunque aun en casos, parecen indicar que es posible mejorar los resultados al adoptar dicho método (Amato et al., 1995).

Los autores concuerdan con la tendencia a usar volúmenes ventilatorios menores (ó a 8 ml/kg) y no los tradicionales volúmenes de 12 a 15 ml/kg de peso. De manera más específica, recomendamos que el volumen ventilatorio inicial sea de 8 ml/kg de peso y se disminuya si la presión transalveolar (es decir la inflación estática o la presión "estable") es mayor de 35 cmH₂O (que suele corresponder a una AWP máxima >40-45 cmH₂O). Es permisible utilizar presiones de inflación estática mayores si existe fibrosis pulmonar, y tolerar presiones máximas mayores si se presenta resistencia de vías respiratorias (como el caso del broncospasmo) (Albert, 1995). Como otra posibilidad, se puede determinar la propia curva de presión/volumen casi estática (Matamis et al., 1984) para optimizar la selección del volumen ventilatorio. Si se aplican volúmenes ventilatorios pequeñísimos (menores de 8 ml/kg de peso), proporcionar respiraciones periódicas de mayor magnitud (es decir \geq a 10 ml/kg) 2 o 3 veces por minuto, para evitar que surja atelectasia. El método señalado por Amato et al. es similar, a pesar de que difiere en algunos puntos específicos (Amato et al., 1995). Los volúmenes tidales bajos (6 ml/kg) han demostrado en trabajos recientemente publicados disminuir la mortalidad en pacientes con ARDS (The ARDS Network, 2000)

La estrategia comentada tiene el fin de llevar al mínimo el daño pulmonar secundario causado por la atelectasia o la sobredistensión alveolar, pero no debe convertirse en una excusa para utilizar una FIO₂ innecesariamente alta. Se desconoce el límite superior en el cual puede administrarse FIO₂ en forma segura en los pulmones ya dañados, pero es posible llevar a la práctica la estrategia de protección señalada en párrafos anteriores con un nivel de FIO₂ en el "límite superior" convencional de 0.6 en un nivel menor, en la mayor parte de los casos (Amato et al., 1995). La clave para alcanzar estos dos objetivos (limitación de la presión "estable" alveolar y de la FIO₂) es saber que una mejor oxigenación depende principalmente de la presión media de vías respiratorias.

Una PEEP positiva constituye sólo uno de varios métodos para incrementar la presión media de vías respiratorias, con el doble objetivo de reclutar unidades no ventiladas del pulmón y conservar el libre tránsito en ellas una vez reclutadas. Por desgracia, no se han definido los puntos terminales óptimos para decidir la magnitud de la PEEP (u otros métodos de incrementar la presión de vías respiratorias medias, para el caso), a pesar de que se ha utilizado durante más de 20 años. Muy comúnmente se siguen dos métodos, y en opinión de algunos autores, ante el peso de los datos científicos, los dos son aceptables. Una de las estrategias es empírica. Se aplica la PEEP en incrementos de 3 a 5 cmH₂O hasta alcanzar los objetivos fisiológicos deseados, que comprenden oxigenación arterial aceptable (es decir, SaO₂ \geq 0.9), niveles relativamente atóxicos de FIO₂ (es decir, FIO₂ \leq 0.6), presiones aceptables de vías respiratorias y mejoría (o por lo menos, ninguna disminución) en el aporte de oxígeno a nivel sistémico (por decrementos en el gasto cardíaco causado por la PEEP) (Marini, 1993). Otros, por supuesto, piensan que quizá estén justificados niveles de PEEP mayores, en particular si hay necesidad de rebasar el punto de inflexión de presión, en la curva de presión/volumen pulmonar.

El otro método para ajustar la PEEP intenta conservar el volumen pulmonar teleespiratorio por arriba del punto de inflexión mas bajo de la curva de presión volumen estática. En casi todos los pacientes, este objetivo se alcanza con niveles de PEEP entre 8 y 15 cmH₂O, aunque en algunos pacientes quizá se necesiten niveles mayores. Desde el punto de vista técnico, el nivel de PEEP medido debe incluir la PEEP intrínseca y la extrínseca, pero en casi todos los casos, en particular con el advenimiento de hipercapnia permisiva, la PEEP intrínseca por lo común no es muy importante en el ARDS. En etapas posteriores de este último síndrome, a menudo falta el punto de inflexión más bajo y es imposible "preseleccionar" el nivel de PEEP para disminuir el punto de inflexión.

Cuando dicho nivel de PEEP no alcanza la oxigenación adecuada con niveles adecuados de FIO₂ y de presión de vías respiratorias, se necesitan medidas adicionales. El primer método que intentan algunos autores es la llamada hipoventilación controlada con hipercapnia permisiva (Marini, 1993). Con este enfoque, se permiten la hipoventilación y la hipercapnia porque suelen ser bien tolerados incrementos graduales de PaCO₂ (incluso de 100 mmHg), en particular si no aparece acidosis significativa (es decir, pH <7.20 a 7.25). Cabe administrar amortiguadores si aparece una acidosis más intensa, o se puede utilizar la eliminación de CO₂ por métodos extracorporales en centros hospitalarios con la experiencia apropiada. Por sí misma, la disminución de la frecuencia ventilatoria proporciona mayor tiempo para la espiración y así disminuye el nivel de auto PEEP y de AWP media. Por esa razón, la hipercapnia permisiva facilita iniciar el uso de modalidades ventilatorias, como la ventilación con razón inversa.

Incluso si se alcanzan los objetivos de oxigenación y de FIO₂, algunas veces persisten niveles excesivamente altos de AWP, que exigen ajustes del ventilador que a su vez culminan en hipercapnia. Por ejemplo, muchas personas con ARDS terminan por mostrar presiones "estables" o de meseta de equilibrio que rebasan las presiones en el punto de inflexión superior, incluso con volúmenes ventilatorios de 10 ml/kg de peso o menores (Roupie et al., 1995). La disminución del volumen ventilatorio de 20 a 30 % disminuye la presión "estable" por debajo del punto de inflexión superior, pero ello se acompaña de un aumento significativo en la PaCO₂ (Roupie et al., 1995). Estudios sin testigos que utilizan una estrategia similar parecen indicar una menor mortalidad de los pacientes, en comparación con las cifras de mortalidad calculadas (Hickling et al., 1990, 1994). Se necesitan estudios prospectivos y con testigos para validar estos resultados.

La ventilación con razón inversa (inverse ratio ventilation, IRV) es un método para incrementar la presión media de vías respiratorias sin aumentar todavía mas las presiones alveolares máximas (Marcy y Marini, 1991). La IRV puede utilizarse en modalidades con control por presión o por volumen (Tharratt et al., 1988).

La diferencia fundamental entre la IRV controlada por presión y la controlada por volumen es que, en el primer caso, se controla la presión de vías respiratorias en tanto se permite que cambien el flujo aéreo y el volumen ventilatorios en la segunda modalidad, se controlan el flujo aéreo y con ello el volumen ventilatorio, en tanto se permite que cambie la presión de vías respiratorias. En situaciones en que cambian la resistencia y las propiedades de distensibilidad del pulmón (como en el broncoespasmo y el edema pulmonar), la modalidad de IRV controlada por presión produce cambios en el flujo aéreo y el volumen ventilatorio. A diferencia de ello, en la modalidad de IRV controlada por volumen cambian las presiones de vías respiratorias. La modalidad de IRV controlada por volumen es la preferida si el objetivo terapéutico es conservar un nivel prefijado de ventilación minuto a pesar de cambios en la impedancia pulmonar. Como otra

posibilidad, la modalidad de IRV controlada por presión es preferible si la meta es limitar la presión de vías respiratorias y evitar la sobredistensión alveolar.

En teoría, la IRV controlada por presión puede ser más inocua porque evita, por definición, las presiones alveolares excesivas (Tharratt et al., 1988). Aun así, existen pocas pruebas de que en lo general los individuos con ARDS se benefician con la IRV (Mercat et al., 1993). Por la razón comentada, algunos autores no recomiendan el empleo de la IRV para el tratamiento sistemático o diario del ARDS. En vez de ello, si es imposible lograr una oxigenación arterial aceptable con una PEEP de 15 cm de H₂O o menor, o cuando el uso de PEEP se acompaña de presiones excesivas de vías respiratorias a pesar de intentos de hipercapnia permisiva, algunos autores utilizan la IRV con el objetivo de salvar la oxigenación sin una presión excesiva de las vías respiratorias. La IRV, sea con control por presión o por volumen con flujo inspiratorio desacelerado, produce patrones de flujo aproximadamente similares. La ventaja principal de la IRV con control por presión en tal situación, es simplemente un mayor control de las presiones "estables" alveolares. Con una u otra forma de IRV, el incremento del tiempo inspiratorio durante el cual aumenta la presión intra torácica puede tener un efecto nocivo notable en el retorno venoso y el gasto cardíaco.

Otros métodos de apoyo ventilatorio mecánico que buscan reclutar y estabilizar unidades pulmonares colapsadas (Villar et al., 1990) son la ventilación con liberación de presión de vías respiratorias (airway pressure release ventilation, APRV) y la ventilación con alta frecuencia (high frequency ventilation, HFV). Los estudios con la nueva modalidad de APRV son aún muy escasos como para hacer recomendaciones basadas en pruebas específicas, y los que se han hecho con la HFV en individuos con ARDS no han señalado ventajas importantes en relación con las formas corrientes de ventilación mecánica (Holzapfel et al., 1987). De hecho, en individuos con enfermedad concomitante de vías respiratorias, la HFV puede ocasionar hiperinflación intensa y puede ser peligrosa. Por esta razón, la mayoría de los autores no recomiendan ninguna de las dos modalidades en forma sistemática en el tratamiento del ARDS mientras no se cuente con datos más favorables.

La insuflación con gas traqueal (tracheal gas insufflation, TGI) es una técnica suplementaria, en particular si se utilizan índices ventilatorios bajos, para mejorar la eficiencia ventilatoria de pequeños volúmenes administrados con técnicas corrientes (al "purgar" el "espacio muerto") (Ravenscraft et al., 1993). Durante la TGI, se aplica una corriente de aire fresco (2 a 14 L/min) por un cateter de diámetro fino a nivel de la carina, de modo que se esquivo el espacio muerto anatómico. Esta técnica se ha utilizado más en investigación que en la práctica clínica.

Otra estrategia que esta en estudio intensivo es el intercambio gaseoso por medio de perfluorocarbono (es decir, ventilación parcial por líquido [partial liquid ventilation, PLV]) en el cual la capacidad residual gaseosa del pulmón es sustituida por perfluorocarbono líquido y las fracciones ventilatorias se expulsan por medio de un ventilador corriente (Gauger et al., 1996; Hirschi et al., 1996; Leach et al., 1993). La mayor densidad del perfluorocarbono líquido (casi el doble de la del agua) pudiera ser útil para abrir zonas atelectásicas inferiores y para eliminar literalmente restos proinflamatorios del espacio alveolar, y al mismo tiempo conservar una oxigenación satisfactoria. Esta técnica novedosa sin duda será objeto de una evaluación intensiva en los próximos años.

Apoyo respiratorio extracorporeal (ERS)

En sujetos con ARDS se han evaluado dos formas de apoyo respiratorio extracorporeal (extracorporeal respiratory support, ERS): oxigenación con membrana extracorporeal (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) y eliminación de CO₂ por métodos extracorporales (extracorporeal CO₂ removal, ECCO₂R). En una investigación prospectiva de ECMO no se encontró beneficio alguno de esta técnica en la supervivencia, en comparación con la ventilación mecánica corriente (Zapol et al., 1979), aunque aun se utilice en algunos centros para apoyo de individuos gravemente afectados por síndrome de disfunción respiratoria del adulto (ARDS).

La ECCO₂R aún se utiliza a menudo en Europa. En Estados Unidos no se ha señalado ventaja alguna en la supervivencia, después del estudio de pacientes de ARDS tratados por la técnica de apoyo mencionada (Morris et al., 1994).

El cateter endovenoso para intercambio gaseoso (IVOX) es una opción que quizá sea menos penetrante para mejorar el intercambio gaseoso (Conrad et al., 1993). Hasta la fecha, la experiencia publicada con dicha técnica se ha limitado a algunas series de pacientes con ARDS grave y no se ha hecho una evaluación rigurosa.

Cambios de posición del paciente

Los infiltrados pulmonares en el ARDS pueden distribuirse de manera no uniforme, razón por la cual los cambios de posición algunas veces mejoran la oxigenación al modificar la distribución del riego sanguíneo. De hecho, el decúbito ventral mejora en grado significativo la oxigenación, incluso en la mitad de individuos con ARDS. El mejor mecanismo para explicar la mejoría del intercambio gaseoso con el decúbito ventral es la mejor ventilación a las unidades dorsales del pulmón, al mismo tiempo que conserva la ventilación en las unidades ventrales y el riego a todas las regiones pulmonares (Lamm et al., 1994). Algunas veces es difícil colocar sistemáticamente a los individuos en posición de decúbito ventral, aunque los problemas de ese tipo pueden ser superados con la colaboración entre los personales medico, asistencial y profesional de otro tipo. No se dispone de elementos que predigan con precisión la respuesta del enfermo a los cambios de posición. Se observan algunas veces en forma transitoria con el decúbito ventral hipotensión, desaturación y arritmias, pero por lo común desaparecen de modo espontáneo. También se desconoce la frecuencia óptima de cambios de posición, pero quizá lo mejor sea cuando menos una vez al día. La técnica de colocación en decúbito ventral debe limitarse a personas que desean conocer en detalle su empleo y sus posibles problemas.

Fluidoterapia

A pesar de que el edema pulmonar en el ARDS proviene de una mayor permeabilidad vascular, siguen siendo factores contribuyentes las fuerzas hidrostáticas intravasculares. Algunos estudios clínicos indican que la función y el pronóstico pulmonares son mejores en individuos que pierden peso, o en quienes la presión capilar o cuneiforme disminuye como resultado de diuresis o restricción de líquidos. Los investigadores de un estudio prospectivo llegaron a una conclusión semejante: la estrategia clínica de restricción de líquidos y diuresis se acompañó de un menor grado de edema pulmonar y menor tiempo de la ventilación mecánica necesaria, aunque se incluyeron en el estudio sujetos con insuficiencia cardiaca congestiva y sobrecarga volumétrica, además de los que tenían ARDS (Mitchell et al., 1992). La estrategia de la diuresis y la restricción hídrica tempranas puestas a prueba en este estudio, no se acompañó de una mayor incidencia de complicaciones como insuficiencia renal y deterioro hemodinámico (Mitchell et al., 1992). Sobre tal

base, los datos mencionados refuerzan la estrategia de restricción relativa de líquidos, en la medida de lo posible, en particular durante los primeros días de haber comenzado el ARDS, mientras haya vigilancia cuidadosa (y corrección en la medida de lo posible) del deterioro de las funciones de órganos terminales por disminución de las funciones hemodinámicas. Los autores por lo común buscan lograr un balance negativo neto de 500 a 1 500 ml, pero con conservación adecuada de la hemodinámica y de los índices de función renal. No se han precisado los beneficios de la restricción hídrica continua o de la diuresis durante más de tres o cuatro días. A menudo se necesita la vigilancia hemodinámica central para precisar la fluidoterapia adecuada, ante la variabilidad hemodinámica de un paciente a otro.

Farmacoterapias

En el tratamiento o prevención del ARDS se han probado numerosos agentes terapéuticos. Por desgracia, ninguno ha tenido buenos resultados absolutos, aunque algunos son promisorios. Ha sido particularmente desalentadora la falta de efecto de la prostaglandina E₁ (Bone et al., 1989), del agente tensoactivo exógeno (Anzueto et al., 1994), de la descontaminación digestiva selectiva, del antioxidante N acetilcisteína y de diversos productos contra endotoxinas y citocinas (Kollef y Schuster, 1995). Otros productos en fase de evaluación que pudieran tener alguna utilidad son el vasoconstrictor almitrina, el ketoconazol (como inhibidor de la síntesis de tromboxano), antiinflamatorios no esteroides como el ibuprofén, y la pentoxifilina, un inhibidor de fosfodiesterasa. Con los nuevos sistemas de presentación, como serían la encapsulación en liposomas, quizá sea posible administrar fármacos como la PGE₁ con mayor eficacia y eficiencia a nivel intracelular. Las sustancias mencionadas, cuando por lo demás se administran por vía endovenosa, tienen efectos vasoactivos inaceptables (Abraham et al., 1996).

Corticoesteroides

En forma global, las personas con ARDS sin duda no se benefician de las dosis altas de corticosteroides en los comienzos de su proceso patológico (Bernard et al., 1987; Bone et al., 1987). Algunos pacientes de ARDS tienen un número importante de eosinófilos en la sangre y los pulmones (como se ha detectado por BAL); ellos pueden mostrar una respuesta impresionante al tratamiento temprano con esteroides (Allen et al., 1989). Estos pacientes también pueden tener alguna forma de neumonía eosinofílica.

Señalamientos aislados sugieren también que la corticoterapia puede ser útil si los fármacos se administran en la fase fibroproliferativa del ARDS (siete a 10 días después de su comienzo) (Meduri et al., 1994). Si es necesario administrar un ciclo más duradero de corticosteroides contra el ARDS durante la fase fibroproliferativa, recomendamos descartar cualquier infección sistémica o tratarla adecuadamente como prioridad neta. Hecho lo anterior, cabe probar 2 a 5 mg de metilprednisolona/kg de peso al día (en fracciones) con disminución de la dosis en la semana o dos semanas siguientes con base en la respuesta clínica. Si al parecer surge una respuesta beneficiosa (mejoría de la oxigenación y "limpieza" de los infiltrados en las radiografías de tórax) es posible continuar con 0.5 a 1.0 mg del esteroide/kg de peso al día hasta la desintubación, y después de esa fecha, todavía disminuir lentamente la dosis. Es imposible hacer recomendaciones más definitivas mientras no se estudie un protocolo con esteroides en una investigación prospectiva que tenga asignación aleatoria y en la que los testigos reciban placebo.

Oxido nítrico (NO)

El óxido nítrico inhalado actúa como un vasodilatador pulmonar selectivo tanto en humanos como en animales, si se le inhala en concentraciones de 5 a 80 ppm (Frostell et al., 1993; Rossaint et al., 1993). La unión rápida del NO a la hemoglobina, por la cual muestra notable afinidad, evita cualquier vasodilatación sistémica notable. En el ARDS, el NO inhalado disminuye las presiones de arteria pulmonar y los cortocircuitos intrapulmonares, incrementa la razón PaO₂/FIO₂ y no cambian la presión arterial media ni el gasto cardiaco (Puybasset et al., 1995; Rassaint et al., 1993). Estos efectos pueden persistir incluso durante muchas semanas. Al parecer, y en forma global, las concentraciones menores tienen la misma eficacia que las mayores. Como ocurre con otros tratamientos contra el ARDS, algunas veces las respuestas individuales son mucho mayores que las respuestas de grupos de enfermos. Es posible que el NO inhalado se torne parte del armamentario terapéutico, en particular en pacientes que tienen incremento excesivo de la presión de la arteria pulmonar, deterioro ventricular derecho o hipoxemia refractaria a otras medidas.

Pronóstico

Es difícil predecir el pronóstico de un paciente individual con ARDS. Los sistemas cuantitativos generales aportan un estimado de la probabilidad de mortalidad al ser internado el enfermo en la UCI (Schuster, 1992). Se ha creado un sistema de puntuación específica para el ARDS (Murray et al., 1988); sin embargo, no se ha validado su exactitud predictiva. El número de órganos y sistemas con insuficiencia adquirida constituye a menudo el indicador pronóstico más importante para personas que necesitan cuidados intensivos, comprendidos los sujetos con ARDS. Además, la insuficiencia hepática que acompaña al ARDS conlleva un pronóstico particularmente insatisfactorio.

En los 20 años o más transcurridos desde que se describió por primera vez el ARDS, la mortalidad parece haberse mantenido en un nivel relativamente constante, es decir, 60 a 70% (Rinaldo, 1990). Sin embargo, señalamientos ulteriores sugieren que las cifras de mortalidad al parecer han disminuido a 40%, aproximadamente (Milberg et al., 1995; Schuster, 1995). La explicación de esta mejoría aparente en los pronósticos no es clara, pero la disminución quizá sea resultado de diferencias entre las poblaciones de pacientes; un menor empleo de corticosteroides en etapa inicial del ARDS; un empleo mayor de dichos productos en la etapa final del síndrome; una mayor atención a la fluidoterapia; una mejoría del apoyo hemodinámico y nutricional; mejores antibióticos contra infecciones nosocomiales; cambios en las estrategias de apoyo con ventilador, o beneficios del tratamiento por medio de protocolos, con datos obtenidos de investigaciones clínicas.

Se han buscado elementos de predicción más específicos para el pronóstico en sujetos con ARDS a partir de las mediciones de diversos factores séricos y de lavado pulmonar. Las concentraciones del antígeno-factor de von Willebrand en suero, del factor activador de neutrófilos/interleucina 8 en el líquido de lavado de espacios aéreos y del péptido procolágeno en el líquido de BAL guardan relación con los resultados finales o con la evolución de la enfermedad en algunos de los estudios hechos, aunque no en todos (Clark et al., 1995; Miller et al., 1992; Rubin et al., 1990).

El factor determinante del pronóstico en sujetos en ARDS (Matthay y Wiener-Kronish, 1990) al parecer es la integridad de la barrera epitelial en relación con la resolución del edema alveolar. En forma semejante, los cambios de la razón PaO₂/FIO₂ después del tratamiento inicial del ARDS pueden diferenciar entre quienes vivirán y quienes morirán (Bone et al., 1989). Hoy día, ninguno

de los marcadores mencionados ha sido validado como medio preciso para predecir el pronóstico en un paciente individual con ARDS. No es sorprendente que las personas que terminan por mostrar fibrosis tengan un pronóstico más insatisfactorio que aquellas que no muestran tal complicación (Martin et al., 1995; Meduri, 1995).

El pronóstico funcional a largo plazo para los supervivientes de ARDS suele ser satisfactorio en términos generales (McHugh et al., 1994). Las anomalías a largo plazo en la función pulmonar son más frecuentes si esta última muestra deterioro durante varios días después de comenzar el ARDS. Gran parte de la mejoría en la función pulmonar y en la salud percibida se observa en los primeros tres meses después de un episodio de ARDS (McHugh et al., B 1994). Los mejores elementos de predicción de deficiencia a largo plazo de la función pulmonar entre los supervivientes, parecen ser la persistencia del deterioro de dicha función durante más de tres días después de haber comenzado el ARDS, y los índices fisiológicos de la intensidad del mismo (como presiones máximas de la arteria pulmonar, distensibilidad mínima torácica estática, y nivel máximo de PEEP).

Título: Incidencia y Factores de Riesgo para Mortalidad en el S.I.R.A. Tenemos Los Mismos Predictores? Estudio de Cohorte

Objetivos:

Medir la densidad de incidencia y prevalencia puntual anual, mortalidad y principales factores pronósticos para muerte en nuestros pacientes que desarrollan S.I.R.A.

Material y Métodos:

El estudio se realizó en la U.T.I del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (I.N.C.M.N.S.Z.) que es un hospital de referencia de 3er nivel para adultos de la Secretaría de Salud, tiene en promedio 300 camas, su U.T.I. es médico quirúrgica con 14 camas. Se revisaron los expedientes de todos los ingresos a la U.T.I. del I.N.C.M.N.S.Z. durante un año (1º marzo de 1999 al 29 de febrero del 2000). Ingresaron al estudio todos aquellos pacientes con Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (S.I.R.A.) según el consenso americano-Europeo, requiriéndose los siguientes criterios: 1) Inicio agudo; 2) $PaO_2/FiO_2 < 200$ (a pesar de los niveles de PEEP); 3) Infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax; 4) Presión de oclusión de la arteria pulmonar $< 18\text{mmHg}$ o no evidencia de hipertensión en la aurícula izquierda.

Los factores de riesgo asociados al desencadenamiento de S.I.R.A. se definieron como todas aquellos trastornos asociados con S.I.R.A. durante las primeras 24 hrs y se clasificaron como directos e indirectos.

Se definió sepsis como la presencia de dos o más de las expresiones siguientes, como consecuencia de infección: una temperatura $>38^\circ\text{C}$ o $< 36^\circ\text{C}$, frecuencia cardiaca mayor de 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria mayor de 29 respiraciones por minuto, o $PaCO_2 \leq 32$ mm Hg, recuento leucocitario mayor de $12,000$ células/ mm^3 o menor de $4,000$ células/ mm^3 , o más del 10% de formas inmaduras (bandas) además de cultivos orgánicos positivos.

Se investigaron las siguientes variables: Edad, sexo, servicio de donde provino el paciente con posterior pase a U.T.I., días de estancia hospitalaria y en U.T.I., enfermedades comórbidas principales, APACHE II al ingreso, factores asociados al desarrollo de S.I.R.A. (directos e indirectos), en caso de estar asociada la sepsis origen del foco infeccioso con microorganismos aislados, tiempo transcurrido entre la presentación del factor de riesgo e inicio de ventilación mecánica, el tiempo en ventilación mecánica, la modalidad ventilatoria utilizada y de destete, la necesidad de parálisis muscular para la ventilación, la presencia o ausencia de complicaciones asociadas a ventilación mecánica, la más baja PaO_2/FiO_2 , máximo PEEP utilizado, utilización de cateter de Swan-Ganz, utilización de aminas (adrenalina o noradrenalina), el tipo de alimentación recibida, necesidad de realización de traqueostomía, uso concomitante de esteroides durante la evolución del S.D.R.A., la correlación clínico radiológica, las causas de muerte y la realización de necropsia.

Análisis estadístico:

Se capturaron los datos en una base de datos del programa S.P.S.S. 9.0 para windows, se usó análisis bivariado para búsqueda de asociaciones (t de Student y chi cuadrada o exacta de Fisher). Se realizó análisis multivariado por regresión logística para ajuste y evaluación de confusores por método stepwise forward.

Resultados:

Se revisaron 550 casos. 40 pacientes cumplieron criterios de S.I.R.A. 18 hombres y 22 mujeres (45 y 55% respectivamente)(gráfica 1) La prevalencia puntual fue del 8.8%. La densidad de incidencia fue del 19 por 100 anual. La mortalidad fue del 55% (gráfico 2).

De manera univariada, encontramos que la edad en el grupo de SIRA fue de 45.7 ± 17.0 . El índice de Kirby fue de 97.9 ± 44.0 , y el APACHE II de ingreso de 18.0 ± 6.2 . El máximo de PEEP usado en todo el grupo fue de 13.8 ± 2.8 .

Las variables que se encontraron con relevancia estadísticamente significativa fueron la clasificación en la escala APACHE II y la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Estas variables estadísticamente significativas así como el resultado de los análisis bivariado, multivariado y regresión logística entre pacientes vivos y muertos se presentan en los cuadros y gráficas anexos (cuadros 4,5,6,7,8 y gráficas 1,2,3,4)

Discusión:

La identificación de factores de riesgo asociados a una alta incidencia de S.D.R.A. es crucial para designar un tratamiento apropiado asimismo el conocimiento del tiempo del desarrollo del S.D.R.A. en relación a la presentación de dichos factores de riesgo. Diversos análisis univariados han identificado factores de riesgo asociados a una mayor mortalidad en S.D.R.A. como síndrome séptico preexistente, diversas fallas orgánicas, edad avanzada, presencia de comorbilidad o enfermedades crónicas como la cirrosis hepática, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, trasplante de órganos, neoplasias malignas activas, neumonía nosocomial, utilización de aminas vasoactivas y cateter de flotación de la arteria pulmonar además de la escala de APACHE II (evaluación de salud crónica y fisiológica aguda).

El objetivo del estudio fue obtener información epidemiológica en nuestra población hospitalaria que nos sirva en el futuro para prevenir o modificar el desarrollo del S.D.R.A. El objetivo primario fue conocer la prevalencia y mortalidad del S.D.R.A. mientras que los objetivos secundarios fueron determinar los principales factores de riesgo para presentar el síndrome y los factores pronósticos más importantes de dicho proceso patológico.

En cuanto a la incidencia, es el primer valor obtenido en el Instituto, no hay punto a comparación ya que nuestra población es muy particular: Inmunosuprimidos, pacientes con varias comorbilidades, bajo tratamiento con polifarmacia y ausencia de pacientes de trauma. Los estudios publicados en relación a este tópico son en población abierta y no son extrapolables a nuestra realidad. En cuanto a la prevalencia, casi uno de cada 10 de nuestros pacientes en U.T.I. hacen el S.I.R.A., lo que lo hace ser una de las patologías y complicaciones más frecuentes. Tampoco hay estudios reportados en la literatura en relación a la prevalencia del S.I.R.A. en una U.C.I. y en cuanto a los factores predictores de mortalidad en nuestro análisis se encontró a la clasificación de APACHE II Y $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ como las variables que predicen mayormente este riesgo en nuestros pacientes con S.I.R.A. Tenemos concordancia en lo encontrado en cuanto al APACHE II, ya fue reportado previamente como un buen predictor con este fin y puede ser utilizado como una herramienta útil para predecir mortalidad en este síndrome. La relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ no ha sido reportada como un factor de riesgo para mortalidad, incluso en nuestro estudio fue más contundente el valor predictivo de una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ baja que APACHE II bajo como se muestra claramente en la tabla 9. De los otros factores predictores de mortalidad encontrados en la literatura como uso de aminas vasoactivas, utilización de cateter de Swan-Ganz,

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

inmunosupresión, sepsis, neoplasias, falla multiorgánica nosotros no encontramos significancia clínica ni estadística.

Es necesario hacer más estudios relacionados a predicción de factores de mortalidad en S.I.R.A. ya que hasta la fecha no hay validado un solo parámetro que aisladamente tenga una sensibilidad y especificidad aceptable.

Conclusiones:

- 1) La densidad de incidencia para S.I.R.A. en nuestra unidad fue del 19 por 100 anual.**
- 2) La prevalencia de S.I.R.A. en nuestra unidad fue del 8.8%**
- 3) Se identificaron como factores predictores de mortalidad en nuestros pacientes con S.I.R.A. la clasificación APACHE II y $< PaO_2/FiO_2$.**
- 4) El S.I.R.A. es una causa importante de muerte (55%) en nuestros pacientes de U.C.I.**

APÉNDICE DE CUADROS, GRÁFICOS Y TABLAS

Cuadro 1
Definiciones y criterios diagnósticos

	Lesión pulmonar	ARDS
	Recomendación de ATS-ESICM	Recomendación de ATS-ESICM
Definiciones	"Síndrome de inflamación y mayor permeabilidad que no se debe a hipertensión capilar pulmonar".	ALI grave
Criterios	Infiltrados bilaterales de comienzo agudo en las radiografías PaO ₂ /FiO ₂ <300	Criterios de ALI pero PaO ₂ /FiO ₂ <200
Cuantificación	LIS, síntomas de puntuación general	LIS, sistemas de puntuación general

ATS= American Thoracic Society; ESICM= European Society of Intensive Care Medicine; ALI= Lesión o daño pulmonar agudo; ARDS= Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda; LIS= Puntuación de lesión pulmonar

Cuadro 2

Componentes de la puntuación de lesión pulmonar (LIS)

- Extensión de afección en la radiografía de tórax
- Valor de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$
- Cantidad de PEEP
- Distensibilidad del aparato respiratorio

Límite de valores para cada componente: 0-4

Arbitrariamente, $\text{ARDS}=\text{LIS}>2.5$

Cuadro 3

Patologías y trastornos que a menudo se acompañan de ARDS

Directos	Indirectos
Broncoaspiración	Sepsis
Inhalación de gases tóxicos	SIRS
Contusión pulmonar	Traumatismo no torácico
Infección pulmonar	Transfusión masiva
	Quemaduras
	Pancreatitis
	Sobredosis de fármacos

SIRS= Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Gráfico 1
Distribución por Sexo

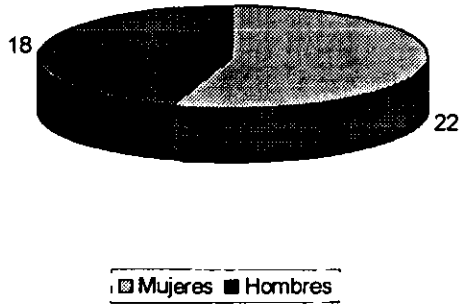


Gráfico 2
Mortalidad

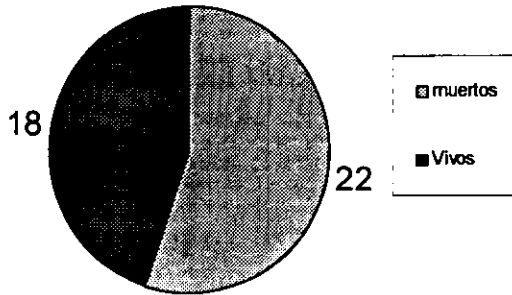


Gráfico 3

PaO₂/FiO₂ de ingreso por grupo de resultado.

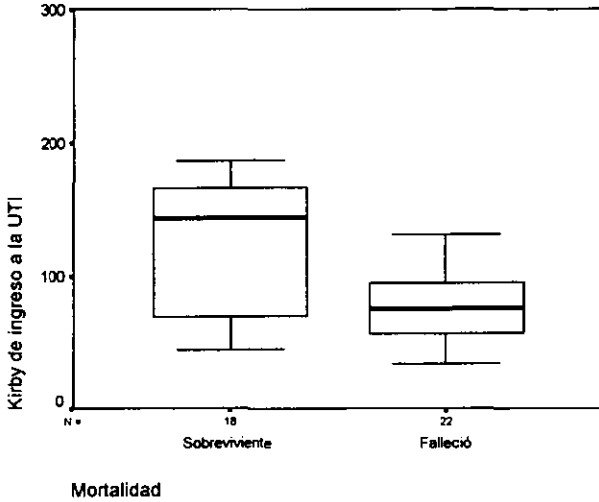


Gráfico 4.

APACHE II en las primeras 24 horas.

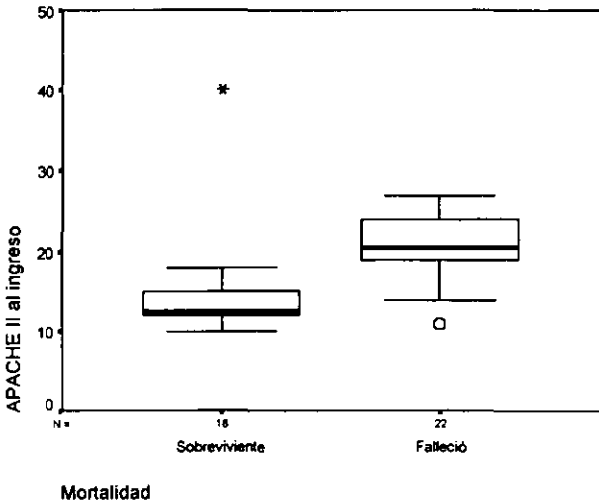


Gráfico 5
Número de pacientes vivos y
mueros con PaO₂/FiO₂

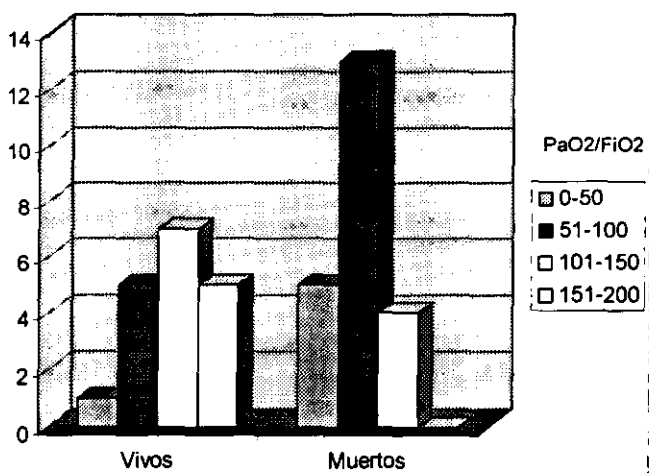


Tabla 4
ANÁLISIS BIVARIADO

Variable	Valor p
<PaO ₂ /FiO ₂	0.001
APACHE II	0.001
Máximo PEEP	0.002
Edad	0.163
Peso	0.314
Días entre F. Riesgo e inicio AMV	0.495

Tabla 5
VARIABLES ESTADISTICAMENTE
SIGNIFICATIVAS

Variable	Diferencia (promedio)	IC (95%)
APACHE II	-6.11	-9.6, -2.5
<PaO ₂ /FiO ₂	48.62	22.8, 74.3
Máximo PEEP	-2.6	-4.2, -1

Tabla 6
ANÁLISIS BIVARIADO

Variable	RR	IC (95%)
Género Fem	0.962	0.545, 1.698
Cancer	1.6	1.019, 2.723
F. Indirectos	0.918	0.509, 1.650
Broncoaspiración y/o neumonía	1.431	0.781, 2.623
SIRS y/o sepsis y/o pancreatitis	0.918	0.509, 1.656
Swan-Ganz	1.777	0.888, 3.555

Tabla 7
ANÁLISIS BIVARIADO

Variable	RR	IC (95%)
NPT	0.866	0.466, 1.609
Relajantes M.	4.285	1.183, 15.521
Inversión I:E	1.596	0.893, 2.853
Prono	1.272	0.712, 2.274
AMV no inv	0.857	0.472, 1.554

Tabla 8
ANÁLISIS MULTIVARIADO

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)
<PaO ₂ /Fi O ₂	-.0294	.0123	5.7349	1	.0166	-.2605	.9711
APACHE II	.1782	.0831	4.5906	1	.0321	.2169	1.1950
Constante	-.1143	1.909	.0036	1	.9523		

Tabla 9
ANÁLISIS REGRESIÓN LOGÍSTICA
EN PACIENTES HIPOTÉTICOS

APACHE II	<PaO ₂ /FiO ₂	Momios
18	100	1
16	75	1.4
16	120	0.3
22	75	4.2
22	120	1.13

Bibliografia

- Abraham E, Park YC, Covington P, et al: Liposomal prostaglandin E1 in acute respiratory distress syndrome: A placebo-controlled, randomized, double-blind, multicenter clinical trial. *Crit Care Med* 24:10-15, 1996.
- Albert RK: A critique of the ACCP Consensus Conference on mechanical ventilation. *J Intensive Care Med* 10:200-200, 1995.
- Allen JN, Pacht ER, Oadek JE, et al: Acute eosinophilic pneumonia as a reversible cause of noninfectious respiratory failure. *N Engl J Med* 321:569-574, 1989.
- Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, et al: Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome: A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 152:1835-1846, 1995.
- Anzueto A, Baughman R, Ountupalli K, et al: An international randomized, placebo controlled trial evaluating the safety and efficacy of aerosolized surfactant in patients with sepsis induced ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 149:A567, 1994.
- Bell RC, Coelson J, Smith JD, et al: Multiorgan failure and infection in adult respiratory distress syndrome. *Ann InternMed* 99:293-297, 1983.
- Bernard OR, 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* 149(3):818-824, 1994.
- Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, et al: High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 317(25):1565-1570, 1987.
- Berthiaume Y, Broaddus VA, Cropper MA, et al: Alveolar liquid and protein clearance from normal dog lungs. *J Appl Physiol* 65(2):585-593, 1988.
- Bevilacqua MP and Nelson RM: Endothelial-leukocyte adhesion molecules in inflammation and metastasis. *Thromb Haemost* 70(1):152-154, 1993.
- Bombino M, Gattinoni L, Presenti A, et al: The value of portable chest roentgenography in adult respiratory distress syndrome: Comparison with computed tomography. *Chest* 100:762-769, 1991.
- Bone RC: The ARDS lung: New insights from computed tomography. *JAMA* 269:2134-2135, 1993.
- Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, et al: Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 92(6):1032-1036, 1987.
- Bone RC, Maunder R, Slotman a, et al: An early test of survival in patients with the adult respiratory distress syndrome. The PaO₂/FIO₂ ratio and its differential response to conventional therapy. Prostaglandin E1 Study Group. *Chest* 96(4):849-851, 1989a.
- Bone RC, Slotman G, Maunder R, et al: Randomized double-blind, multicenter study of prostaglandin E1 in patients with the adult respiratory distress syndrome. Prostaglandin E1 Study Group. *Chest* 96(1):114-119, 1989b.
- Bongard FS, Matthey M, MacKersie RC, et al: Morphologic and physiologic correlates of increased extravascular lung water. *Surgery* 96(2):395-403, 1984.
- Clark JG, Milberg JA, Steinberg KP, et al: Type III procollagen peptide in the adult respiratory distress syndrome. Association of increased peptide levels in bronchoalveolar lavage fluid with increased risk for death. *Ann Intern Med* 122(1):17-23, 1995.
- Conrad SA, Eggerstedt JM, Morris VF, et al: Prolonged extra corporeal support of gas exchange with an intravenacaval oxygenator. *Chest* 103:158-161, 1993.
- Crouch E: Pathobiology of pulmonary fibrosis. *Am J Physiol* 259:L159-184, 1990.
- Dantzker DR, Brook CJ, Dehart P, et al: Ventilation perfusion distribution in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 120:1039-1052, 1979.
- Deby-Dupont G, Lamy M, Faymonville ME, et al: Proteases and antiproteases in the Adult Respiratory Distress Syndrome. In Zapol WM, and Lemaire F (eds): *Adult Respiratory Distress Syndrome*. New York, Marcel Dekker, 1991, pp 305-352.
- Fowler AA, Hamman RF, Good JT, et al: Adult respiratory distress syndrome: Risk with common predispositions. *Ann Intern Med* 98:593-597, 1983.
- Fowler AA, Hamman RF, Zarba GO, et al: Adult respiratory distress syndrome. Prognosis after onset. *Am Rev Respir Dis* 132(3):472-478, 1985.

- Frostell CG, Blomquist H, Hedenstierna G, et al: Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilation. *Anesthesiology* 78:427-435, 1993.
- Gattinoni L, Presenti A, Torresin A, et al: Adult respiratory distress syndrome profiles by computed tomography. *J Thorac Imaging* 1 (3):25-30, 1986.
- Gauger PO, Prankoff T, Schreiner RJ, et al: Initial experience with partial liquid ventilation in pediatric patients with the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 24:15-22, 1996.
- Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R, et al: Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 16(6):372-377,1990.
- Hickling KG, Walsh J, Henderson S, et al: Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: A prospective study. *Crit Care Med* 22(10):1566-1578, 1994.
- Hirschl RB, Prankoff T, Wise C, et al: Initial experience with partial liquid ventilation in adult patients with the acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 275:383-389, 1996.
- Holzappel L, Robert D, Perrin F, et al: Comparison of high-frequency jet ventilation to conventional ventilation in adults with respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 13(2):100-105, 1987.
- Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, et al: Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 151(2):293-301, 1995.
- Jones R, Reid LM, Zapol WM, et al: Pulmonary vascular pathology: Human and experimental studies. In Zapol WM, and Falke KJ (eds): *Lung Biology in Health and Diseases*. New York, Marcel Dekker, 1992, pp 23-160.
- Kaplan JD, Calandrino FS, Schuster DP, et al: A positron emission tomographic comparison of pulmonary vascular permeability during the adult respiratory distress syndrome and pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 143(1):150-154, 1991.
- Kollef MH and Schuster DP: The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 332(1):27-37, 1995.
- Lamm WJ, Graham MM, Albert RK, et al: Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 150:184-193, 1994.
- Leach CL, Fuhrman BP, Morin FC, et al: M Perfluorocarbon associated gas exchange (partial liquid ventilation) in respiratory distress syndrome: A prospective, randomized, controlled study. *Crit Care Med* 21(9):1270-1278, 1993.
- Lepor KV Jr: Diagnosis and treatment of pulmonary infections in adult respiratory distress syndrome. *New Horizons* 1: 550-562, 1993.
- Wandowski K, Metz J, Deutschmann C, et al: Incidence, severity, and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 151:1121-1125,1995.
- McDonald JA: Idiopathic pulmonary fibrosis: A paradigm for lung injury and repair. *Chest* 99:87S-93S, 1991.
- McHugh LO, Milberg JA, Whitcomb ME, et al: Recovery of function in survivors of the acute MI respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 150(1):90-94, 1994.
- McIntyre NR: Building consensus on the use of mechanical ventilation. *Chest* 104:334-335, 1993.
- Marcy TW and Marini JJ: Inverse ratio ventilation in ARDS. Rationale and implementation. *Chest* 100:494-504, 1991.
- Marinelli WA, Henke CA, Harmon KR, et al: Mechanisms of alveolar fibrosis after acute lung injury. *Clin Chest Med* 11(4):657-672,1990.
- Marinelli WA and Ingbar DH: Diagnosis and management of acute lung injury. *Clin Chest Med* 15(3):517-546,1994.
- Marini JJ: Lung mechanics in the adult respiratory distress syndrome. Recent conceptual advances and implications for management. *Clin Chest Med* 11(4):673-690,1990.
- Marini JJ: New options for the ventilatory management of acute lung injury. *New Horiz* 1(4):489-503, 1993.
- Marini JJ: Tidal volume, PEEP, and barotrauma: An open and shut case? *Chest* 109:302-304, 1995.
- Marini JJ and Kelsen SO: Re targeting ventilatory objectives in adult respiratory distress syndrome. *New treatment prospects persistent questions*. *Am Rev Respir Dis* 146(1):2-3, 1992.

- Martin C, Papazian L, Payan MJ, et al: Pulmonary fibrosis correlates with outcome in adult respiratory distress syndrome. A study in mechanically ventilated patients. *Chest* 107(1):196-200, 1995.
- Matamis D, Lemaire F, Hart A, et al: Total respiratory pressure volume curves in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 86(1):58-66, 1984.
- Matthay MA: Resolution of pulmonary edema: Mechanisms of liquid, protein, and cellular clearance from the lung. *Clin Chest Med* 6:521-545, 1985.
- Matthay MA, Berthiaume Y, Staub NC, et al: Long-term clearance of liquid and protein from the lungs of unanesthetized sheep. *J Appl Physiol* 59:928-934, 1985.
- Matthay MA and Wiener-Kronish JP: Intact epithelial barrier function is critical for the resolution of alveolar edema in humans. *Am Rev Respir Dis* 142(6):1250-1257, 1990.
- Meduri GU: Pulmonary fibroproliferation and death in patients with late ARDS. *Chest* 107:5-6, 1995.
- Meduri GU, Chinn AJ, Leeper KV et al. Corticosteroid rescue treatment of progressive fibroproliferation in late ARDS patterns of response and predictors of outcome. *Chest* 105:1516-1527, 1994.
- Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG, et al: Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator associated pneumonia. *Chest* 106(1):221-235, 1994b.
- Mercat A, Graini L, Teboul JL, et al: Cardiorespiratory effects of pressure controlled ventilation with and without inverse ratio in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 104(3):871-875, 1993.
- Meyrick B: Pathology of the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Clin* 2(3):405-428, 1986.
- Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP, et al: Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993. *JAMA* 273(4):306-309, 1995.
- Miller EJ, Cohen AB, Nagao S, et al: Elevated levels of NAP 1/interleukin 8 are present in the airspaces of patients with the adult respiratory distress syndrome and are associated with increased mortality. *Am Rev Respir Dis* 146(2):427-432, 1992.
- Milne EN, Pistoletti M, Miniati M, et al: The radiologic distinction of cardiogenic and noncardiogenic edema. *AJR* 144(5):879-894, 1985.
- Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, et al: Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis* 145(5):990-998, 1992.
- Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ, et al: Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 132(3):485-489, 1985.
- Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, et al: Randomized clinical trial of pressure controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO2 removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 149(2):295-305, 1994.
- Murray Jf, Matthay MA, Luce JM, et al: An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 138(3):720-723, 1988.
- Pape PE, Potón RT, Reus DH, et al: Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Surg* 144:124-130, 1982.
- Puybasset L, Rouby JJ, Mourgeon E, et al: Factors influencing cardiopulmonary effects of inhaled nitric oxide in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 152(1):318-328, 1995.
- Ravenscraft SA, Burke WC, Nahum A, et al: Tracheal gas insufflation augments CO2 clearance during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 148:345-351, 1993.
- Rinaldo JE: The prognosis of the adult respiratory distress syndrome: Inappropriate pessimism? *Chest* 90:470-471, 1990.
- Rossaint R, Falke Kjauf, Slama K, et al: Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 328(6):399-405, 1993.
- Roupio E, Dambrosio M, Servillo G, et al: Titration of tidal volume and induced hypercapnia in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 152(1):121-128, 1995.
- Rubin DB, Wiener Kronish JP, Murray Jr: et al: Elevated von Willebrand factor antigen is an early plasma predictor of acute lung injury in nonpulmonary sepsis syndrome. *J Clin Invest* 86(2):474-480, 1990.

- Sandford P, Province MA, Schuster DP, et al: Distribution of regional density and vascular permeability in the adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 151(3):737-742, 1995.
- Schuster DP: A physiologic approach to initiating, maintaining, and withdrawing mechanical ventilatory support during acute respiratory failure. *Am J Med* 88(3):268-278, 1990.
- Schuster DP: Predicting outcome after ICU admission. The art and science of assessing risk. *Chest* 102:1861-1870, 1992.
- Schuster DP: What is acute lung injury? What is ARDS? *Chest* 107(6):1721-1726, 1995.
- Schuster DP and Kollef M: The acute respiratory distress syndrome. *Disease a Month* 42:5-04, 1996.
- Seidenfeld JJ, Pohl DF, Bell RC, et al: Incidence, site, and outcome of infections in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 134(1):120, 1986.
- Sivak ED and Wiedemann HP: Clinical measurement of extravascular lung water. *Crit Care Clin* 2(3):511-526, 1986.
- Sloane PJ, Gee MH, Gottlieb JE, et al: A multicenter registry of patients with acute respiratory distress syndrome. Physiology and outcome. *Am Rev Respir Dis* 146(2):419-426, 1992.
- Slutsky A: Mechanical ventilation (American College of Chest Physicians Consensus Conference). *Chest* 104:1833-1859, 1993.
- Tharratt RS, Allen RP, Albertson TE, et al: Pressure controlled inverse ratio ventilation in severe adult respiratory failure. *Chest* 94(4):755-762, 1988.
- The ARDS network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury. *Vol* 342: 1301-1308, 2000.
- Tomaszefski JF Jr: Pulmonary pathology of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 11(4):593-619, 1990.
- Tsuno K, Miura K, Takeya M, et al: Histopathologic pulmonary changes from mechanical ventilation at high peak airway pressures. *Am Rev Respir Dis* 143:1115-1120, 1991.
- Villar J, Winston B, Slutsky AS, et al: Non-conventional techniques of ventilatory support. *Crit Care Clin* 6:579-603, 1990.
- Zapol WM, Snider MT, Hill JD, et al: Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. *JAMA* 242:2193-2196, 1979.